

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DEL DIAGNÓSTICO

FACULTAD DE MEDICINA



**UNIVERSIDAD
DE SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**ESTUDIO DEL IMPACTO ECONÓMICO DE LA EVALUACIÓN DE LAS
REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A LOS MEDICAMENTOS EN UN
SERVICIO DE ALERGOLOGÍA**

MIRIAM SOBRINO GARCÍA

Licenciada en Medicina

Para optar al título de Doctor

Directores de Tesis:

Dr. D. Ignacio Dávila González

Dr. D. Francisco Javier Muñoz Bellido

Tutora del Programa de Doctorado:

Dra. Dña. M^a Ángeles Serrano García

Salamanca, 10 de julio de 2020

Compendio de trabajos previamente publicados o aceptados para publicación (los datos bibliométricos se detallan en el Anexo IV).

- Sobrino-García M, Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, Macías E, Gracia-Bara MT, Laffond E, Lázaro-Sastre M, Martín-García C, de Arriba-Méndez S, Campanón-Toro MV, Gallardo-Higueras A, Dávila I. A comprehensive prospective study of costs associated to the evaluation of beta-lactam allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019 Oct 10;0. Vol 31 (1). doi: 10.18176/jiaci.0457. [Epub ahead of print].
- Sobrino-García M, Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, Macías E, Gracia-Bara MT, Laffond E, Lázaro-Sastre M, Martín-García C, de Arriba-Méndez S, Campanón-Toro MV, Gallardo-Higueras A, Dávila I. A prospective study of costs associated to the evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2020 Jun;75(6):1495-7. doi: 10.1111/all.14169. [Epub 2020 Jan 17].
- Sobrino-García M, Muñoz-Bellido FJ, Macías E, Lázaro-Sastre M, de Arriba-Méndez S, Dávila I. A prospective study of costs associated with the evaluation of beta-lactam allergy in children. *J Pediatr*. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.04.018. [Available online 10 June 2020].

El Prof. Dr. D. Ignacio J. Dávila González, Profesor Titular del Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico y el Prof. Dr. D. Francisco Javier Muñoz Bellido, Profesor Asociado del Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “*Evaluación de los procedimientos diagnósticos y el impacto económico de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos en un Servicio de Alergología*”, que presenta la Licenciada en Medicina Dña. Miriam Sobrino García ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico y reúne, a nuestro juicio, originalidad y contenido suficientes para que sea presentado ante el Tribunal correspondiente y optar al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, expedimos el presente certificado en Salamanca, a 8 de junio de 2020.

Prof. Dr. D. Ignacio J. Dávila González

Prof. Dr. D. Francisco J. Muñoz Bellido

A mis padres

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a todas las personas que me han apoyado durante estos años y me han acompañado en este camino.

En primer lugar, a mis directores de Tesis, el Dr. Ignacio Dávila González y el Dr. Francisco Javier Muñoz Bellido. Gracias por vuestra dedicación, tiempo y generosidad. Me siento muy afortunada de haberos tenido a mi lado durante esta etapa tanto a nivel profesional como personal.

A la Dra. María Ángeles Serrano García, por su buena disponibilidad desde el primer momento para la inclusión de este trabajo en el marco del programa de doctorado *Fisiopatología y Farmacología*.

A mis adjuntos y a todos mis compañeros del Servicio de Alergología. Enormes profesionales y personas que me han enseñado y acompañado durante esta etapa. Os volvería a elegir una y mil veces.

A mis padres, por los valores tan importantes que me habéis transmitido siempre como el esfuerzo y trabajo, rigor, entusiasmo e ilusión por aprender.

A Rafa, mi alma gemela. Tu inteligencia, trabajo y empatía hacen que me sienta muy afortunada de tenerte a mi lado y me han dado fuerza en todo momento, por lo que tu papel ha sido esencial durante este camino.

A mi hermano, siempre tan brillante en todos los aspectos. Tu ejemplo ha sido un orgullo y un impulso para mí en los momentos difíciles para seguir con este trabajo.

Al resto de mi familia, fieles seguidores allá donde estén. Gracias por estar siempre tan cerca de mí.

A todos mis amigos del hospital, con los que he vivido momentos increíbles durante esta etapa.

A mis amigas de siempre porque sois un seguro de vida, sois para siempre.

A todos los compañeros con los que he trabajado y con los que he compartido las largas jornadas de guardia por enseñarme que el hospital, más que un lugar de trabajo para nosotros, es una forma de vida.

A todos los pacientes, por todo lo que me habéis enseñado durante estos cuatro años y me seguiréis enseñando. Vosotros sois auténticos protagonistas de este trabajo.

Finalmente, por la última etapa de elaboración de esta Tesis doctoral, que coincidió con mi trabajo en los equipos COVID-19 del hospital. Sacar adelante a los pacientes, el trabajo en equipo y la emoción de los familiares de los pacientes al informarles día a día telefónicamente, dan pleno sentido a la decisión de que un día decidiera que quería ser médico y han sido mi mayor impulso para finalizar este enorme trabajo.

Muchas gracias a todas las personas que me habéis ayudado a conseguirlo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. Reacción adversa a medicamento	19
1.1.1. Definición	19
1.1.2. Clasificaciones	19
1.1.2.1. Clasificación farmacológica	19
• RAM tipo A (Augmented).....	21
- Sobredosis o toxicidad.....	21
- Efecto colateral	21
- Efecto secundario o indirecto	21
- Interacción farmacológica	21
• RAM tipo B (Bizarre).....	22
- Idiosincrasia.....	22
- Intolerancia	22
- Reacciones de hipersensibilidad.....	23
▪ Hipersensibilidad no alérgica	23
▪ Hipersensibilidad alérgica	24
1.1.2.2. Clasificación inmunológica	25
• Tipo I.....	25
• Tipo II.....	25
• Tipo III	26
• Tipo IV o de hipersensibilidad celular	26
1.1.2.3. Clasificación clínica	27
• Inmediatas.....	28

• No inmediatas (retardadas o tardías).....	29
1.2. Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos.....	31
1.2.1. Epidemiología	31
1.2.1.1. Población general	31
1.2.1.2. Población hospitalizada.....	35
1.2.1.3. Tipo de reacción	37
1.2.2. Factores de riesgo.....	39
1.2.2.1. Dependientes del medicamento.....	39
1.2.2.2. Dependientes del paciente	40
1.3. Farmacoeconomía	41
1.3.1. Concepto y utilidad	41
1.3.1.1. Tipos de costes	44
• Costes directos sanitarios.....	44
• Costes directos no sanitarios.....	45
• Costes indirectos	46
1.4. Desetiquetado de la hipersensibilidad a medicamentos	46
1.4.1. Estudios de costes de la evaluación de hipersensibilidad a medicamentos.....	46
1.4.2. Antibióticos betalactámicos	47
1.4.2.1. Implicaciones clínicas	48
1.4.2.2. Implicaciones farmacoeconómicas	49
1.4.2.3. Implicaciones en población pediátrica	50
1.4.3. Antiinflamatorios no esteroideos	51
1.4.3.1. Implicaciones clínicas y farmacoeconómicas	51

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	53
3. OBJETIVOS.....	57
4. MATERIAL Y MÉTODOS	61
4.1. Diseño del estudio.....	64
4.1.1. Criterios de inclusión	64
4.1.2. Criterios de exclusión	64
4.1.3. Metodología del estudio.....	64
4.1.4. Recogida de datos	66
4.2. Valoración de los costes	66
4.2.1. Costes directos sanitarios.....	67
4.2.2. Costes directos no sanitarios.....	68
4.2.3. Costes indirectos	69
4.3. Análisis estadístico	70
5. RESULTADOS	73
5.1. Evaluación de las reacciones alérgicas a antibióticos betalactámicos en adultos.....	75
5.1.1. Costes directos sanitarios.....	77
5.1.2. Costes directos no sanitarios.....	78
5.1.3. Costes indirectos	79
5.1.4. Costes totales	80

5.2. Evaluación de las reacciones alérgicas a antibióticos betalactámicos en niños	82
5.2.1. Costes directos sanitarios	83
5.2.2. Costes directos no sanitarios	84
5.2.3. Costes indirectos	85
5.2.4. Costes totales.....	86
5.3. Evaluación de las reacciones de hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos	88
5.3.1. Costes directos sanitarios	93
5.3.2. Costes directos no sanitarios	95
5.3.3. Costes indirectos	96
5.3.4. Costes totales.....	97
6. DISCUSIÓN.....	101
7. CONCLUSIONES.....	119
8. BIBLIOGRAFÍA.....	123
9. ADENDA.....	149
9.1. Comparación del coste total de los tres grupos: betalactámicos adultos y niños, y AINE adultos	151
9.2. Comparación del coste directo sanitario en los tres grupos: betalactámicos adultos y niños, y AINE adultos.....	152

9.3. Costes previos que originaron los pacientes de los tres grupos: betalactámicos adultos y niños, y AINE adultos	154
9.4. Coste generado por pacientes adultos con sospecha de alergia o hipersensibilidad a betalactámicos y AINE	155
9.5. Resultados globales de todos los pacientes que acudieron por sospecha de hipersensibilidad a medicamentos	157
9.5.1. Clasificación por grupos de medicamentos	158
9.5.2. Coste global por grupos de medicamentos	159
10. ANEXO I: APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) DEL ÁREA DE SALAMANCA.....	163
11. ANEXO II: TEXTO COMPLETO DE LOS ARTÍCULOS EN ORDEN CRONOLÓGICO DE PUBLICACIÓN	167
12. ANEXO III: RESUMEN DE LAS PUBLICACIONES	225
12.1. A comprehensive prospective study of costs associated to the evaluation of beta-lactam allergy	227
12.1.1. Objetivos de la investigación	227
12.1.2. Metodología utilizada.....	227
12.1.3. Resultados alcanzados.....	228
12.1.4. Conclusiones finales.....	228

12.2. A prospective study of costs associated with the evaluation of beta-lactam allergy in children.....	228
12.2.1. Objetivos de la investigación.....	228
12.2.2. Metodología utilizada.....	229
12.2.3. Resultados alcanzados.....	229
12.2.4. Conclusiones finales.....	230
12.3. A prospective study of costs associated to the evaluation of non-steroidal anti-inflammatory hypersensitivity reactions.....	230
12.3.1. Objetivos de la investigación.....	230
12.3.2. Metodología utilizada.....	231
12.3.3. Resultados alcanzados.....	231
12.3.4. Conclusiones finales.....	232
13. ANEXO IV: APÉNDICE CON LOS ÍNDICES DE CALIDAD DE LAS PUBLICACIONES APORTADAS.....	233

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Reacción adversa a un medicamento

1.1.1. Definición

Una reacción adversa a un medicamento (RAM) se define como cualquier efecto perjudicial y no intencionado de un medicamento, que ocurre a las dosis utilizadas en humanos para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento¹⁻³.

El concepto es más amplio que el de reacción alérgica a un medicamento, dado que ésta se produce por mecanismos inmunológicos y se caracteriza por ser específica (mediada por anticuerpos circulantes específicos y/o linfocitos específicamente sensibilizados) y por recurrir en las nuevas exposiciones al medicamento⁴.

1.1.2. Clasificaciones

1.1.2.1. Clasificación farmacológica

Clásicamente, siguiendo el Tratado de Farmacología Humana de De Cos y cols.⁵ las RAM se dividían en reacciones relacionadas con la dosis y reacciones no relacionadas con la dosis. Por lo general, las primeras eran predecibles, evitables y podían afectar al órgano diana o a otros órganos. Entre las causas que originaban estas reacciones adversas destacaban las modificaciones farmacocinéticas (p. ej., deficiencias genéticas que influyen

en los mecanismos de metabolización, hepatopatías, nefropatías, cardiopatías) y las modificaciones farmacodinámicas (p.ej., modificaciones electrolíticas propias de ciertas enfermedades que pueden incrementar la toxicidad de los compuestos digitálicos). Por su parte, las reacciones no relacionadas con la dosis se definían como aquellas reacciones causadas por mecanismos inmunológicos y no guardaban relación con los efectos farmacológicos del medicamento en cuestión. En general, en estos casos existía un periodo de latencia entre la primera vez que el paciente se exponía al medicamento y la aparición de la reacción. El efecto no guardaba relación con la dosis, ya que dosis pequeñas podían desencadenar reacciones graves, y la reacción desaparecía al suspender la medicación. Sus manifestaciones clínicas eran las habituales de una reacción inmunológica: fiebre, erupciones cutáneas diversas (maculopapular, urticaria, eritema multiforme, etc.), alteraciones sanguíneas (trombocitopenia, neutropenia o agranulocitosis, anemia hemolítica y anemia aplásica), angioedema, choque anafiláctico, alteraciones respiratorias (rinitis, broncoespasmo y, con menos frecuencia, neumonitis, eosinofilia pulmonar o alveolitis fibrosante), enfermedad del tejido conjuntivo (síndrome lúpico) y enfermedad del suero.

Actualmente, la mayor parte de las guías siguen la adaptación de Rawlins y Thompson⁶, en la cual las RAM se dividen en dos grupos:

- **RAM de tipo A (*Augmented*)**

Dependen de la dosis del medicamento, son predecibles, están relacionadas con la actividad farmacológica del medicamento, pueden aparecer en cualquier individuo y, en muchos casos, son inevitables. Se trata de las RAM más frecuentes y suponen hasta el 80-90 %⁷⁻⁹ de las mismas. Estas reacciones de tipo A, a su vez, pueden clasificarse en¹⁰⁻¹²:

- Sobredosis o toxicidad: efecto farmacológico tóxico de un medicamento en relación directa con su concentración en el organismo, dependiente de un exceso de dosis, de una reducción de su excreción o de ambas (p. ej., la sordera por aminoglucósidos)^{11,12}.

- Efecto colateral: es debido a una o varias de las múltiples acciones farmacológicas de un medicamento, terapéuticamente no deseadas, pero inevitables y producidas a dosis normales. Son las RAM más frecuentes (p. ej., la taquicardia tras la administración de adrenalina)^{11,12}.

- Efecto secundario o indirecto: aparece como consecuencia indirecta de la acción farmacológica principal del medicamento, a las dosis recomendadas (p. ej., la osteoporosis por corticoides)^{11,12}.

- Interacción farmacológica: es consecuencia de la acción de un medicamento sobre la eficacia o toxicidad de otro medicamento. Así, la interacción de un medicamento puede dar lugar a la aparición de una RAM por el medicamento sobre el que interacciona¹².

- **RAM tipo B (*Bizarre*)**

Representan un 10-15 % de las RAM y dentro de ellas se incluyen las reacciones alérgicas^{7,13-14}. Habitualmente, este tipo de reacciones no depende de la dosis del medicamento, son en su mayoría impredecibles y afectan solamente a determinados individuos. La predisposición individual para presentar estas reacciones depende de las características genéticas de los individuos susceptibles (idiosincrasia, intolerancia) o de la posibilidad de éstos de desarrollar una respuesta inmunológica o no inmunológica (hipersensibilidad), en algunas ocasiones a su vez también asociada a factores genéticos.

Las RAM de tipo B pueden clasificarse en^{7,15}:

- Idiosincrasia: respuesta cualitativamente anormal a un medicamento, distinta de las acciones farmacológicas del mismo, en la que están involucradas deficiencias metabólicas o enzimáticas relacionadas con alteraciones genéticas y que no implica un mecanismo inmunológico. Puede corresponder a una alteración de la farmacocinética o de la farmacodinámica del medicamento implicado^{11,16} (p. ej., la anemia hemolítica inducida por primaquina en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).
- Intolerancia: fenómeno de toxicidad farmacológica producido con pequeñas dosis, incluso subterapéuticas, de un medicamento. Aparece

sólo en determinadas personas que tienen una sensibilidad exagerada a los efectos farmacológicos del medicamento implicado y/o una alteración en su metabolismo¹¹ (p. ej., individuos que desarrollan *tinnitus* tras la toma de una única dosis de ácido acetil salicílico (AAS) o la aparición de diarrea u otras manifestaciones gastrointestinales en relación con la administración de ácido clavulánico¹⁶).

- Reacciones de hipersensibilidad: son RAM producidas por principios activos o por excipientes, que se presentan clínicamente con signos y síntomas que difieren de los efectos farmacológicos del medicamento. Están mediadas por mecanismos inmunológicos o de otro tipo y afectan sólo a los individuos susceptibles. Afectan al 7-10 % de la población general, por lo cual constituyen un importante problema de salud pública^{12,13}.

Según la *World Allergy Organization* (WAO)¹⁷ y el *International Consensus on Drug Allergy*¹⁸, las reacciones de hipersensibilidad pueden clasificarse en:

- Reacciones de hipersensibilidad no alérgicas: clínicamente se presentan con síntomas y signos que remedan reacciones alérgicas¹⁷ y en ellas están implicados mediadores que se liberan a través de mecanismos no inmunológicos^{19,20}.

De hecho, el mecanismo patogénico más frecuentemente implicado en estas reacciones es la desgranulación de mastocitos y basófilos, a su vez desencadenada por un mecanismo no inmunológico, con la consiguiente liberación de histamina. Aunque no se conoce con exactitud ese mecanismo, se piensa que puede tratarse de una acción directa e inespecífica de los medicamentos sobre dichas células, o bien por la activación inespecífica del sistema del complemento, o bien por una alteración del metabolismo del ácido araquidónico.

Los medicamentos más frecuentemente implicados en los mecanismos de histaminoliberación son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), si bien, en los últimos años han cobrado una importancia creciente los agentes quimioterápicos y los biológicos. Otros agentes que pueden actuar mediante este mecanismo son los anestésicos locales, los opiáceos, la protamina, la vancomicina y los medios de contraste radiológicos^{18,19}.

Finalmente, estas reacciones no inmunológicas también pueden originarse por acumulación de bradicinina, como ocurre con los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA).

- Reacciones de hipersensibilidad alérgicas: son las reacciones de hipersensibilidad con base inmunológica o reacciones alérgicas a medicamentos propiamente dichas^{17,18,21}. Suponen el 6-10 % de todas las RAM, pero incluyen muchas de las RAM graves y hasta un 10 % de ellas pueden llegar a ser mortales^{6,12}.

1.1.2.2. Clasificación inmunológica

En 1968, Gell y Coombs²² establecieron una clasificación de las reacciones adversas a los medicamentos en función de su mecanismo inmunopatogénico. Posteriormente, esta clasificación fue revisada por Pichler^{7,8} (Tabla 1) y ha sido tomada en cuenta por otros muchos autores^{11,23,24}.

- **Tipo I:**

Se producen por la interacción de un antígeno o un complejo hapteno-molécula transportadora con un anticuerpo IgE que se encuentra unido a su receptor en la superficie de mastocitos y basófilos. Esa interacción desencadena una cascada de transmisión de señales que provoca finalmente la liberación de mediadores inflamatorios, como son la histamina, los leucotrienos y la triptasa, los cuales serán los responsables en última instancia de la sintomatología clínica. Sus manifestaciones clínicas más frecuentes son la anafilaxia, la urticaria, el angioedema y el broncoespasmo²⁵⁻²⁸.

- **Tipo II:**

Se trata de reacciones citotóxicas o citolíticas. Estas reacciones están mediadas por anticuerpos IgG o IgM que se unen a los determinantes antigénicos del medicamento presentes en la membrana de las células principalmente sanguíneas, produciendo citolisis, bien por activación del

sistema del complemento, bien a través de leucocitos o linfocitos NK. Dan lugar de esa forma a las citopenias inducidas por medicamentos (anemia hemolítica, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia)²⁹⁻³⁷.

- **Tipo III:**

Son aquellas reacciones producidas por inmunocomplejos formados por el medicamento y una inmunoglobulina (IgG o IgM), que se depositan a nivel de los vasos o los tejidos diana, produciendo la atracción de células inflamatorias (neutrófilos) y la activación del sistema del complemento. Las entidades clínicas a las que dan lugar son la vasculitis por hipersensibilidad³⁸ y la enfermedad del suero.

- **Tipo IV o de hipersensibilidad celular:**

Están mediadas por linfocitos T y se clasifican a su vez en cuatro grupos en función de los distintos patrones de citocinas y quimiocinas producidos por los linfocitos T (patrones Th1/Th2) y de la participación de diferentes células⁸ (Tabla 1):

- IVa: monocitos
- IVb: eosinófilos
- IVc: linfocitos T citotóxicos CD4+ y CD8+
- IVd: neutrófilos

Tabla 1. Clasificación inmunológica de las reacciones alérgicas realizada por Gell y Coombs²² (1968) y revisada por Pichler^{7,8} (2003)

	Tipo	Mediado	Patogenia	Presentación clínica
Linfocito B	I	IgE	Desgranulación de mastocitos y basófilos	Urticaria Anafilaxia
	II	IgG/IgM	Lisis celular	Citopenias
	III	IgG/IgM	Depósito de inmunocomplejos	Vasculitis
Linfocito T	IVa (Th1)	IFN- γ	Activación de monocitos, macrófagos	Dermatitis de contacto
	IVb (Th2)	IL-4, IL-5	Activación de eosinófilos	Exantemas maculopapulares
	IVc (CTL)	Perforina, granzima B	Citotoxicidad	Exantemas ampollosos
	IVd (linfocito T)	IL-8	Quimiotaxis y activación de neutrófilos	Pustulosis exantemática aguda generalizada

1.1.2.3. Clasificación clínica

En 2014, *The International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology* (iCAALL), constituida por *The European Academy of Allergy*

and Clinical Immunology (EAACI), *The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI), *The American College of Allergy, Asthma and Immunology* (ACAAI) y *The World Allergy Organization* (WAO), elaboró y publicó un consenso internacional sobre la alergia a medicamentos¹⁷. El propósito de este documento fue realzar los puntos en común de las diferentes guías existentes, al mismo tiempo que se visaron críticamente las diferencias y las faltas de evidencia. De ese modo, los autores quisieron proporcionar un amplio documento de referencia para el diagnóstico y el manejo de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos.

En este documento de consenso, las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos se clasifican según criterios clínicos en:

- **Inmediatas:**

Se manifiestan habitualmente antes de haber transcurrido una hora desde la administración del medicamento y pueden estar inducidas por un mecanismo mediado por IgE. Se corresponderían con las reacciones de tipo I de la clasificación de Gell y Coombs²². La sintomatología varía desde la afectación aislada de un órgano o sistema, ya sea la piel (urticaria/angioedema), el aparato respiratorio (broncoespasmo, rinitis), el aparato digestivo (vómitos, diarrea o dolor abdominal) o el sistema cardiovascular (mareo, síncope), hasta la afectación simultánea de varios de ellos (anafilaxia).

- **No inmediatas (retardadas o tardías):**

Son aquellas que se manifiestan clínicamente a partir de una hora tras la administración del medicamento, frecuentemente a partir de las 24 horas, si bien algunas reacciones pueden aparecer con un tiempo de latencia intermedio a partir de las seis u ocho horas. La mayoría están mediadas por linfocitos T y se corresponderían fundamentalmente con las reacciones tipo IV de Gell y Coombs, aunque las reacciones tipo II y III también se consideran retardadas²². En este apartado se incluye un grupo diverso de erupciones cutáneas, la fiebre medicamentosa, la enfermedad del suero y, menos frecuentes, reacciones hematológicas, pulmonares, hepáticas, renales, vasculitis y un estado similar al lupus eritematoso (Tablas 1 y 2).

Tabla 2. Clasificación de las reacciones alérgicas a fármacos. Clasificación según el Consenso Internacional de Alergia a Fármacos y la Clasificación de Gell y Coombs. Modificado de: Dávila González I, Jáuregui Presa I, Olaguibel Rivera JM, Zubeldia Ortuño JM. Tratado de Alergología. Tomo IV, pág 1397. Madrid, 2016 (Segunda Edición).

Tipo de reacción	Periodo de latencia	Mecanismo inmunológico	Manifestaciones clínicas
Inmediata	< 1 hora	Anticuerpos IgE: tipo I	Urticaria/angioedema Anafilaxia
		Citotóxicas: tipo II	
No inmediata o tardía	> 1 hora	Por inmunocomplejos: tipo III	Eritema multiforme, Exantema maculopapular Urticaria por hipersensibilidad Erupción fija medicamentosa Vasculitis
		Mediadas por linfocitos T: tipo IV	Pustulosis exantemática aguda generalizada Dermatitis de contacto Necrolisis epidérmica tóxica Síndrome de Steven Johnson Síndrome de hipersensibilidad a fármacos

1.2. Reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos

1.2.1. Epidemiología

Las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos, por su frecuencia, representan un importante problema de salud, al mismo tiempo que implican un elevado riesgo de morbimortalidad para pacientes concretos. Adicionalmente, la evitación innecesaria de determinados medicamentos en ausencia de una verdadera hipersensibilidad conduce al empleo de medicamentos alternativos, que pueden provocar otros efectos adversos, ser menos eficaces y ser más costosos, con lo cual pueden incrementar la morbilidad, la mortalidad y el coste económico³⁹.

1.2.1.1. Población general

La WAO estima que las RAM pueden afectar a un 10 % de la población mundial, porcentaje que aumenta hasta el 20 % en el caso de los pacientes hospitalizados, correspondiendo el 10 % de dichas reacciones a reacciones de hipersensibilidad¹². Así mismo, otros autores también concluyen que las reacciones de hipersensibilidad son responsables del 6-10 % de todas las RAM en la población general⁴⁰.

Desde el punto de vista etiológico, los antibióticos betalactámicos suelen ser el principal motivo de consulta por reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos (47 %), seguidos de los AINE

(29 %) ⁴⁰. Sin embargo, se han publicado estudios ^{18,41} en los que la primera causa de reacciones de hipersensibilidad la constituirían los AINE, especialmente en los adultos, mientras que en los niños los antibióticos betalactámicos seguirían siendo la primera causa.

Lo que parece claro es que el estudio de las posibles reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos da lugar a una importante demanda asistencial, tanto en Atención Primaria como en los Servicios de Alergología. En España, este hecho ha sido documentado en distintas publicaciones a lo largo de los años. Ya en 1983, el *Libro Blanco de las enfermedades alérgicas en España* ⁴² se hacía eco de los datos aportados por la WAO acerca de la prevalencia de las RAM ¹², mencionados anteriormente y se señalaban como causas más frecuentes los antibióticos (penicilinas, cefalosporinas y sulfamidas) y los AINE (AAS) y otros. En cuanto al espectro clínico, se advertía que las RAM podían afectar a diversos órganos y con distintos niveles de gravedad, asociándose a tasas significativas de mortalidad. En el citado libro ya se hacía referencia al importante impacto socioeconómico de las RAM en el Sistema de Salud, tanto en costes directos (tratamiento de las reacciones y hospitalizaciones), como indirectos (días perdidos de trabajo/escuela, medicamentos alternativos) ⁴², si bien no cuantificaba dicho impacto. También se hacía hincapié en que los procedimientos de diagnóstico de las RAM deben tratar de identificar los mecanismos subyacentes, a la vez que resultaban fundamentales para el

tratamiento y la prevención de las RAM, para la selección de medicamentos alternativos y, en algunos casos, para la desensibilización⁴².

Posteriormente, en los años 1992, 2005 y 2015, se llevaron a cabo sendos estudios epidemiológicos acerca de la atención sanitaria en el ámbito de la Alergología en España: *Alergológica '92*⁴³, *Alergológica 2005*⁴⁴ y *Alergológica 2015*⁴⁵. La comparación de dichos estudios permite observar diferencias y similitudes también en lo que se refiere a las RAM.

La prevalencia de pacientes que consultan por posible alergia a medicamentos se ha ido incrementando a lo largo de los años como reflejan las cifras de dichos estudios epidemiológicos (12,63 % en *Alergológica '92*, 14,7 % en *Alergológica 2005* y 18,7 % en *Alergológica 2015*). En los tres estudios, la alergia a los medicamentos constituyó la tercera causa de consulta en las consultas de Alergología en España, tras la rinoconjuntivitis y el asma. En cuanto a los datos demográficos, la edad media de los pacientes que consultaron por RAM, tanto en *Alergológica 2005* ($41,4 \pm 19,4$ años), como en *Alergológica 2015* ($42,3 \pm 20,1$ años), fue superior a la detectada en la muestra general ($p < 0,001$). La distribución por sexos mostró una relación cercana a 2:1 a favor de las mujeres, proporción prácticamente igual en las tres ediciones⁴³⁻⁴⁵.

En *Alergológica 2015*, el diagnóstico de alergia a los medicamentos se confirmó en el 16 % de los pacientes (26,6 % en *Alergológica 2005*) y se descartó en el 29 % (37,2 % en *Alergológica 2005*). Por lo tanto, en un

55 % de los pacientes (36,2 % en *Alergológica 2005*) se estableció un diagnóstico de sospecha.

Las reacciones alérgicas se debieron a un mecanismo inmediato en el 55,2 % de los casos en *Alergológica 2015* (65 % en *Alergológica 2005*), diferido en el 3,8 % (7 % en *Alergológica 2005*), tardío en el 30 % (17 % en *Alergológica 2005*) y a otro diferente en el 11 % (12 % en *Alergológica 2005*). Las reacciones inmediatas representaron el 61 % de los casos de alergia a los medicamentos en *Alergológica 92*.

La vía de administración fue mayoritariamente oral (77 %). La distribución de esta variable es muy parecida en las tres *Alergológicas*.

Los betalactámicos fueron los principales responsables de las consultas por reacciones alérgicas a los medicamentos. En *Alergológica 2015*, la amoxicilina continuó siendo responsable de un tercio de las consultas y de aproximadamente el 69,1 % de las reacciones causadas por los betalactámicos (63 % en *Alergológica 2005*), mientras que la penicilina representó el 21,9 % de estas reacciones (menos del 30 % en *Alergológica 2005*). Las reacciones por AINE supusieron el 37 % de las consultas en *Alergológica 2015* (29 % en *Alergológica 2005*) y las pirazolonas en el 9,6 % (10 % en *Alergológica 2005*). Estas tres familias también ocuparon los tres primeros lugares en *Alergológica 92*.

Las pruebas diagnósticas más frecuentemente empleadas fueron las pruebas cutáneas con lectura inmediata, 75,9 % en *Alergológica 2015* (68 %

en *Alergológica 2005*). El proceso diagnóstico requirió una mediana de nueve días, rango intercuartílico (RIC) de 1 a 45 días, en *Alergológica 2015*, cifra inferior a los 20 días, RIC 2-45 en *Alergológica 2005* y también a los 25 días requeridos en *Alergológica 92*.

1.2.1.2. Población hospitalizada

Existen distintos estudios que han evaluado la frecuencia de las reacciones alérgicas a los medicamentos en los pacientes hospitalizados. En el estudio de Classen y cols.⁴⁶, en el que se empleó un sistema automático de detección durante un periodo de 18 meses, se identificaron 731 reacciones entre 36.653 pacientes hospitalizados, de las cuales sólo un 12,3 % habían sido comunicadas por los médicos del hospital. De todas las RAM, un 13,8 % fueron graves y se consideraron reacciones de hipersensibilidad un 32,7 %. Por su parte, Lazarou y cols.⁴⁷, en un metanálisis de 39 estudios prospectivos realizados en EE. UU. entre 1966 y 1996, mostraron que un 15,1 % de los pacientes hospitalizados había presentado una RAM. Un 6,7 % fueron RAM graves y en un 3,2 % fueron causa de fallecimiento, por lo que las RAM constituyeron la 4ª-5ª causa de muerte en pacientes hospitalizados. Según este metanálisis, los ingresos hospitalarios motivados por una RAM oscilaron entre el 3,1 y el 6,2 %. En el estudio prospectivo realizado en Singapur por Thong y cols.⁴⁸, sobre un total de 90.910 pacientes hospitalizados, se comunicaron 366 casos etiquetados de “alergia a medicamentos” (4,02 ‰), de los cuales 210 fueron

confirmados como RAM por un alergólogo, con una mortalidad atribuible a las RAM del 0,09 %. Las manifestaciones cutáneas fueron las más habituales (95,7 %), mientras que las sistémicas se presentaron en un 30 % de los casos. En 1998, Moore y cols.⁴⁹ enfocaron su estudio no sólo en el análisis de la frecuencia, sino también en el coste que supusieron las RAM en pacientes hospitalizados en un Servicio de Medicina Interna. Estos autores encontraron que el 3 % de los ingresos hospitalarios fueron debidos a RAM y el 6,6 % de los pacientes hospitalizados desarrollaron alguna RAM. Según sus cálculos, el 5-9 % del coste hospitalario estuvo relacionado con RAM. En esta serie, el 77 % de las RAM fueron de tipo A.

En lo que concierne a la población pediátrica, Martínez-Mir y cols.⁵⁰ realizaron un estudio de 512 ingresos de niños menores de dos años y encontraron que un 4,3 % podrían haber sido causados por RAM. No obstante, hay que reseñar que en este estudio no se realizaron pruebas diagnósticas para confirmar o descartar un posible mecanismo de hipersensibilidad alérgica, de forma que la serie incluyó manifestaciones órgano-específicas o características clínicas que podrían corresponder a efectos secundarios o a otras enfermedades intercurrentes. En un metanálisis realizado en 2001 por Impicciatore y cols.⁵¹ se recogieron 17 estudios prospectivos de RAM en varias poblaciones pediátricas (hospitalizados, atendidos ambulatoriamente e ingresos por RAM). En los niños hospitalizados, la incidencia media de RAM fue del 9,53 %, en los ingresos

hospitalarios la incidencia fue del 2,09 % y en la población atendida en las consultas externas del 1,46 %. Posteriormente, Clavenna y cols.⁵² realizaron una revisión bibliográfica de los estudios prospectivos sobre RAM en niños, publicados entre los años 2001 y 2007. La incidencia media que encontraron de RAM fue del 10,9 % en los niños hospitalizados y del 1 % en los atendidos en consultas ambulatorias. El porcentaje de ingresos por RAM fue del 1,8 %. La piel y el aparato gastrointestinal fueron los órganos más frecuentemente afectados y los medicamentos implicados con mayor frecuencia fueron los antibióticos.

1.2.1.3. Tipo de reacción

La incidencia de anafilaxia de cualquier etiología en Europa se ha estimado entre 1,5 y 7,9 casos por cada 100.000 personas y año, siendo los medicamentos una de las principales causas⁵³. Sin embargo, los datos sobre incidencia de anafilaxia inducida por medicamentos son limitados y la mayoría se basan en series de casos en diferentes países. Una de las series más amplia de anafilaxia es la registrada en Holanda, que incluyó 936 casos declarados a lo largo de 20 años⁵⁴. En este estudio, los antibióticos, los AINE y la glafenina fueron los medicamentos más frecuentemente implicados. Recientemente, también se han publicado otras dos series de casos de anafilaxias declarados en Francia y Portugal^{55,56}. El estudio de Francia incluyó 333 casos. En esta serie, el 81,1 % de las anafilaxias fueron ambulatorias y un 18,9 % tuvieron lugar durante la

anestesia. Fue necesaria la hospitalización en un 94,8 % de los casos e ingreso en UCI en un 23,7 %. Los antibióticos, los AINE y los agentes utilizados durante la anestesia fueron los medicamentos más frecuentemente implicados⁵⁵. En el estudio de Portugal, encontraron 918 reacciones que cumplían los criterios de anafilaxia, que representaron un 6 % de todas las RAM declaradas. Un 19 % de los episodios requirieron ingreso hospitalario y un 3 % fueron mortales. Los antibióticos, seguidos de los AINE, fueron los medicamentos más frecuentemente implicados⁵⁶.

El espectro de medicamentos que causan las reacciones difiere cuando se separan las entidades clínicas. Los antibióticos son los medicamentos que con mayor frecuencia inducen las reacciones cutáneas más leves, como los exantemas maculopapulosos (EMP). En el síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica (SSJ/NET), los medicamentos más frecuentemente implicados son los AINE del grupo de los oxicames, las sulfamidas antiinfecciosas, el alopurinol, determinados antiepilépticos y la nevirapina⁵⁷. Sin embargo, la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es causada principalmente por antibióticos, como la pristinamicina y las aminopenicilinas, seguidas de quinolonas, hidroxiclороquina y sulfamidas⁵⁸. El síndrome de hipersensibilidad por medicamentos (DRESS) es inducido por medicamentos frecuentemente implicados en el SSJ/NET, como los antiepilépticos y el alopurinol, pero también por otros como los antibióticos o los inhibidores de la bomba de

protones⁵⁹.

Comparando los estudios *Alergológica* ya citados anteriormente⁴³⁻⁴⁵, los síntomas presentados en las reacciones por medicamentos fueron exclusivamente cutáneos en el 81,6 % de los pacientes en *Alergológica 2015* frente al 75 % en *Alergológica 2005* y cursaron como anafilaxia el 8,1 % en *Alergológica 2015* y el 10 % en *Alergológica 2005*. Dentro de los pacientes que cursaron con síntomas cutáneos de forma exclusiva, en *Alergológica 2015* el 64,2 % presentó urticaria (72 % en *Alergológica 2005*) y el 32,7 % angioedema (42 % en *Alergológica 2005*). Sin embargo, hay dos aspectos que claramente han variado: el descenso de la anafilaxia del 15 % en *Alergológica '92* al 8,1 % en *Alergológica 2015* y el 6 % de casos de fiebre como manifestación de alergia a los medicamentos que se observó en *Alergológica '92* y que prácticamente ha desaparecido en las dos últimas ediciones.

1.2.2. Factores de riesgo

1.2.2.1. Dependientes del medicamento

El principal factor de riesgo es haber presentado una reacción previa con el mismo medicamento o con medicamentos estructuralmente relacionados. Generalmente, los regímenes terapéuticos intermitentes y a dosis bajas favorecen el desarrollo de sensibilización mediada por IgE

(tipo I), mientras que las dosis altas y los tratamientos prolongados incrementan el riesgo de reacciones de tipo II y III⁶⁰. También son dependientes de la dosis algunas reacciones mediadas por linfocitos T (tipo IV) inducidas por determinados medicamentos (p. ej., altas dosis de alopurinol⁶⁰ y anticonvulsivantes^{8,14,18}).

Los antibióticos (principalmente los betalactámicos) y los AINE son los medicamentos que con más frecuencia se ven implicados en las reacciones de hipersensibilidad inmediata⁴¹, probablemente debido a su mayor uso con respecto a otros medicamentos. También las reacciones de hipersensibilidad celular se relacionan principalmente con antibióticos (betalactámicos, sulfamidas), AINE y anticonvulsivantes⁶¹.

La existencia de factores de riesgo dependientes del medicamento se ve reflejada también en la frecuente asociación de determinados medicamentos con algunas manifestaciones clínicas, como se ha indicado anteriormente.

1.2.2.2. Dependientes del paciente

Si se tiene en cuenta el total de pacientes tratados con cada medicamento, las RAM ocurren en un pequeño número de pacientes. Son más frecuentes en los adultos que en los niños⁶² y ancianos¹⁴, y predominan en las mujeres¹³ con una proporción 2:1⁴⁴.

Algunos casos se asocian a atopia^{63,64}, a factores genéticos (especialmente HLA-B), a una predisposición inherente a reaccionar a múltiples medicamentos no relacionados (síndrome de hipersensibilidad múltiple a medicamentos)⁶¹ o a patología concomitante (lupus eritematoso sistémico, infección por VIH, asma/poliposis nasosinusal) o intercurrente (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus o herpes virus, principalmente HHV- 6)¹⁸. En estos últimos casos, la implicación de las infecciones virales en las RAM se asocia a reacciones de tipo IV. Es especialmente notable en el DRESS, pero también ocurre con erupciones maculopapulares en pacientes VIH tratados con trimetoprim-sulfametoxazol⁶⁵, y en casos de reacciones por antibióticos (amoxicilina) asociadas a infección por el virus de Epstein-Barr o por citomegalovirus^{7,66-69}.

1.3. Farmacoeconomía

1.3.1. Concepto y utilidad

La farmacoeconomía es la ciencia que trata de la aplicación de los métodos y principios de la economía a la terapia con medicamentos y a los servicios relacionados con la distribución de atención farmacéutica⁷⁰. El término farmacoeconomía se utiliza con frecuencia como sinónimo de evaluación económica de medicamentos⁷¹ y se extiende a las actividades relacionadas con la

atención farmacéutica o los servicios farmacéuticos.

La evaluación económica de medicamentos se engloba dentro de una disciplina más amplia: la evaluación económica de las tecnologías sanitarias, cuyo fin es la selección de aquellas opciones que tengan un impacto sanitario más positivo⁷². Así pues, el objetivo que se pretende con las evaluaciones económicas es ayudar a hacer elecciones más racionales.

El ámbito de aplicación de la farmacoeconomía es muy amplio; de hecho, tiene aplicación en cualquier situación que implique una elección entre diferentes alternativas⁷³. Su consideración en el campo de la sanidad tiene cada vez más importancia, dado que el coste en medicamentos es cada vez mayor y se hace necesario un uso más eficiente de unos recursos que son limitados⁷³.

Las evaluaciones económicas de medicamentos se fundamentan en una serie de principios básicos de economía de la salud⁷⁰⁻⁷⁵, que nos pueden ayudar a entender la utilidad de la farmacoeconomía en la toma de decisiones clínicas:

- Los deseos del ser humano son ilimitados mientras que los recursos son limitados. Siempre se van a presentar elecciones entre diferentes actividades que compiten por los mismos recursos limitados.
- La economía trata tanto de beneficios como de costes: el coste real de adoptar una determinada actividad es el beneficio perdido por no utilizar esos recursos en la mejor alternativa en que podían haber sido utilizados. Lo que más

interesa es la eficiencia, o lo que es lo mismo, maximizar los beneficios del uso de los escasos recursos comunes.

- El coste de los programas de salud y de los tratamientos no se restringe sólo al hospital o incluso al sector sanitario. La reducción del coste hospitalario puede suponer un incremento del coste comunitario o de agencias privadas o de los pacientes o sus familias.

- Cada elección en el ámbito de la salud, ya sea en planificación o en tratamientos, implica inevitablemente un juicio de valor. Lo complejo es saber qué valoración se debe usar cuando se toman decisiones médicas.

- Muchas de las reglas simples de las operaciones de mercado no se pueden aplicar en la salud. En este ámbito, los consumidores no pagan directamente por el servicio, de modo que tienden a consumir más que lo que consumirían si lo pagaran directamente.

- La consideración de los costes no va necesariamente contra la ética. Aunque normalmente se dice que la labor del clínico es proporcionar el mejor cuidado posible a sus pacientes, obviar la limitación de recursos no elimina dicha limitación y su resultado sería una asignación de recursos menos eficiente. Lo que no sería ético sería ignorar esa realidad cuando de ello derive un posible perjuicio para la sociedad.

- La mayoría de las elecciones en salud hacen referencia a cambios en el nivel o la extensión de una actividad, de forma que la relevancia de la elección concierne a esos cambios marginales, no a la actividad total. Esto hace que los

datos relevantes para la toma de una decisión sean los beneficios y costes marginales no los de la actividad total.

- La provisión de cuidados sanitarios es sólo una forma de mejorar la salud de la población.
- Como comunidad, se prefiere posponer los costes y adelantar los beneficios.
- Es deseable buscar la igualdad en el cuidado sanitario, pero reducir las desigualdades normalmente tiene un coste.

En definitiva, el objetivo de los estudios farmacoeconómicos no es otro que conocer la eficiencia de las distintas alternativas terapéuticas o de actuación. De esta forma, estos estudios orientan en la asignación de recursos y aportan datos que permiten un uso más racional de los mismos; es decir, poder priorizar las opciones terapéuticas para emplear de forma rutinaria⁷⁵.

1.3.1.1. Tipos de costes

- **Costes directos sanitarios**

Se consideran costes directos sanitarios a aquellos derivados estrictamente de la prestación de los servicios sanitarios⁷⁵:

- Costes de adquisición, preparación, administración y monitorización de los medicamentos.

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

- **Costes directos no sanitarios**

Son los recursos consumidos por el paciente y sus allegados, y que van a incidir directamente en su economía⁷⁵. Incluyen:

- Costes de desplazamiento al centro sanitario.
- Tiempo empleado por las personas allegadas para el cuidado del paciente.
- Contratos de cuidadores para ayudar a los pacientes en las tareas domésticas.
- Modificaciones efectuadas en el domicilio como consecuencia de la enfermedad o sus secuelas (instalación de rampas, etc.).
- Costes de recursos suministrados por organismos públicos o por ONG (servicios sociales, enfermera de ayuda a domicilio, etc.).

- **Costes indirectos**

Son los costes debidos al absentismo o la pérdida de productividad laboral (presentismo) ocasionados como consecuencia de una patología, es decir, se entiende como toda aquella pérdida de producción de bienes y servicios que ocasiona una enfermedad⁷⁵. Incluyen:

- Costes por morbilidad: se trata de la incapacidad, pérdida o restricción de la capacidad laboral atribuible a la enfermedad.
- Costes por mortalidad: es el valor actual de la pérdida de productividad a causa de muerte prematura.

1.4. Desetiquetado de hipersensibilidad a los medicamentos

1.4.1. Estudios de costes de la evaluación de hipersensibilidad a medicamentos

Con anterioridad a las publicaciones realizadas por nuestro grupo y cuyo compendio da forma a la presente Tesis doctoral, se ha publicado un único estudio prospectivo de costes en relación con la hipersensibilidad a medicamentos. En 2018, Blumenthal y cols.⁷⁶ estimaron de forma prospectiva el coste de la evaluación de alergia a penicilina en 30 pacientes ambulatorios. Según sus datos, el desetiquetado alcanzó un coste de 220 \$ en lo que los autores

denominan “caso base”, que incluía la realización de pruebas cutáneas con penicilina y una prueba de exposición controlada en un paso con amoxicilina, todo ello realizado por un médico especialista en Alergología. Los mismos autores realizaron una estimación de costes, considerando un mayor número de recursos empleados y pruebas ampliadas, en cuyo caso, la evaluación de la hipersensibilidad a la penicilina alcanzaría un coste de aproximadamente 540 \$.

Como estudio retrospectivo, Sastre y cols.⁷⁷ evaluaron a 505 pacientes hospitalizados con antecedentes de hipersensibilidad a medicamentos y concluyeron que la utilización de medicamentos alternativos aumentó 4 veces el coste promedio del tratamiento (rango, 2-11; promedio, 273,47 €por paciente y día).

1.4.2. Antibióticos betalactámicos

Como ya se ha expuesto anteriormente, la alergia a los medicamentos puede afectar al 7-10 % de la población general y constituye un problema de salud pública^{12,78-80}. En el caso concreto de los antibióticos betalactámicos, éstos son los medicamentos que participan con mayor frecuencia en las reacciones adversas inmunológicas⁸¹. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes que afirman tener alergia a los betalactámicos se determina que no son alérgicos después de una evaluación de alergia⁷⁸⁻⁸⁰. La alergia a la penicilina no verificada da como resultado que los pacientes reciben antibióticos de espectro más amplio que también pueden ser más tóxicos, menos efectivos y/o con un mayor coste.

Además, el uso innecesario de antibióticos alternativos pone a los pacientes en riesgo de reacciones adversas, fracasos del tratamiento e infecciones asociadas a la atención médica^{76, 82- 88}.

1.4.2.1. Implicaciones clínicas

El tratamiento con antibióticos no betalactámicos conlleva diversas implicaciones clínicas, entre las cuales destacan una mayor incidencia de infección por *Clostridium difficile*, *Enterococcus* resistente a la vancomicina e infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, y un mayor número de días de hospitalización en pacientes hospitalizados y de reingresos⁸². Además, las terapias alternativas a menudo son menos eficaces que los betalactámicos, por ejemplo, el tratamiento con vancomicina para la bacteriemia por *S. aureus* sensible a la meticilina se asocia más frecuentemente con el empeoramiento de la enfermedad^{83,87}. Por otra parte, las reacciones adversas a algunos antibióticos no betalactámicos ocurren con mayor frecuencia que las reacciones a los medicamentos betalactámicos, lo que también puede contribuir al reingreso durante el curso del tratamiento⁸⁸.

De cualquier forma, el etiquetado de alergia a penicilina influye directamente en la elección de los antimicrobianos alternativos al implicar la

utilización de antimicrobianos de mayor espectro y menos efectivos, que a su vez están asociados con una mayor resistencia antimicrobiana^{89,90}.

1.4.2.2. Implicaciones farmacoeconómicas

Diversos estudios han puesto de manifiesto el incremento de los costes relativos a la utilización de medicamentos no betalactámicos. Así, Picard y cols.⁸⁴ demostraron, en 1.738 pacientes que recibieron antibióticos no betalactámicos durante un año, que los costes adicionales por la utilización de este tipo de antibióticos aumentaron en más de 15.000 \$. Por su parte, Sade y cols.⁸⁵ identificaron un 38 % de incremento en el coste del tratamiento antimicrobiano prescrito al alta en pacientes hospitalizados. MacLaughlin y cols.⁸⁶ también demostraron que el coste promedio de los antibióticos empleados en los pacientes etiquetados de alergia a betalactámicos fue significativamente superior en comparación con aquellos sin alergia a betalactámicos (26,81 \$ frente a 16,28 \$ respectivamente). En otro estudio, Rimawi y cols.⁹¹ estudiaron 146 pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina y con pruebas cutáneas intraepidérmicas negativas que fueron tratados con antibióticos betalactámicos. En este caso, la elección de antibióticos guiada por pruebas cutáneas resultó en un ahorro anual estimado de 82.000 \$.

1.4.2.3. Implicaciones en población pediátrica

El desetiquetado de los pacientes con sospecha de hipersensibilidad a betalactámicos es especialmente relevante en pacientes pediátricos, ya que en estos la alergia verificable a la penicilina es inferior que en los adultos⁹².

En este sentido, Au y cols.⁹³ estimaron el coste de los tratamientos antibióticos a lo largo de la vida en pacientes etiquetados como alérgicos a penicilina antes de los 10 años de edad, en comparación con aquellos que no eran alérgicos a la penicilina. En el primer grupo, el coste promedio fue de 8.171 \$ por paciente, en comparación con 6.278 \$ de los pacientes no alérgicos a la penicilina. Por sí misma, esta diferencia induce a pensar que el desetiquetado de alergia a la penicilina puede ahorrar costes. En otro estudio, Sousa-Pinto y cols.⁹⁴ identificaron 1.718 hospitalizaciones correspondientes a niños etiquetados como alérgicos a la penicilina. En comparación con los niños hospitalizados no alérgicos, los primeros presentaron estancias hospitalarias significativamente más largas, un índice de comorbilidad significativamente más elevado y los costes de hospitalización también fueron más altos (2.071 € frente a 1.798 €), aunque en este caso la diferencia no fue significativa.

1.4.3. Antiinflamatorios no esteroideos

1.4.3.1. Implicaciones clínicas y farmacoeconómicas

Como ya se ha citado anteriormente, los AINE son una de las causas más frecuentes de reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos⁴¹, que afectan al 1-3 % de la población general. La prevalencia de hipersensibilidad a los AINE es mayor en los pacientes con rinosinusitis crónica, poliposis nasal, asma o urticaria crónica, llegando a afectar en estos casos hasta el 30 % de los pacientes⁹⁵.

La importancia de su evaluación reside tanto en la necesidad de los AINE como terapia analgésica/antiinflamatoria, como en la necesidad de un tratamiento antiagregante⁹⁶. Atendiendo a este último aspecto, Cubero y cols.⁹⁷ observaron que el AAS constituía la opción con la mejor evidencia clínica de menor coste para el tratamiento de la cardiopatía isquémica. El coste anual del empleo de medicamentos alternativos, como el clopidogrel o el trifusal, fue, respectivamente, del 1.142,12 % (218,13 € frente a 17,64 €) y 662,76 % (134,56 € frente a 17,64 €) mayor al coste de emplear AAS. Por lo tanto, estos datos también inducen a pensar que la evaluación electiva y el desetiquetado de la hipersensibilidad a los AINE pueden ahorrar costes al sistema sanitario.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

En la actualidad no se conoce adecuadamente el coste de los estudios de evaluación por alergia a los medicamentos que se realizan en los Servicios de Alergología. Tampoco se conoce la influencia que tienen los costes directos e indirectos en el coste final, así como los factores que influyen en este coste.

La hipótesis principal de este estudio es que los costes directos sanitarios suponen la mayor parte de los costes en los estudios de alergia a los medicamentos.

Las hipótesis secundarias son:

1. El coste del estudio de alergia a antibióticos betalactámicos es similar al de hipersensibilidad a AINE.
2. Los costes y su distribución en los estudios de alergia a antibióticos betalactámicos de adultos y niños son similares.

3. OBJETIVOS

1. Calcular el coste que supone la evaluación de la alergia a los antibióticos betalactámicos en los niños y en los adultos.
2. Calcular el coste que supone la evaluación de la hipersensibilidad a los AINE en los adultos.
3. Estudiar la distribución de los costes directos e indirectos para ambos grupos de medicamentos en los adultos.
4. Estudiar la distribución de los costes directos e indirectos en los niños evaluados por sospecha de alergia a los betalactámicos.
5. Analizar los factores que influyen en el coste final.
6. Realizar un análisis diferencial de los costes entre los pacientes pediátricos y adultos.
7. Realizar un análisis comparativo de los costes entre los pacientes estudiados por alergia a los betalactámicos y los pacientes evaluados por hipersensibilidad a los AINE.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

La presente Tesis doctoral es un compendio de tres publicaciones surgidas a raíz de los datos obtenidos de la evaluación diagnóstica y de la estimación de costes de los pacientes que, a lo largo de un año, acudieron al Servicio de Alergología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca por sospecha de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos betalactámicos, tanto en niños⁹⁸ como en adultos⁹⁹, y de pacientes adultos con sospecha de hipersensibilidad a AINE¹⁰⁰.

No obstante, es necesario resaltar que los datos que se presentan en dichos artículos se engloban dentro de un estudio más amplio, titulado “Evaluación de los procedimientos diagnósticos y del impacto económico de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos en un Servicio de Alergología”.

El estudio fue diseñado para evaluar el coste que supone el estudio diagnóstico de los pacientes que acuden a un Servicio de Alergología de un hospital terciario con sospecha de alergia a medicamentos. Se trata de un estudio observacional prospectivo en situación de práctica clínica habitual (*real life*), cuya recogida de datos se llevó a cabo durante un año, entre el 1 de junio de 2017 y el 31 de mayo de 2018, en el Servicio de Alergología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Previamente, el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del área de Salamanca (código PI4505/2017) (Anexo I).

4.1. Diseño del estudio

4.1.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes que acudieron al Servicio de Alergología en el periodo de tiempo antedicho, sin límite etario, con la sospecha de haber sufrido una reacción de hipersensibilidad a uno o más medicamentos y que aceptaron participar en el estudio. En todos los casos, los pacientes o sus tutores legales, si los pacientes eran menores de 16 años, leyeron y firmaron el documento de consentimiento informado.

4.1.2. Criterios de exclusión

Los únicos criterios de exclusión fueron el encontrarse en periodo de gestación y el negarse a firmar el consentimiento informado.

4.1.3. Metodología del estudio

A efectos de distribución por edades, se consideraron pacientes pediátricos a aquellos con edades comprendidas entre 0 y 13 años y pacientes adultos a aquellos con más de 14 años.

Los procedimientos diagnósticos se realizaron siguiendo las recomendaciones de la *European Network of Drug Allergy/European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (ENDA/EAACI)¹⁰¹⁻¹⁰⁵. De ese modo, tras la anamnesis detallada y la exploración física, al paciente se le realizaron pruebas

cutáneas intraepidérmicas (*prick test*) e intradérmicas y pruebas epicutáneas en parche, cuando así estuvieran indicadas según el medicamento implicado (Anexo II).

En los casos en los que las pruebas cutáneas no estuvieran indicadas y en los que tuvieron resultado negativo, y siempre que no hubiera contraindicación, se realizaron pruebas de exposición controlada simple ciego controlada con placebo (SBPCCT) con los medicamentos involucrados hasta alcanzar la dosis terapéutica.

Cuando el medicamento implicado era un antibiótico betalactámico, si habían pasado más de seis meses desde la posible reacción y el resultado del estudio era negativo, al cabo de tres semanas se repitieron las pruebas cutáneas y, en caso de ser nuevamente negativas, se repitió la prueba de exposición controlada.

En los pacientes con un diagnóstico final de hipersensibilidad a un medicamento y a criterio del alergólogo responsable, se realizaron pruebas de tolerancia con medicamentos alternativos. Así, en el caso de los antibióticos no betalactámicos, en los pacientes con reacciones selectivas a las aminopenicilinas se realizaron pruebas con cefalosporinas o con carbapenémicos o con ambos. En el caso de los AINE, cuando fue confirmada la existencia de hipersensibilidad a los inhibidores de la COX-1, a criterio de su alergólogo se realizaron posteriormente pruebas de exposición controlada con inhibidores más débiles de la COX-1 (paracetamol), o bien con inhibidores parcialmente selectivos (meloxicam) o altamente selectivos (etoricoxib) de la COX-2.

En algunos pacientes, a criterio de su alergólogo y en caso de disponibilidad, se realizaron determinaciones séricas de IgE total y de IgE específica (ImmunoCAP® ThermoFisher Scientific™, Phadia Spain S.L., Barcelona, España).

4.1.4. Recogida de datos

La información se recogió mediante un cuestionario estructurado que se entregó a todos los pacientes (Anexo II). Los datos obtenidos se almacenaron en una base de datos disociada, a fin de garantizar el anonimato de los pacientes.

4.2. Valoración de los costes

Los datos relativos al personal, los materiales empleados y los costes de infraestructura fueron proporcionados por la Dirección de Gestión del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Anexo II).

Los datos sobre la medicación utilizada para el estudio (consumo y costes) se recopilaron de forma estructurada; los datos sobre el coste fueron proporcionados por el Servicio de Farmacia del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Anexo II).

Para la evaluación de los costes en términos monetarios, se consideraron los datos proporcionados correspondientes a 2017 y, en concreto, se tuvieron en cuenta los siguientes ítems:

- Reactivos utilizados para las pruebas cutáneas y medicamentos utilizados para las pruebas de provocación.
- Reactivos utilizados para las pruebas de laboratorio.
- Honorarios de médicos, enfermeras, personal auxiliar, técnico de laboratorio y personal administrativo (coste del personal).
- Costes generales de mantenimiento del edificio (agua, electricidad, etc.).
- Transporte de los pacientes a la consulta.
- Pérdida de días laborables por los pacientes o tutores legales de los pacientes por tener que acudir al hospital para realizar el estudio.

El número de visitas que realizó cada paciente se recogió de modo prospectivo y también se recogió el dato de la distancia (km) desde su domicilio hasta el hospital.

4.2.1. Costes directos sanitarios

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

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

Para ajustar por paciente los costes de personal, la cifra global anual del Servicio de Alergología se dividió por el número total de visitas de pacientes atendidos de forma ambulatoria durante el año 2017. Como la remuneración del

personal en el Servicio Nacional de Salud en España es fija y no depende de actos médicos, se asumió que el coste por visita de paciente derivado de los costes de personal era el mismo, independientemente del motivo de consulta.

En cuanto a las tarifas de consumos (agua, electricidad, etc.) y los costes de mantenimiento del edificio, el coste total atribuido a los pacientes del estudio se calculó igualmente de forma proporcional en función de la cantidad total atribuida al Servicio de Alergología y el número total de visitas de pacientes atendidos de forma ambulatoria en el Servicio durante el año 2017. El coste total atribuido al Servicio de Alergología fue proporcionado por la Administración del Hospital (Anexo II).

4.2.2. Costes directos no sanitarios

Los costes directos no relacionados con la salud engloban fundamentalmente los relacionados con el desplazamiento del paciente al hospital para la realización del estudio alergológico. Se calcularon considerando el número de visitas y la distancia en Km desde el domicilio de cada paciente hasta el Servicio de Alergología.

Se asignó un coste de 0,19 € por kilómetro, dado que ésta es la cantidad estipulada por la Administración Pública en España para los funcionarios como gastos de locomoción por el uso de su automóvil privado¹⁰⁶.

Para simplificar la evaluación de costes de desplazamiento de cada paciente concreto y dada la diversidad de posibilidades de transporte, se consideró que los

pacientes que residían en la ciudad de Salamanca (localidad de menos de 200.000 habitantes, en la que el hospital se encuentra a menos de 10 minutos andando del centro de la ciudad), llegaron caminando. A efectos de la atribución del coste, se consideró que todos los demás pacientes se habían desplazado en automóvil.

4.2.3. Costes indirectos

Los costes indirectos se centraron en la pérdida de horas de trabajo (absentismo). En el caso de los pacientes pediátricos, dado que no realizan actividad laboral, se consideró en este apartado el absentismo de los tutores legales que acompañaron a los niños.

En el conjunto de la Unión Europea (UE), el coste laboral promedio por hora en 2018 fue de 27,4 €¹⁰⁷. Sin embargo, este promedio oculta diferencias significativas entre los diferentes estados miembros de la UE, cuyos costes laborales por hora oscilan entre los 5,40 € en Bulgaria y los 43,50 € en Dinamarca¹⁰⁷. En ese año, España ocupó el lugar decimotercero entre los 28 países de la UE, tanto en costes laborales por hora como en ingresos brutos medios por hora¹⁰⁷.

4.3. Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando el programa estadístico IBM® SPSS® Statistics V25.0 (Armonk-IBM Corp., Nueva York, EE. UU.).

Las variables cuantitativas se describieron mediante sus medias y desviaciones típicas o mediante sus medianas y sus rangos intercuartílicos cuando se presentaba asimetría y/o valores atípicos. Las variables cualitativas se describieron con sus frecuencias y porcentajes. Se representaron gráficamente las variables mediante diagramas de barras y de cajas simples y múltiples (*box plot*).

Se consideró un resultado estadísticamente significativo cuando se obtuvo un valor de $p < 0,05$.

Para comparar medias de variables cuantitativas discretas y cualitativas codificadas con 0 y 1 se utilizaron la prueba paramétrica t de Student y la no paramétrica U de Mann-Whitney. Esta última también se utilizó cuando había un número escaso de datos y no había garantías de cumplirse la hipótesis de normalidad en ellos.

Para comprobar igualdad en las proporciones de dos características cuando el tamaño de la muestra era pequeño se utilizó la distribución exacta de la proporción (binomial). Concretamente se hace referencia a la igualdad en la proporción de pacientes con intolerancia cruzada y con hipersensibilidad selectiva con respecto a los distintos medicamentos, las manifestaciones clínicas y el diagnóstico en los pacientes sospechosos de hipersensibilidad a AINE.

La normalidad en los datos se comprobó mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilks. Se planteó el test estadístico de Kruskal-Wallis para comprobar si las medias de los costes de los distintos grupos de medicamentos fueron significativamente diferentes. Para averiguar en qué grupos se presentaron diferencias se hizo el análisis no paramétrico *post hoc* entre las parejas de grupos ajustando los niveles de significación mediante la corrección de Bonferroni para varias pruebas.

Se utilizaron pruebas paramétricas, como la prueba bilateral de proporciones, para verificar si entre las personas en las que se demostró hipersensibilidad a algún medicamento, los porcentajes de aquellos que tuvieron una reacción inmediata y aquellos que no la tuvieron eran diferentes. También se realizaron pruebas paramétricas del promedio de los costes totales entre diferentes grupos: alérgicos y no alérgicos, pacientes con reacciones inmediatas y no inmediatas y pacientes que trabajaban y no trabajaban.

A través de la prueba no paramétrica U de dos colas de Mann Whitney se analizó la existencia o no de homogeneidad entre diferentes poblaciones, atendiendo a diferentes características:

- Número de visitas al Servicio de Alergología para pacientes alérgicos y no alérgicos y personas con reacciones inmediatas y tardías.
- Reacción inmediata o tardía, comparando entre pacientes alérgicos o no alérgicos.

Se calculó la pérdida promedio de ingresos en los pacientes que asistieron al Servicio de Alergología y tenían una actividad laboral, teniendo en cuenta aquellos que

habían tenido una reacción inmediata, una reacción no inmediata o una reacción desconocida, utilizando la prueba U de Mann-Whitney de una cola, dado que estos datos no se ajustaban a una distribución normal.

5. RESULTADOS

5.1. Evaluación de las reacciones alérgicas a los antibióticos betalactámicos en adultos

Entre el 1 de junio de 2017 y el 30 de mayo de 2018 en el Servicio de Alergología se evaluaron 296 pacientes con sospecha de alergia a los betalactámicos. De estos 296 pacientes, 273 (92,23 %) completaron el estudio. La proporción de mujeres fue del 65,54 % y el rango de edad entre 14 y 91 años. La edad media \pm desviación estándar (DE) fue de $52 \pm 20,39$ años; la mediana de edad fue de 55 años y el RIC de 36 a 69 años.

En 46 de los 296 pacientes, se demostró hipersensibilidad a los betalactámicos, lo que representa el 15,54 % de los casos. Las edades media y mediana de los que se diagnosticaron como alérgicos fueron de 53,22 y 57 años, respectivamente (valores similares a los de todos los pacientes estudiados). De ellos, 29 (63,04 %) habían presentado una reacción inmediata, 16 una reacción tardía (34,78 %); en un paciente no se pudo establecer el período de latencia (2,17 %). En cuanto a los métodos diagnósticos, 35 pacientes (76,09 %) se diagnosticaron mediante pruebas cutáneas [las pruebas intraepidérmicas fueron positivas en 5 pacientes, las pruebas intradérmicas en 29 pacientes (18 inmediatas y 11 tardías) y un paciente presentó pruebas epicutáneas positivas]. De estos 35 pacientes, 23 refirieron reacciones inmediatas y 12 reacciones tardías. Cinco pacientes (10,87 %) fueron diagnosticados por la historia clínica compatible y pruebas cutáneas negativas, a los que se les realizaron pruebas de

provocación con medicamentos alternativos (cefuroxima y meropenem). De ellos, cuatro refirieron reacciones inmediatas y uno reacción tardía. Los otros 6 pacientes (13,04 %) requirieron pruebas de provocación para ser diagnosticados: 3 de ellos habían presentado reacciones tardías; 2 de ellos inmediatas y el paciente restante no recordaba el periodo de latencia.

En cuanto al tipo de reacción, 23 pacientes (50 %) habían presentado reacciones cutáneas (10 inmediatas, todas ellas urticarias agudas y 13 tardías, referidas como exantemas maculopapulosos) y 20 anafilaxias (43,48 %); de los tres pacientes restantes (6,52 %) uno había presentado disnea, otro dolor torácico y un tercer caso desconocía la reacción presentada.

Se comparó el número de visitas realizadas por los diferentes grupos de pacientes (pacientes a los que se diagnosticó de alergia a los betalactámicos y pacientes en los que se excluyó la alergia a los betalactámicos; y pacientes con reacciones inmediatas frente a pacientes con reacciones tardías) utilizando el test t de Student, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en las dos comparaciones. En la muestra global, el número medio de visitas hasta el diagnóstico fue de $2,41 \pm 1,21$. El número medio de visitas hasta la realización del diagnóstico fue significativamente inferior en los pacientes que se diagnosticaron de alergia a los betalactámicos $2,13 \pm 0,93$, que en los pacientes en los que se excluyó $2,46 \pm 1,25$ ($p = 0,039$). Además, el número medio de visitas de los pacientes que habían presentado reacciones inmediatas ($1,95 \pm 0,90$) y en los que refirieron reacciones tardías ($2,76 \pm 1,30$) también fue significativamente diferente ($p < 0,001$).

5.1.1. Costes directos sanitarios

Los costes estimados (ver Material y Métodos) de personal y los de los materiales e infraestructuras utilizados en el estudio alcanzaron un total de 20.614,64 €. De ellos, 1.413,88 € correspondieron a los materiales e infraestructuras (incluyendo mantenimiento, consumo de electricidad, agua y gas, material de laboratorio, cocina y limpieza), mientras que los restantes 19.200,76 € correspondieron a los costes del personal sanitario (incluyendo nóminas y seguros sociales).

Los costes correspondientes a la realización de las pruebas cutáneas (267 pacientes), las pruebas epicutáneas (32 pacientes) y las pruebas de exposición controlada (260 pacientes) ascendieron a 7.160,29 €.

Los costes de los medicamentos betalactámicos utilizados en las pruebas de exposición controlada supusieron 831,68 €, los de las determinaciones de IgE total y específica frente a ampicilina y amoxicilina en 29 pacientes y en uno IgE total e IgE específica frente al cefaclor (un total de 30 pacientes) supusieron 401,77 €, la cantidad media fue de 13,39 € por paciente. Finalmente, los costes totales directos sanitarios alcanzaron un total de 28.176,70 € con un coste medio por paciente de $95,19 \pm 37,26$ € (ver Tabla 3).

5.1.2. Costes directos no sanitarios

Con un coste estimado de 0,19 euros por kilómetro¹⁰⁶, los costes directos no sanitarios alcanzaron 6.551,73 € (ver Tabla 3). De los 296 pacientes estudiados, 146 acudieron al hospital desde localidades diferentes a Salamanca y, como se indicó en el apartado de Material y Métodos, se asumió que acudieron en su vehículo particular, por lo que se aplicó el coste por kilómetro. El número promedio de kilómetros recorridos por paciente para asistir a todas las consultas fue de 236,18 kilómetros, con un coste por paciente de 44,87 €. Los datos de costes de viaje presentaron una distribución muy asimétrica (ver Figura 1). Por lo tanto, la cifra promedio de costes de viaje ($22,13 \pm 40,51$ €) resultó muy influenciada por algunos valores atípicos altos. La mediana por paciente fue de 0 € (y el rango intercuartílico 0-28,96 €); debe de tenerse en cuenta que más de la mitad de los pacientes vivía en un radio que les permitía acudir caminando.

El número medio de visitas de los residentes en la capital ($2,41 \pm 1,19$) no resultó significativamente distinto ($p = 0,99$) del de los residentes en la provincia ($2,41 \pm 1,24$).

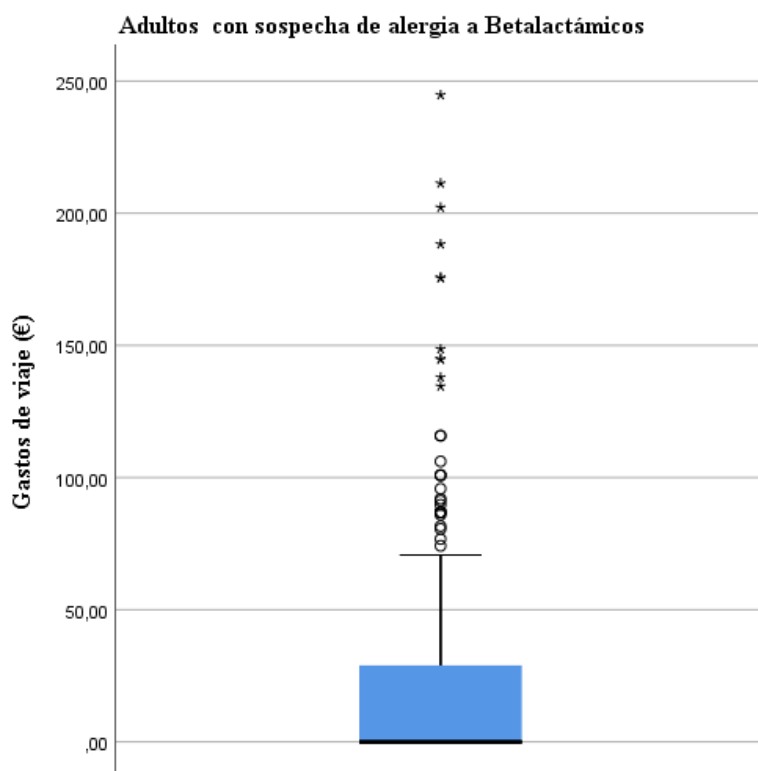


Figura 1. *Distribución de los costes directos no sanitarios*

5.1.3. Costes indirectos

Los costes indirectos de salud se determinaron considerando sólo el absentismo laboral. Los costes totales alcanzaron 20.769,20 € (ver Tabla 3). El coste medio de los 296 pacientes estudiados fue de $70,17 \pm 127,40$ €. Sin embargo, solo trabajaban a sueldo 82 pacientes (27,70 %), mientras que 101 (34,12 %) no estaban en edad laboral puesto que tenían menos de 16 o más de 65 años. Analizando únicamente el grupo de pacientes empleados, el coste medio fue de 253,28 €. De estos 82 pacientes, en los 23 (28,05 %) que habían presentado reacciones inmediatas, el coste medio fue de 215,63 €. En el caso de los 43

pacientes (52,44 %) con reacciones no inmediatas, el coste medio fue de 286,11 € en aquellos en los que no se pudo establecer el periodo de latencia, 16 (19,51 %), el coste medio alcanzó 219,20 €. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas (U Man-Whitney: $p = 0,006$).

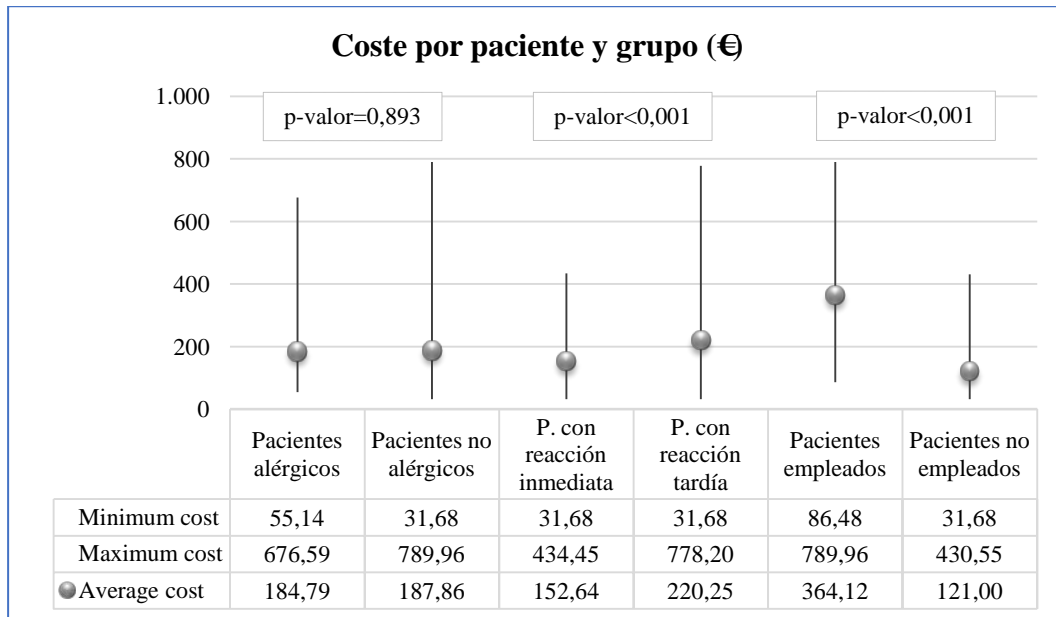
5.1.4. Costes totales

En resumen, los costes totales del estudio alcanzaron 55.497,63 € con un coste medio de $187,49 \pm 148,14$ € por paciente (ver Tabla 3). El coste mínimo fue de 31,68 € y el máximo de 789,96 € (ver Figura 5). Diferenciando entre los pacientes con diagnóstico final de alergia o de tolerancia, los costes medios fueron de $184,79 \pm 148,14$ € y $187,86 \pm 150,40$ € respectivamente; estas cantidades no fueron significativamente diferentes ($p = 0,893$). El coste medio en pacientes con reacciones inmediatas ($152,64 \pm 106,73$ €) y tardías ($220,25 \pm 171,79$ €) fue significativamente diferente ($p < 0,001$). Finalmente, el coste medio entre los pacientes que trabajaban a sueldo ($364,12 \pm 156,38$ €) y los que no trabajaban a sueldo ($121 \pm 68,18$ €) fue significativamente diferente ($p < 0,001$) (ver Figura 2).

Tabla 3. Costes totales y porcentajes desglosados por ítems y tipos de costes

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

DE: desviación estándar



P.: pacientes

Figura 2. Coste total por paciente (€) en función de diferentes variables

5.2. Evaluación de las reacciones alérgicas a los antibióticos betalactámicos en niños

Entre el 1 de junio de 2017 y el 31 de mayo de 2018 en el Servicio de Alergología se evaluaron 40 niños con sospecha de alergia a los betalactámicos. Todos completaron el estudio. Las niñas supusieron el 45 % de la muestra. La edad media fue de $5,45 \pm 4,22$ años y la mediana de edad de 4 años (RIC 2-9).

Las reacciones que motivaron las consultas fueron: inmediatas en 8 casos (20 %), reacciones tardías en 29 (72,5 %); en 3 casos (7,5 %) se desconocía este aspecto. Tras la finalización del estudio se demostró alergia a los betalactámicos únicamente en 3 niños

(7,5 %). Uno de ellos había presentado urticaria y los otros dos anafilaxia. Los tres se diagnosticaron mediante pruebas cutáneas, presentando todos ellos pruebas intradérmicas positivas con el medicamento que había estado implicado en la reacción (amoxicilina) y se les realizó SBPCCT con un medicamento alternativo (cefuroxima).

La mediana del número de visitas hasta llegar al diagnóstico fue de tres visitas, RIC 2-3. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mediana del número de visitas realizadas entre los pacientes finalmente diagnosticados de alergia a los betalactámicos y los pacientes en los que se descartó alergia ($p = 0,762$). Además, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar las medianas del número de visitas entre los pacientes con sospecha de reacciones inmediatas y aquellos con reacciones tardías ($p = 0,723$).

5.2.1. Costes directos sanitarios

Los costes (ver apartado de Material y Métodos) de personal y de los materiales utilizados en el estudio, alcanzaron un total de 3.378,03 €. De ellos, 231,69 € correspondieron a materiales e infraestructuras (incluyendo mantenimiento, consumo de electricidad, agua y gas, material de laboratorio, cocina y limpieza) mientras que los restantes 3.146,34 € correspondieron a los costes del personal sanitario (incluyendo nóminas y seguros sociales).

Los costes correspondientes a la realización de las pruebas cutáneas (40 pacientes), las pruebas epicutáneas (8 pacientes) y las pruebas de exposición

controlada (40 pacientes) ascendieron a 941,33 €. A nivel global, los costes de los betalactámicos utilizados en las pruebas de exposición controlada supusieron 95,77 €, los de las determinaciones de IgE total y específica (6 pacientes) significaron 85,98 €. Finalmente, los costes totales directos sanitarios alcanzaron un total de 4.501,11 €, con un coste medio por paciente de $112,53 \pm 33,14$ € (ver Tabla 4).

5.2.2. Costes directos no sanitarios

De los 40 niños estudiados, 24 acudieron al Servicio de Alergología desde localidades diferentes a Salamanca y, tal y como se indica en el apartado de Material y Métodos, se asumió que acudieron en su vehículo particular, por lo que se aplicó el coste por kilómetro. El coste medio y el número medio de kilómetros de los pacientes que habían viajado fue de $33,57 \pm 29,49$ € y $159,05 \pm 139,69$ km, respectivamente. A nivel global, los costes directos no sanitarios alcanzaron los 805,75 € (Tabla 4). Los costes de viaje presentaron una distribución muy asimétrica (ver Figura 3), con unos costes medios de viaje de $20,14 \pm 28,11$ € fuertemente influenciados por pocos valores atípicos.

El número medio de consultas de los residentes en la capital fue de $2,44 \pm 0,512$ y el de los de la provincia $3,25 \pm 1,15$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (U Mann Whitney, $p = 0,009$).

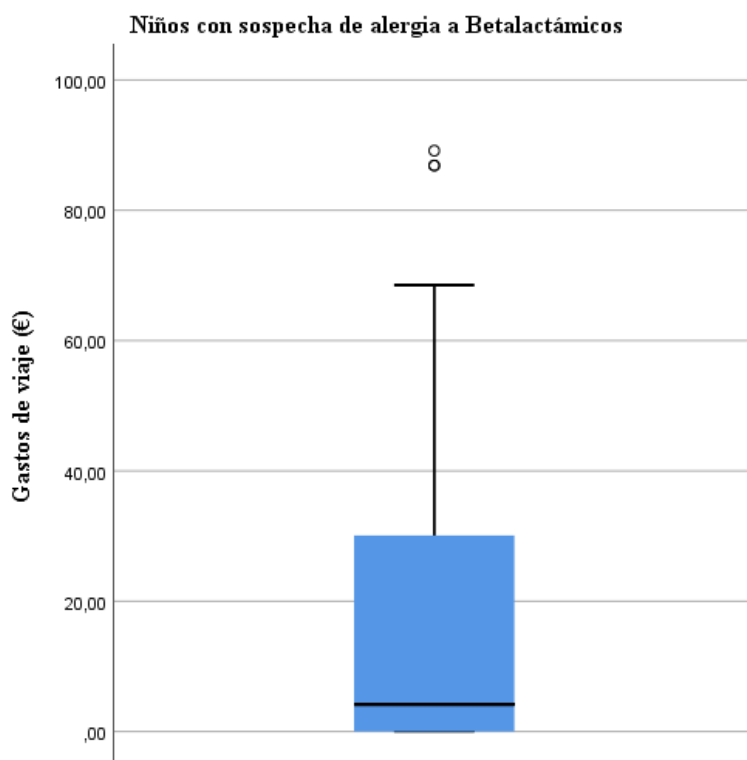


Figura 3. *Distribución de los costes directos no sanitarios.*

5.2.3. Costes indirectos

Los costes indirectos se determinaron considerando el absentismo laboral de los tutores legales que trabajaban a sueldo, que supusieron 24 de los 40 pacientes (60 %). El resto de tutores legales no trabajaban a sueldo, pero es razonable considerar que también se generó un coste similar al salario mínimo interprofesional por hora, porque pueden haber necesitado a otra persona para realizar las actividades domésticas mientras que acudían a la consulta con su hijo/a. Los costes indirectos totales alcanzaron 5.703,95 € (ver Tabla 4). Los costes indirectos, sin considerar los costes de las personas que no trabajaban y que

habían acompañado a los menores, fueron 5.178,60 € ($129,47 \pm 136,65$). La pérdida media de ingresos fue de $142,60 \pm 124,57$ €

La pérdida media de ingresos en los familiares de los niños con sospecha de reacciones inmediatas (20 %) fue de $148,09 \pm 93,80$ €. En los niños que habían referido reacciones tardías (72,5 %), la pérdida media de ingresos fue de $145,33 \pm 137,65$ €, mientras que en aquellos cuyo período de latencia de reacción fue desconocido (7,5 %) la pérdida media de ingresos alcanzó $101,55 \pm 61,40$ €. La diferencia entre los pacientes con reacciones inmediatas y tardías no resultó estadísticamente significativa ($p = 0,710$).

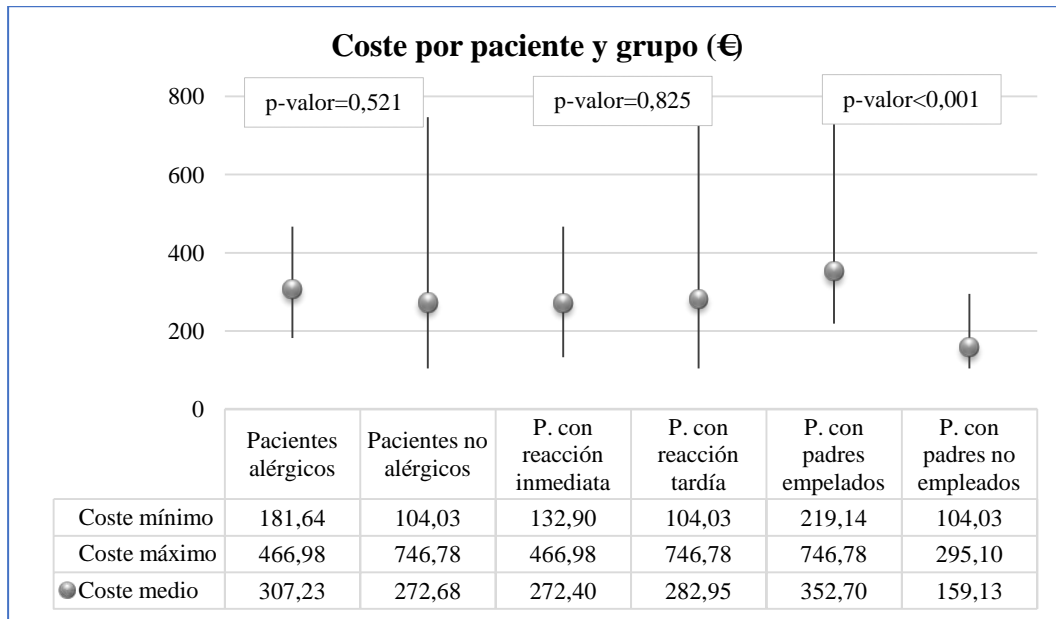
5.2.4. Costes totales

Los costes totales del estudio alcanzaron 11.010,81 €, con un coste medio por paciente de $275,27 \pm 164,70$ € (Tabla 4). El coste mínimo fue de 104,03 € y el máximo de 746,78 € (Figura 4). Comparando los pacientes con diagnóstico final de alergia con los de tolerancia, el coste medio resultó de $307,23 \pm 145,71$ € y $272,68 \pm 167,68$ €, respectivamente ($p = 0,521$). El coste medio de los pacientes que presentaron reacciones inmediatas ($272,40 \pm 115,40$ €) y tardías ($282,95 \pm 183,77$ €) tampoco resultó significativamente diferente ($p = 0,825$). Sin embargo, como se esperaba, los costes totales en el caso de los niños que fueron llevados al Servicio de Alergología por un tutor legal que trabajaba a sueldo

(352,70 ± 167,98 €) fueron significativamente superiores a los de aquellos cuyos tutores no trabajaban a sueldo (159,13 ± 57,29 €) ($p < 0,001$). (Figura 4).

Tabla 4. Costes totales y porcentajes desglosados por ítems y tipos de costes

Item	n	Coste (%)	Tipo de Coste	Coste total (%)	Coste medio (DE)
Pruebas cutáneas y epicutáneas	40	941,33 € (8,55)			
Pruebas de exposición controlada	40	95,77 € (0,87)			
IgE total y específica	6	85,98 € (0,78)	Costes directos sanitarios	4.501,11 € (40,88)	112,53 € (33,14)
Materiales e infraestructuras	40	231,69 € (2,10)			
Honorarios del personal sanitario	40	3.146,34 € (28,57)			
Gastos de desplazamiento	40	805,75 € (7,32)	Costes directos no sanitarios	805,75 € (7,32)	20,14 € (28,11 €)
Pérdida de horas laborales	40	5.703,95 € (51,80)	Costes indirectos	5.703,95 € (51,80)	142,60 € (124,57€)
TOTAL				11.010,81 € (100)	275,27 € (164,70)



P.: pacientes

Figura 4. Coste total por paciente (€) en función de diferentes variables

5.3. Evaluación de las reacciones de hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos

Entre el 1 de junio de 2017 y el 30 de mayo de 2018 en el Servicio de Alergología se evaluaron un total de 233 pacientes. De estos, 212 (90,99 %) completaron el estudio. La edad media \pm DE fue de $50,99 \pm 17,56$ años. La mediana de edad fue de 52 años y el RIC de 38 a 64 años. Predominó el sexo femenino (67,38 %). En 43 de los 233 pacientes (18,45 %), se demostró hipersensibilidad a los AINE. Al evaluar el tipo de reacción, 29 pacientes (67,44 %) habían tenido reacciones cutáneas (10 agudas, 16

tardías y 3 desconocidas), 8 pacientes anafilaxia (18,60 %) y 6 de ellos síntomas respiratorios (13,95 %).

En la Tabla 5 se describen los resultados de los 25 pacientes con intolerancia cruzada y los 18 con hipersensibilidad selectiva, diferenciados por los fenotipos de clasificación de la EAACI¹⁰³. Estos fenotipos se confirmaron mediante pruebas de exposición controlada en 13 pacientes: 1 (7,69 %) NERD, 1 (7,69 %) SNIUAA, 7 (53,85 %) NIUA y 4 (30,77 %) NIUAA.

De los pacientes diagnosticados mediante historia clínica (20 pacientes), 16 presentaban intolerancia cruzada (3 NERD, 1 NECD y 12 NIUA/NIUAA) y 4 hipersensibilidad selectiva (3 SNIUAA y 1 SNIDR).

Se evaluó si existieron diferencias significativas en los costes totales de los 43 pacientes positivos dependiendo de la manera en que se diagnosticaron - es decir, mediante historia clínica, pruebas cutáneas y pruebas de exposición controlada-, obteniendo un coste medio de $250,26 \pm 156,89$ €, $188,54 \pm 111,01$ € y $262,25 \pm 134,33$ €, respectivamente. El resultado de la prueba de Kruskal-Wallis arrojó un valor de p de 0,313.

En la muestra global, el número medio de visitas hasta la realización del diagnóstico fue de $3,50 \pm 1,47$. El número medio de visitas hasta finalizar el diagnóstico fue superior en los pacientes que tuvieron un diagnóstico final de hipersensibilidad a los AINE ($4,23 \pm 1,46$) que en los pacientes en los que se excluyó ($3,34 \pm 1,42$) ($p < 0,001$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número medio de visitas entre los pacientes con intolerancia cruzada (NERD, NECD y NIUA)

(4,48 ± 1,16) y aquellos con hipersensibilidad selectiva (SNIUAA y SNIDR) (3,89 ± 1,8) (p = 0,140).

Tabla 5. Resultados positivos de acuerdo a la clasificación por fenotipos de la EAACI¹⁰³

		N (%)	Atopia concomitante
Intolerancia cruzada (no inmunológico)	NERD	6 (13,95)	3 (50)
	NECD	4 (9,3)	0 (0)
	NIUA/NIUAA	15 (34,88)	2 (13,33)
Total		25 (58,14)	5 (20)
Hipersensibilidad selectiva (inmunológico)	SNIUAA	17 (39,53)	6 (35,29)
	SNIDR	1 (2,33)	1 (100)
Total		18 (41,86)	7 (38,89)

NERD: NSAID-exacerbated respiratory disease

NECD: NSAID-exacerbated cutaneous disease

NIUA/NIUAA: NSAID-induced urticaria and/or angioedema

SNIUAA: single NSAID-induced urticaria-angioedema and/or anaphylaxis

SNIDR: single NSAID-induced delayed reaction

Los costes médicos resultaron diferentes según el fenotipo de hipersensibilidad a los AINE. Estos costes se calcularon en los pacientes con NERD y NECD, en comparación con aquellos con NIUA y NIUAA, observándose que el coste promedio en los pacientes con NERD y NECD fue de 273,82 ± 171,50 € mientras que en los pacientes con NIUA y NIUAA supuso 250,76 ± 94,87 €, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa (p = 0,85).

Los detalles sobre los pacientes con intolerancia cruzada e hipersensibilidad selectiva se presentan en la Tabla 6. Se observaron diferencias significativas entre los

pacientes con reacción cruzada y con hipersensibilidad selectiva a un solo medicamento en algunos aspectos (valor p en negrita): en cuanto a los medicamentos, entre los pacientes con hipersensibilidad al AAS, todos los pacientes presentaban intolerancia cruzada mientras que en el caso del metamizol, todos ellos presentaron hipersensibilidad selectiva; respecto a las manifestaciones clínicas entre los pacientes con angioedema, la mayor parte de ellos (88,89 %) presentaba intolerancia cruzada y, en el caso de los pacientes con antecedentes de anafilaxia, el 100 % eran pacientes con hipersensibilidad selectiva; en lo referente al diagnóstico, entre las reacciones detectadas por historia clínica (80 %) eran pacientes con fenotipo de intolerancia cruzada, mientras que el 100 % de los pacientes diagnosticados por pruebas cutáneas correspondieron a pacientes con hipersensibilidad selectiva.

Tabla 6. AINE involucrado, características clínicas y método diagnóstico en pacientes con un diagnóstico final de hipersensibilidad a los AINE. Se han considerado pacientes con intolerancia cruzada e hipersensibilidad selectiva.

		Total de pacientes Nº (%)	Pacientes con intolerancia cruzada Nº (%)	Pacientes con hipersensibilidad selectiva Nº (%)	p
AINE	Ácido acetil salicílico	10 (23,26)	10 (100)	0 (0)	0,002
	Metamizol	11 (25,58)	0 (0)	11 (100)	<0,001
	Ibuprofeno	11 (25,58)	8 (72,73)	3 (27,27)	0,227
	Dexibuprofeno	1 (2,33)	1 (100)	0 (0)	1
	Diclofenaco	4 (9,30)	3 (75)	1 (25)	0,625
	Dexketoprofeno	4 (9,30)	2 (50)	2 (50)	1
	Ketorolaco	1 (2,33)	1 (100)	0 (0)	1
	Naproxeno	1 (2,33)	1 (100)	0 (0)	1
Manifestaciones clínicas	Urticaria	19 (44,19)	11 (57,89)	8 (42,11)	0,648
	Angioedema	9 (20,93)	8 (88,89)	1 (11,11)	0,039
	Anafilaxia	8 (18,60)	0 (0)	8 (100)	0,008
	Broncoespasmo	5 (11,63)	5(100)	0 (0)	0,063
	Rinoconjuntivitis	1 (2,33)	1 (100)	0 (0)	1
	Exantema fijo medicamentoso	1 (2,33)	0 (0)	1 (100)	1
Diagnóstico	Historia clínica	20 (46,51)	16 (80)	4 (20)	0,012
	Pruebas cutáneas	10 (25,58)	0 (0)	10 (100)	0,002
	Pruebas de exposición controlada	13 (29,55)	10 (76,92)	3 (23,08)	0,092
TOTAL		43 (100)	25 (58,13)	19 (44,18)	

5.3.1. Costes directos sanitarios

Los costes estimados (ver Material y Métodos) de personal y los de los materiales utilizados en el estudio alcanzaron un total de 22.671,43 €. De ellos, 727,70 € correspondieron a materiales e infraestructuras (incluyendo mantenimiento, consumo de electricidad, agua y gas, material de laboratorio, cocina y limpieza), mientras que los restantes 21.943,72 € correspondieron a los costes del personal sanitario (incluyendo nóminas y seguros sociales).

Los costes correspondientes a la realización de las pruebas cutáneas (100 pacientes), las pruebas epicutáneas (21 pacientes) y las pruebas de exposición controlada (193 pacientes) ascendieron a 135,97 € y los costes de los medicamentos AINE utilizados además de las pruebas de exposición controlada supusieron 1.295,08 €. Finalmente, los costes totales directos relacionados con la atención médica alcanzaron un total de 24.434,78 € con un coste medio por paciente de $104,87 \pm 54,20$ € (Tabla 7).

Un total de 13 pacientes presentaron un resultado positivo en las pruebas de exposición controlada (29,55 % de los resultados positivos). Todos ellos presentaron reacciones cutáneas. De ellos, 7 pacientes (53,85 %) no precisaron tratamiento para la reacción, ya que presentaron prurito leve y eritema autolimitado; los otros 6 (46,15 %), sí lo precisaron: 3 (23,08 %) antihistamínicos (dexclorfeniramina o cetirizina) y corticosteroides (metilprednisolona) por presentar lesiones de urticaria aguda y angioedema, y en los otros 3 pacientes (23,08 %) resolvieron los síntomas con antihistamínicos (dexclorfeniramina o

cetirizina), ya que presentaron únicamente urticaria. Ninguno de ellos precisó adrenalina.

El sistema de consulta fue el siguiente: durante la primera visita, se evaluaba al paciente y en la mayoría de los casos (217 pacientes: 93,13 %) se comenzaba con las pruebas cutáneas o pruebas de provocación o con ambas de modo sucesivo. Un total de 40 pacientes (18,43 %) finalizaron el estudio en la primera visita. El resto de pacientes tuvieron una segunda visita en la que se comenzó el estudio alergológico. El número medio de visitas hasta llegar al diagnóstico fue de $3,50 \pm 1,47$.

Se realizaron pruebas cutáneas en 109 pacientes (46,78 %). El número de pruebas cutáneas realizadas fue de 100 pruebas intraepidérmicas, 92 pruebas intradérmicas y 21 pruebas epicutáneas. Se realizaron lecturas tardías antes de las pruebas de provocación únicamente en los pacientes con sospecha de reacciones tardías, que ascendieron a 8 (3,43 %). Se siguió el algoritmo de Kowalski et al¹⁰⁸, en el que se clasifican como reacciones agudas aquellas en las que el periodo de latencia es menor de 24 horas y como reacciones tardías las de más de 24 horas, por lo que se recogieron 197 reacciones inmediatas (84,55 %), 8 tardías (3,43 %) y 28 desconocidas (12,02 %).

En los pacientes asmáticos se evaluó el coste de las pruebas de función pulmonar al realizar la provocación controlada con un AINE. Se realizaron espirometrías a un total de 8 pacientes, con un coste de 47,11 € por cada espirometría. Se realizó un total de 24 espirometrías durante las pruebas de

exposición controlada, por lo que la suma global ascendió a 1.130,64 €. También se determinaron los niveles de triptasa en 33 pacientes que habían presentado un episodio anafiláctico, que supusieron un coste de 332,31 €.

5.3.2. Costes directos no sanitarios

Con un coste estimado de 0,19 euros por kilómetro¹⁰⁶, el coste global alcanzó 4.326,87 € (Tabla 7). De los 233 pacientes estudiados, 102 acudieron al hospital desde localidades diferentes a Salamanca y, como se indica en el apartado de Material y Métodos, se asumió que acudieron en su vehículo particular, por lo que se aplicó el coste por kilómetro. El número promedio de kilómetros recorridos por el paciente para asistir a todas las consultas fue de 223,26 kilómetros, con un coste por paciente de 42,42 €. No obstante, los datos de costes de viaje presentaron una distribución muy asimétrica (Figura 5), lo que implica que los costes promedio de viaje, $18,57 \pm 38,40$ €, resultaron muy influenciados por algunos valores atípicos altos. Por ello, describen mejor los datos la mediana, que fue de 0 €, y el rango intercuartílico (0 a 18,05 €).

El número medio de visitas de los residentes en la capital fue de $2,10 \pm 1,07$ no resultó significativamente diferente del de los residentes en la provincia, que fue de $2,20 \pm 1,13$ ($p = 0,50$).

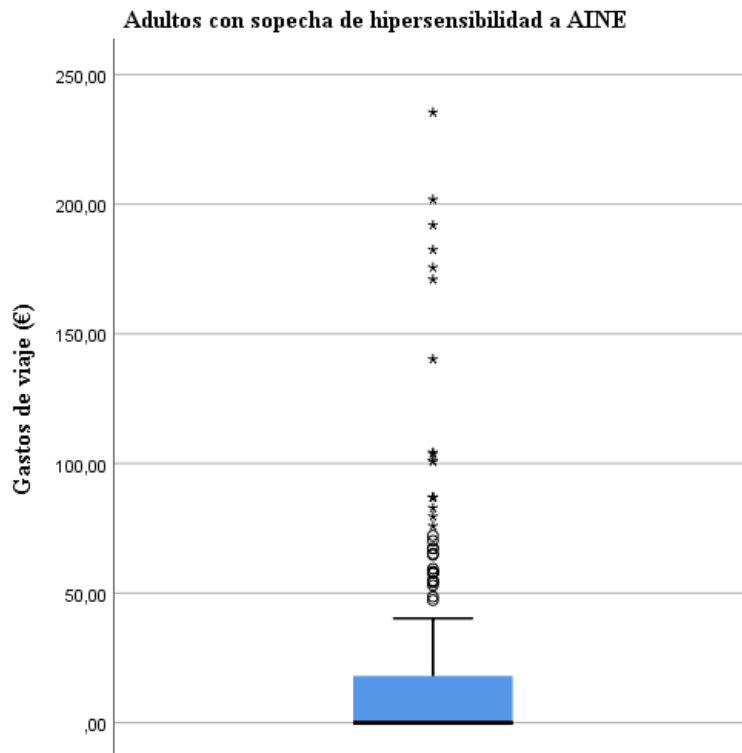


Figura 5. Distribución de los costes directos no sanitarios

5.3.3. Costes indirectos

Los costes indirectos de salud se determinaron, como se ha explicado en el caso de los betalactámicos, considerando solo el absentismo laboral. Por lo tanto, la pérdida de ingresos se refiere a los costes laborales perdidos por los empleadores. Lógicamente, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en el coste total medio entre los pacientes que trabajan ($304,10 \pm 172,55$ €) y los que no trabajan ($114,93 \pm 62,55$ €). La suma total alcanzó 14.412,40 € (Tabla 7). La pérdida media de ingresos de los 233 pacientes estudiados fue de $61,86 \pm 103,91$ €. Sin embargo, solo 83 pacientes (35,62 %)

trabajaban a sueldo; considerando estos últimos pacientes, la pérdida media de ingresos fue de $173,64 \pm 104,40$ €. De estos 83 pacientes, aquellos que habían tenido reacciones inmediatas (87,95 %) presentaron una pérdida media de ingresos de $175,29 \pm 105,7$ € con reacciones no inmediatas (4,82 %) la pérdida media de ingresos alcanzó $143,85 \pm 125,31$; en aquellos pacientes cuyo periodo de latencia de la reacción era desconocido (7,23 %), la pérdida media de ingresos promedio fue de $173,53 \pm 87,79$ €. Las diferencias entre los costes medios de las reacciones inmediatas y las reacciones tardías de los pacientes que trabajaban a sueldo no resultaron estadísticamente significativas (U Mann-Whitney: $p = 0,333$).

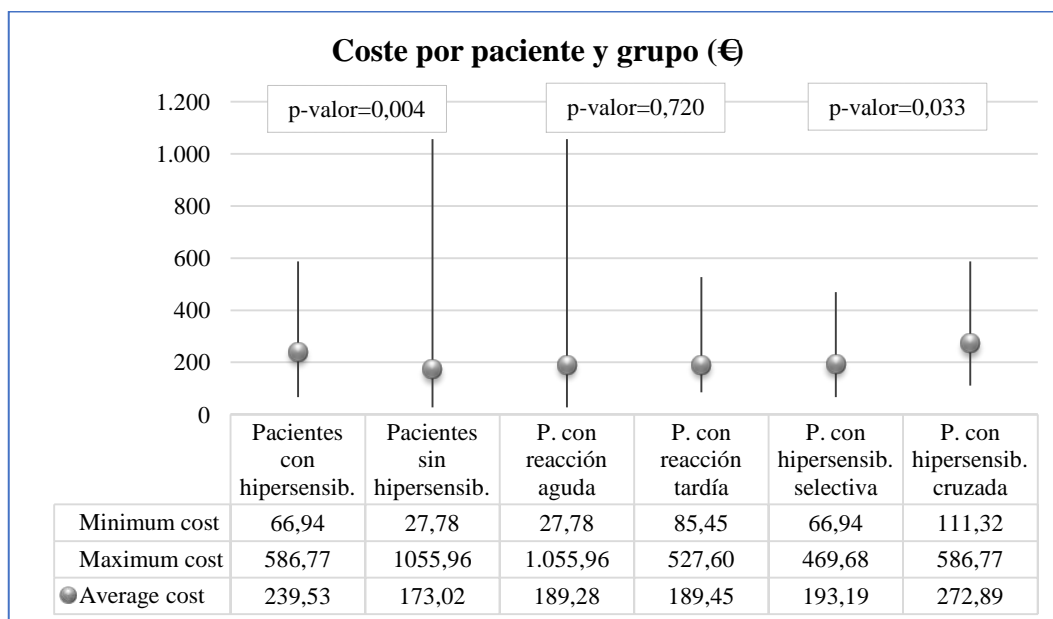
5.3.4. Costes totales

En resumen, los costes totales del estudio alcanzaron 43.174,05 € para la muestra global, con un coste medio de $185,30 \pm 146,77$ € por paciente (Tabla 7). Teniendo en cuenta a los pacientes con un diagnóstico final de hipersensibilidad o de tolerancia a los AINE, los costes medios ascendieron a $239,53 \pm 140,59$ € y $173,02 \pm 145,71$ €, respectivamente ($p = 0,004$). El coste medio de los pacientes con reacciones agudas ($189,28 \pm 150,35$ €) y tardías ($189,45 \pm 142,01$ €) no resultó significativamente diferente ($p = 0,720$). Finalmente, el coste medio de los pacientes con hipersensibilidad selectiva a un solo medicamento ($193,19 \pm 122,90$ €) y de los pacientes con intolerancia cruzada

(272,89 ± 145,33 €) resultaron significativamente diferentes (U de Mann-Whitney, p = 0,033) (Figura 6).

Tabla 7. Costes totales y porcentajes desglosados por ítems y tipos de costes

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



P. : pacientes

Hipersensib.: hipersensibilidad

Figura 6. Coste total por paciente (€) en función de diferentes variables

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio, de un año de duración y realizado en condiciones de práctica clínica habitual (*real life*), se evaluó de modo prospectivo a todos los pacientes que acudieron al Servicio de Alergología del Hospital Universitario de Salamanca para la realización de un estudio de hipersensibilidad a medicamentos. Esto supuso el estudio de 834 pacientes (783 adultos y 51 niños), de los cuales 280 acudieron por sospecha de reacciones inducidas por antibióticos betalactámicos, 191 por AINE, 38 por betalactámicos y AINE, 72 por antibióticos no betalactámicos, 62 por medios de contraste radiológicos, 23 por anestésicos, 126 por otros medicamentos y 42 por otras combinaciones de dos grupos de medicamentos. El estudio de todas esas posibles reacciones de hipersensibilidad a medicamentos alcanzó un coste medio por paciente de $222,82 \pm 162,68$ €

La presente tesis doctoral aglutina los resultados obtenidos referidos al coste del estudio de las reacciones de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos, tanto en pacientes adultos como en niños, y a los AINE. Dichos resultados se han visto reflejados en tres publicaciones, revisadas por pares, en sendas revistas científicas del ámbito de la Alergología^{98,99} y de la Pediatría¹⁰⁰.

De modo sintético, el coste medio por paciente de la evaluación de las reacciones debidas a antibióticos betalactámicos en pacientes adultos fue de $187,49 \pm 148,14$ €, mientras que, en el caso de los niños, el coste medio ascendió a $275,27 \pm 164,70$ € por

paciente. Finalmente, el coste medio del estudio alergológico de las reacciones por AINE en los adultos se elevó a $185,30 \pm 146,77$ €

Las características generales de nuestra muestra son similares a las de los estudios epidemiológicos del ámbito de la Alergología^{44,45} (Tabla 8).

En nuestro estudio, de los 834 pacientes, 147 presentaban antecedentes personales de atopia (17,6 %). En este sentido, no hemos encontrado relación entre el hecho de presentar antecedentes personales de atopia y obtener un resultado positivo en el estudio ($p > 0,999$).

En nuestro caso, la mayor parte de los pacientes, 539 de los 834 totales (64,6 %) fueron estudiados por sospecha de alergia a betalactámicos e hipersensibilidad a AINE, lo que coincide con los datos de los estudios *Alergológica*^{44,45}.

Tabla 8. Comparación de los datos epidemiológicos de nuestro estudio con respecto a *Alergológica* 2015⁴⁵ y 2005⁴⁴

Datos epidemiológicos		Nuestro estudio	Alergológica 2015 ⁴⁵	Alergológica 2005 ⁴⁴
Edad media ± DE		49,5 ± 21,52	42,3 ± 20,1	41,4 ± 19,4
Sexo (mujeres:hombres)		2:1	2:1	2:1
Reacción previa (%)	Cutánea	93,2	81,6	75,0
	Otros	6,8	18,4	25,0
Vía de administración (%)	Oral	68,8	77,0	77,0
	Intravenosa	17,1	--	--
	Intramuscular	6,7	--	--
	Subcutánea	3,5	--	--
	Tópica	2,2	--	--
Tiempo de latencia (%)	Inmediata	48,9	55,2	65,0
	Diferida	--	3,8	7,0
	Tardía	38,2	30,0	17,0
	Desconocido	12,8	11,0	12,0
Hipersensibilidad confirmada (%)		16,7	16,0	26,6
Procedimiento diagnóstico (%)	Prueba cutánea	88,4	75,9	68,0
	Otros	11,6	24,1	32,0
Nº de visitas hasta el diagnóstico (mediana)		3	9	20

Son escasos los estudios que han evaluado el coste de la evaluación de los pacientes enviados a los Servicios de Alergología por sospecha de reacción alérgica a un medicamento^{77,-84-86}, y menos aún los realizados de modo prospectivo. Tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica, el único estudio prospectivo que hemos encontrado es el de Blumenthal et al⁷⁶. Estos autores estimaron prospectivamente el coste de la

evaluación de la alergia a la penicilina en 30 pacientes ambulatorios y encontraron un coste de 220 \$ (209,37 €) para el caso base realizado por un alergólogo, que incluía pruebas cutáneas con penicilina y una prueba de exposición controlada en un paso con amoxicilina. En los casos en los que se empleaba un mayor número de recursos y se ampliaban las pruebas, la evaluación de la alergia a la penicilina alcanzaba un coste de alrededor de 540 \$ (482,45 €).

Ese coste del caso base no es muy diferente del coste medio de la evaluación de las reacciones de hipersensibilidad a betalactámicos en adultos obtenido en nuestro estudio. Sin embargo, los resultados de ambos estudios no son completamente comparables por varias razones¹⁰⁹: (i) los ingresos per cápita de Estados Unidos y de España son muy diferentes (53.341 €y 25.900 €, respectivamente, en 2018), (ii) existen claras diferencias entre ambos países en cuanto a su Sistema Nacional de Salud (principalmente privado en Estados Unidos y predominantemente público en España); y (iii) el tipo de cambio entre el euro y el dólar en cada momento, lo que hace que las cantidades obtenidas necesiten una conversión para poder compararlas (1 EUR = 1,1250 USD).

Por otra parte, tampoco se dispone de muchos estudios que evalúen los costes del manejo de las enfermedades alérgicas y su distribución en España. En el estudio *FERIN: Farmacoeconomía de la rinitis*, cuyos resultados han sido publicados recientemente, se estimaron los costes directos e indirectos de la rinitis alérgica en pacientes que acudían a clínicas especializadas en España¹¹⁰. La distribución de los costes en este estudio reveló que los costes indirectos fueron casi tres veces mayores que los costes directos (76 % frente a 24 %). Sin embargo, en nuestro estudio la

distribución de los costes ha sido diferente, con mayor peso de los costes directos, que han sido similares a los indirectos en el caso de los niños con sospecha de alergia a betalactámicos (48,2 % frente a 51,8 %) y claramente superiores en los adultos con sospecha de alergia a betalactámicos (62,58 % frente a 37,42 %) y en los pacientes con sospecha de hipersensibilidad a los AINE (66,62 % frente a 33,38 %). Existen varios factores que pueden explicar estas diferencias: en primer lugar, el estudio *FERIN* evaluó los costes del manejo de una enfermedad y no de un procedimiento diagnóstico, con la consiguiente probabilidad de que, en el primer caso, el paciente requiera múltiples visitas dependiendo de la gravedad y el grado de control de la enfermedad. De hecho, el estudio *FERIN* encontró diferencias en los costes según la rinitis fuera intermitente o persistente y según la rinitis fuera leve, moderada o grave. Sin embargo, aunque contemplaba el número de visitas al médico como una parte de los costes directos, no detallaba el número medio de visitas en cada grupo de pacientes, por lo cual no podemos hacer una comparación exhaustiva con nuestros datos. En nuestro estudio, en el que se evaluó un método diagnóstico realizado en un momento determinado, el número medio de visitas osciló entre las $2,41 \pm 1,21$ en el caso de los adultos con sospecha de alergia a betalactámicos, $2,93 \pm 1,02$ en el caso de los niños que acudieron por sospecha de alergia a betalactámicos y las $3,50 \pm 1,47$ en los pacientes que acudieron por sospecha de hipersensibilidad a los AINE. En segundo lugar, a diferencia de la alergia a los medicamentos, en la que el presentismo no existe, en la rinitis alérgica el presentismo supuso el 94,91 % de los costes indirectos.

Ferreira et al¹¹¹ publicaron a su vez una evaluación de los costes del asma en los niños. En su estudio, el coste anual medio por niño fue de 929,35 € (698,65 € de costes

directos y 230,70 € de costes indirectos). De forma similar al estudio anteriormente citado sobre los costes de la rinitis, al tratarse también de una enfermedad crónica no es de extrañar que presentase costes medios por paciente superiores a los de nuestro estudio, si bien con una distribución similar en cuanto al porcentaje de los costes directos e indirectos.

Analizando los factores que incidieron en los costes finales del estudio de betalactámicos en adultos, encontramos dos factores principales. Por un lado, el tipo de reacción: se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el coste total del estudio de los pacientes que habían presentado reacciones inmediatas y el de aquellos que habían presentado reacciones no inmediatas. Esta diferencia se relacionó principalmente con el número medio de visitas, que también fue estadísticamente diferente entre ambos grupos de pacientes. Por otro lado, también influyó el hecho de estar empleado o no; así, los costes del absentismo solo estaban presentes en pacientes que trabajaban a sueldo. Por lo tanto, la diferencia entre los pacientes que trabajaban y los que no trabajaban a sueldo también resultó estadísticamente significativa. Finalmente, aunque el coste medio no fue significativamente diferente al comparar a los pacientes a los que se les realizó un diagnóstico final de alergia a los betalactámicos, con aquellos en los que se excluyó la alergia a los betalactámicos, el número medio de visitas para llegar al diagnóstico, sí resultó significativamente diferente entre ambos grupos.

En el caso de los pacientes que acudieron por sospecha de hipersensibilidad a los AINE, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el coste entre los pacientes con o sin un diagnóstico final de hipersensibilidad a los AINE. Este hecho

también estuvo en relación con el número de visitas necesarias para llegar al diagnóstico que, del mismo modo, fue estadísticamente diferente de forma significativa. Por otro lado, en este grupo de pacientes, el hecho de estar empleado o no, se relacionó con un aumento significativo del coste en los primeros respecto a los segundos.

Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los costes en función del tipo de reacción, ya fueran estas inmediatas, tardías o con un periodo de latencia desconocido.

En relación con los factores que influyeron en el estudio de costes de la evaluación de la sospecha de alergia a los antibióticos betalactámicos en niños, los costes totales en el caso de los niños que fueron llevados a nuestro Servicio por un tutor legal que trabajaba a sueldo resultaron significativamente más elevados que los de aquellos cuyos tutores legales no trabajaban a sueldo. Sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el coste entre los pacientes con resultado positivo y negativo del estudio. El número medio de visitas en los pacientes en los que se obtuvo un resultado positivo fue menor que en los que se obtuvo un resultado negativo respecto a los que presentaron un resultado positivo. Este dato en concreto debe de tomarse con cautela, debido al escaso número de niños con resultado positivo: 3 de los 40 totales (7,5 %). El coste medio de los pacientes que presentaron reacciones inmediatas, respecto al de aquellos que presentaron reacciones tardías tampoco resultó significativamente diferente.

Otro aspecto importante fue dilucidar si el coste de la evaluación de las reacciones alérgicas resultó diferente entre los adultos y los niños. En nuestro caso, esa comparación sólo se ha podido realizar en relación con el estudio de la alergia a

betalactámicos y se han observado diferencias estadísticamente significativas entre el coste global medio de la evaluación de la alergia a los betalactámicos en los niños ($275,27 \pm 164,70$ €) y en los adultos ($187,49 \pm 148,14$ €). Atendiendo a la distribución del coste, los costes directos en los adultos supusieron el 62,58 %, mientras que los indirectos constituyeron el 37,42 % restante. Sin embargo, en el caso de los niños, los costes directos supusieron el 48,2 % y los indirectos el 51,80 %. Así pues, en el caso de los niños que se evaluaron con sospecha de alergia a betalactámicos, los costes indirectos tuvieron mayor peso en el coste total que en el caso de los adultos. Esto posiblemente fue debido al mayor porcentaje de personas empleadas a sueldo entre los tutores legales de los niños, que entre los adultos que acudieron a consulta (60 % frente a 27,70 %). El elevado porcentaje de pacientes adultos que no trabajaban a sueldo posiblemente esté en relación, al menos en parte, con el porcentaje de pacientes por debajo de los 16 años o por encima de los 65 (35,47 % en el caso del estudio de betalactámicos de adultos y 24,89 % en el de AINE), edades habitualmente consideradas no laborales en España.

Por otra parte, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el coste global medio entre el estudio de los betalactámicos en adultos y el de los AINE. Sin embargo, sí se observó una diferencia estadísticamente significativa en el coste global medio entre la evaluación de la alergia a los betalactámicos en los niños y de los AINE en adultos, así como el coste global medio entre el estudio de alergia a los betalactámicos en los adultos y en los niños.

Las principales ventajas de realizar un estudio de la alergia a los medicamentos son la eliminación del etiquetado de los pacientes falsamente alérgicos, que son el

porcentaje más alto, y el diagnóstico correcto de los pacientes con verdadera hipersensibilidad.

En el caso concreto de los antibióticos betalactámicos, se añaden otros factores. En primer lugar, los pacientes etiquetados erróneamente como alérgicos a los betalactámicos reciben medicamentos alternativos que, generalmente son menos eficaces y menos eficientes. En este sentido, Picard et al⁸⁴ observaron que los costes adicionales a lo largo de un año en 1.738 pacientes con sospecha de alergia a los betalactámicos debido al uso de otros antibióticos supusieron más de 15.000 \$. Por su parte, Sade et al⁸⁵ identificaron un incremento del 38 % de los costes en cuanto al antimicrobiano prescrito al alta en este tipo de pacientes. Del mismo modo, MacLaughlin et al⁸⁶ mostraron que el coste medio de los tratamientos antibióticos prescritos a pacientes etiquetados como alérgicos a los betalactámicos fue significativamente mayor en comparación con aquellos sin alergia a los betalactámicos (26,81 \$ frente a 16,28 \$ respectivamente).

En nuestro país, Sastre et al⁷⁷ evaluaron a 505 pacientes hospitalizados con antecedentes de hipersensibilidad a medicamentos, y concluyeron que los cambios en los tratamientos por este motivo incrementaron cuatro veces el coste medio del tratamiento (rango, 2-11; media, 273,47 €por paciente por día de hospitalización). Por su parte, Macy et al⁷⁸ encontraron que los pacientes etiquetados como alérgicos a la penicilina precisaron un 9,9 % más días de hospitalización (0,59 días: IC 95 %, 0,47-0,71) con respecto a los controles. En un estudio realizado con 252 pacientes con antecedente de alergia a la penicilina que fueron hospitalizados por otras razones, se

observó que, tras la evaluación alergológica, se eliminó la etiqueta de alergia a penicilina en 228 sujetos (90,5 %) ¹¹².

Otro estudio transversal de casos y controles de pacientes hospitalizados también concluyó que los costes de los antibióticos se duplicaban si los pacientes tenían la etiqueta de alergia a la penicilina ¹¹³. En los EE. UU., un programa de administración de antimicrobianos en un hospital terciario señaló que la evaluación de la alergia a la penicilina, con la eliminación de esta etiqueta en 145 de los 146 casos, resultó en un ahorro anual de 82.000 \$ ¹¹⁴.

Por otra parte, en el caso de la alergia a los betalactámicos, el desetiquetado nos ofrece la posibilidad de discriminar a los pacientes con hipersensibilidad selectiva o con distintos grados de reactividad cruzada, pudiendo en estos casos comprobar la tolerancia a otros antibióticos betalactámicos que pueden servir como alternativa en determinadas situaciones. De hecho, en el presente estudio, todos los pacientes con hipersensibilidad selectiva a la amoxicilina a los que se realizó una prueba de exposición controlada con cefalosporinas y carbapenémicos (82,76 %), toleraron betalactámicos alternativos. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes podrían beneficiarse de los tratamientos con otros betalactámicos, contribuyendo a reducir el grave problema de salud mundial de la resistencia antimicrobiana.

Además de las consecuencias económicas, el tratamiento con antibióticos no betalactámicos conlleva múltiples implicaciones clínicas, como una mayor incidencia de infección por *Clostridium difficile*, de *Enterococcus* resistentes a la vancomicina, o de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina que, a su vez, se asocian a un

mayor número de días de hospitalización⁸² y a un mayor número de reingresos. Además, no se debe perder de vista que los antibióticos alternativos a menudo son menos eficaces que los betalactámicos (por ejemplo, el tratamiento con vancomicina para la bacteriemia por *S. aureus* sensible a la meticilina se asocia con una mayor frecuencia de empeoramiento de la enfermedad^{83,87}) y dan lugar con mayor frecuencia a reacciones adversas, lo que puede contribuir al reingreso de los pacientes⁸⁸. La simple sospecha de alergia a la penicilina, por sí sola, ya tiene un impacto directo en la elección de antibióticos alternativos y conlleva el uso de antimicrobianos de más amplio espectro y menos efectivos, muchas veces asociados con la resistencia a los antimicrobianos^{88,89}. En este sentido, Bermingham et al¹¹⁵ investigaron el impacto en los pacientes etiquetados de alergia a la penicilina en una cohorte de pacientes con sepsis. Sus resultados mostraron que estos pacientes tenían mayor probabilidad de recibir antibióticos de segunda línea, como carbapenémicos y fluorquinolonas. Además, aparte de originar un mayor coste en el sistema sanitario, los pacientes recibieron mayor carga antibiótica. De hecho, observaron que el coste de los antibióticos alternativos en pacientes con la etiqueta de alergia a penicilina fue 2,61 veces mayor. Otro aspecto que puede influir en la menor eficiencia del tratamiento antibiótico en estos pacientes es el hecho de que se produce un retraso en la administración de la primera dosis del antibiótico¹¹⁶. Por su parte, *The UK Sepsis Trust* estima que se producen unos 250.000 episodios de sepsis en Reino Unido por año. Según los datos publicados, aproximadamente el 20 %¹¹⁷ de estos episodios están asociados con la etiqueta de alergia a penicilina, en los cuales se podría descartar en un 95 % de los casos¹¹⁸.

En el caso de los niños, es necesario tener en cuenta que el porcentaje de resultados positivos a los antibióticos betalactámicos tras un estudio alergológico es inferior al 10 % (prevalencia del 6 %¹¹⁹), por lo que el desetiquetado adquiere, si cabe, mayor importancia en este grupo de población. En este sentido, Abrams et al¹²⁰ propusieron un protocolo diagnóstico para los niños que están etiquetados como alérgicos a los betalactámicos e insistieron en la importancia de etiquetar correctamente la alergia a los betalactámicos en la población pediátrica, dada su baja prevalencia^{92, 121-123}. Por su parte, Sousa-Pinto et al⁹³ identificaron 1.718 hospitalizaciones correspondientes a niños etiquetados como alérgicos a la penicilina. En comparación con los pacientes sin dicha etiqueta, estos niños tuvieron estancias hospitalarias más prolongadas y un índice de comorbilidad más elevado. Los costes de hospitalización también fueron superiores (2.071 frente a 1.798 €), si bien, en este caso, la diferencia no fue significativa. También en relación con la importancia del desetiquetado, Au et al⁹⁴ estimaron los costes de los antibióticos utilizados a lo largo de su vida por los pacientes etiquetados como alérgicos a la penicilina antes de los 10 años de edad en comparación con aquellos que no eran alérgicos a la penicilina. De este modo, encontraron que en el primer grupo el coste promedio por paciente fue de 8.171 \$, en comparación con 6.278 \$ en los pacientes no etiquetados de alergia a penicilina.

En el caso de los AINE, es bien sabido que la Aspirina® y otros medicamentos de este grupo suponen una de las causas más frecuentes de reacciones de hipersensibilidad inducidas por medicamentos, que afectan al 1-3 % de la población general^{95,124-131}. Este porcentaje aumenta hasta el 30 % en los pacientes con rinosinusitis crónica, poliposis nasal, asma o urticaria crónica^{95,132}, e incluso existen estudios en los que los AINE son

los medicamentos más frecuentemente involucrados en las reacciones de hipersensibilidad¹³³. Además, globalmente, suponen una de las causas principales de anafilaxia^{134,135,136}.

A la vista de estos datos, nos parece fundamental el desetiquetado de los pacientes con antecedente de reacciones por AINE, dada su utilidad y su frecuente utilización como terapia analgésica/antiinflamatoria o como antiagregantes plaquetarios⁹⁶. Si se tiene en cuenta que la mortalidad por cardiopatía isquémica supone aproximadamente un tercio de todas las muertes de pacientes mayores de 35 años¹³⁷, el número de individuos que pueden beneficiarse del tratamiento con AINE como terapia antiagregante es muy elevado. En este sentido, la oficina oficial de estadísticas de la *American Heart Association* ha estimado que, en los Estados Unidos, aproximadamente 15,4 millones de personas mayores de 20 años sufren cardiopatía isquémica¹³⁸, lo que se traduce en una prevalencia total del 6,4 % (7,9 % de los hombres y 5,1 % de las mujeres)¹³⁹.

En lo que se refiere al coste económico de la hipersensibilidad a AINE, existen estudios que han evaluado el coste asociado al uso de medicamentos alternativos y a la desensibilización. En España, Cubero et al⁹⁷ confirmaron que el aumento anual en el coste de la utilización de medicamentos alternativos como el clopidogrel o el trifusal fue del 1.142,12 % (218,13 frente a 17,64 €) y del 662,76 % (134,56 frente a 17,64 €), respectivamente. Estas diferencias se incrementaban entre el 1.408,05 % y el 3.778,23 % en el caso del tratamiento durante los primeros 1-6 meses con prasugrel, con un coste entre 266,02 y 515,52 €, o ticagrelor, con un coste entre 294,12 € y 684,12 € seguido de clopidogrel¹⁴⁰. A su vez, Shaker et al¹⁴¹ realizaron un análisis

económico de la desensibilización a la Aspirina® en la enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina (EREA) concluyendo que la desensibilización ambulatoria es un procedimiento terapéutico rentable en pacientes con EREA moderada a grave y que sigue siendo una opción menos costosa para la profilaxis secundaria cardiovascular.

Recientemente también se ha puesto de manifiesto la importancia del correcto etiquetado y desetiquetado de los pacientes con una posible hipersensibilidad a medicamentos¹⁴²⁻¹⁴⁴ ante la necesidad de su utilización en los pacientes con infección por SARS-CoV-2¹⁴⁵.

De hecho, se están realizando ensayos clínicos con azitromicina e hidroxicloroquina¹⁴⁶, antirretrovirales como el remdesivir¹⁴⁷, anti-IL-6 como el tocilizumab¹⁴⁸, para intentar mejorar la recuperación de los pacientes hasta que se disponga de una vacuna eficaz. En situaciones de alerta sanitaria como la que se está viviendo desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, adquiere más relevancia saber cuándo existe una hipersensibilidad real a un medicamento que impida su utilización y cuándo no. Por este motivo, es fundamental el estudio de los pacientes con sospecha de reacción a un medicamento, para realizar un correcto etiquetado y desetiquetado y, de esta forma, reducir el riesgo de los pacientes¹⁴⁵.

Además, comprender los mecanismos de la hipersensibilidad a los medicamentos es fundamental^{149,150}, dado que pueden observarse fenómenos similares a la tormenta de citocinas que aparece en algunos pacientes con infección por SARS-CoV-2, con niveles elevados de IL-6, de forma similar a lo que puede ocurrir en pacientes tratados con quimioterápicos o con anticuerpos monoclonales¹⁵¹, lo cual permite un mejor manejo y contemplar las opciones más adecuadas de tratamiento.

Finalmente, conviene considerar algunas limitaciones que puede presentar nuestro estudio. Así, las estimaciones sobre los honorarios del personal sanitario se realizaron de acuerdo con el número total de visitas de los pacientes y no por acto médico. Esto se debe al hecho de que en el Servicio Nacional en España la nómina de los empleados no está en función de los actos médicos realizados. Además, se han hecho algunas estimaciones considerando todo el año 2017, mientras que nuestro estudio transcurrió desde junio de 2017 hasta mayo de 2018; sin embargo, creemos que la variación se puede considerar despreciable. Con respecto a los costes directos no sanitarios, como se ha explicado previamente, la mayoría de nuestros pacientes acudió al hospital a pie, debido a que Salamanca es una ciudad de aproximadamente 144.000 habitantes, poco dispersa, en la que el hospital es fácilmente accesible de ese modo. Se consideró que el resto de los pacientes que vivían en la provincia de Salamanca habían acudido al estudio en automóvil. Es posible que, en otro contexto, como una ciudad más grande o dispersa, este coste pudiese resultar superior. Otra limitación de nuestro estudio es la gran cantidad de pacientes desempleados o jubilados que acudieron por sospecha de alergia a un medicamento, lo cual influye claramente en los costes indirectos de los estudios de la evaluación de las reacciones por antibióticos betalactámicos y AINE en adultos. En España, se consideran personas en edad de trabajar aquellas entre los 16 años y la edad de jubilación, que actualmente está en general entre los 65 y los 67 años. Esto implica un menor coste indirecto global medio en el presente estudio. Sin embargo, en nuestro estudio esto se debe al hecho de que se trata de un estudio en condiciones de práctica clínica habitual (*real life*). No obstante, se han proporcionado los datos desglosados según los pacientes estuvieran empleados o no. Finalmente, desde una perspectiva

europea, debe tenerse en cuenta que los ingresos brutos en el trabajo son diferentes entre los países de la UE, lo que implica que los costes indirectos son distintos a los de otros países¹⁰⁷. De hecho, España ocupa el puesto número 13 de los 28 países de la UE tanto en costes laborales por hora como en ingresos brutos medios por hora¹⁰⁷. Esto afectaría también a la estimación de los costes totales del estudio.

7. CONCLUSIONES

1. El coste medio de la evaluación de los pacientes con sospecha de alergia a los antibióticos betalactámicos en los adultos ascendió a $187,49 \pm 148,14$ €. En el caso de los niños el coste medio fue superior, ascendiendo a $275,27 \pm 164,70$ €.

2. El coste medio de la evaluación de los pacientes adultos con sospecha de hipersensibilidad a los AINE fue $185,30 \pm 146,77$ €, cifra similar al coste de la evaluación de los pacientes adultos con sospecha de hipersensibilidad a los antibióticos.

3. En la evaluación de pacientes adultos con sospecha de alergia a los betalactámicos y de hipersensibilidad a los AINE, los costes directos supusieron las dos terceras partes de los costes. Por lo tanto, cualquier estrategia de ahorro de costes en este ámbito debería incidir principalmente sobre los costes directos.

4. En el caso de los niños evaluados por sospecha de reacción alérgica a los betalactámicos, los costes indirectos fueron discretamente superiores a los directos. En este caso, las estrategias de ahorro de costes pueden aplicarse con igual efectividad sobre los costes directos o sobre los indirectos.

5. Los factores que influyeron en el coste final del estudio, en el caso de los pacientes adultos que acudieron por sospecha de alergia a los betalactámicos, fueron el tipo de reacción (inmediata o tardía), el número de visitas y el hecho de que el paciente fuera un trabajador en activo o no.

6. En el caso de los pacientes pediátricos que fueron evaluados por sospecha de alergia a los betalactámicos, el factor que más influyó en el coste final fue que el acompañante fuera un trabajador en activo o no.

7. En el caso de los pacientes adultos que acudieron por sospecha de reacción a los AINE el coste final estuvo influido por el hecho de tener un diagnóstico final de hipersensibilidad a los AINE y por el hecho de ser un trabajador en activo o no.

8. Esta es la primera vez que en Europa se determinan estos costes de modo prospectivo, incluyendo, además, la variable de la edad, lo que permitirá la realización de estudios comparativos entre distintos centros, así como evaluar de un modo objetivo el ahorro de costes que supone el desetiquetado.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. International Drug Monitoring: The Role of the Hospital. World Health Organization, ed. Report of a WHO Meeting. Technical Report Series No. 425. Geneva, Switzerland; 1969. p. 1-24. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40747/1/WHO_TRS_425.pdf (Fecha de consulta: 3 de enero de 2020).
2. World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centers. World Health Organ Tech Rep Ser. 1972; 498:1-25.
3. World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centers. Report of a WHO Meeting. Technical Report Series No. 498. Geneva: Switzerland; 1972. p. 1-48. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/24756.pdf> (Fecha de consulta: 4 de enero de 2020).
4. Middleton's Allergy. Seventh edition. 2003. 1205-23.
5. De Cos MA, Flórez J, Armijo JA. Reacciones adversas a los medicamentos. Farmacovigilancia. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, eds. Farmacología humana. 7a ed. Barcelona: Elsevier España SL; 2014. p. 106-20.
6. Rawlins M, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. En: Davies D, ed. Textbook of adverse drug reactions. 4ª ed. Oxford (England): Oxford University Press; 1991. p. 18-45.

7. Pichler WJ. Drug allergy: Classification and clinical features. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/drug-allergy-classification-and-clinical-features> (Fecha de consulta: 4 de enero de 2020).
8. Pichler WJ. Drug hypersensitivity reactions: classification and relationship to T cell activation. En: Pichler WJ, ed. Drug hypersensitivity. Basel: Karger; 2007. p.168- 89.
9. Caramasos GJ, Stewart RB, Cluff LE. Drug-induced illness leading to hospitalization. JAMA. 1974; 228:713-4.
10. Brown EA. Problems of drug Allergy. JAMA. 1955; 157:814-9.
11. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. BMJ. 1998; 316:1511-4.
12. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. World Allergy Organization (WAO) White book on allergy 2011-2012: executive summary. Disponible en: http://www.worldallergy.org/publications/wao_white_book.pdf (Fecha consulta: 5 de enero de 2020).
13. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. Clin Exp Allergy. 2004; 34:1597- 601.
14. Cortada Macías JM, López Serrano MC, Blasco Sarramián A, Mayorga C, Torres Jaén MJ. Reacciones alérgicas inducidas por fármacos. Introducción, conceptos generales, epidemiología. Fisiopatología: los fármacos como antígenos. En:

- Peláez Hernández A, Dávila González I, eds. Tratado de Alergología e Inmunología Clínica. Tomo II. Madrid: Ergon; 2007. p. 1297-323.
15. Senent CJ, Alonso E, Díez Gómez ML, López Serrano MC, Cid de Rivera C, Muñoz 93, Lejarazu D, et al. Reacciones adversas a medicamentos. Protocolos de estudio para el manejo de Alergia a medicamentos. Rev Esp Alergol Inmunol Clín. 1990; 5 (Supl 2): 1-29.
 16. Muszkat M. Interethnic differences in drug response: the contribution of genetic variability in beta adrenergic receptor and cytochrome P450C9. Clin Pharmacol Ther. 2007; 82:215-8.
 17. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113:832-6.
 18. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014; 69:420-37.
 19. Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127 (3 Suppl): S67-73.
 20. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-López N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of

- hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013; 68:1219-32.
21. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haah- tela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001; 56:813-24.
 22. Gell PGH, Coombs RRA. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. En: Gell PGH, Coombs RRA, eds. *Clinical aspects of immunology*. 2nd ed. Oxford (England): Blackwell; 1968. p. 575-96.
 23. Aparecida T, Nagao-Días, Barros-Nunes P, Coelho HLL, Solé D. Allergic drug reac-tions. *J Pediatr*. 2004; 80:259-66.
 24. DemolyP, RomanoA. Update on Beta-Lactam allergy diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005; 5:9-14.
 25. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009; 64:83-93.
 26. Birnbaum J, Vervloet D. Allergy to muscle relaxants. *Clin Rev Allergy*. 1991; 9:281-93.
 27. Antúnez C, Blanca-López N, Torres MJ, Mayorga C, Pérez-Inestrosa E, Montañez MI, et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-

- reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117:404-10.
28. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med.* 2008; 358:1109-17.
 29. George JN. Drug-induced thrombocytopenia. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/drug-induced-thrombocytopenia> (Fecha de consulta: 16 de octubre de 2015).
 30. Aster RH. Blood dyscrasias caused by hypersensitivity to drugs. En: Pichler WJ, ed. *Drug hypersensitivity.* Basel (Suiza): Karger; 2007. p. 306-20.
 31. Federici K, Weitten T, Alt M, Blaison G, Zamfir A, Audhuy B, et al. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *Presse Med.* 2008; 37:1327-33.
 32. Tesfa D, Marianne K, Palmblad J. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: possible mechanisms and management. *Am J Hematol.* 2009; 84:428-34.
 33. Garratty G. Immune cytopenia associated with antibiotics. *Transfus Med Rev.* 1993;7:255-67.
 34. Salama A. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2009; 8:73-9.

35. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2007; 21:589-607.
36. Suji Y. Thrombocytopenia and anemia caused by a persistent high linezolid concentration in patients with renal dysfunction. *J Infect Chemother*. 2011; 17:70-5.
37. Palmblad J. Drug-induced neutropenias: now and then. *Arch Intern Med*. 1999; 159:2745.
38. Hunder GG. Hypersensitivity vasculitis in adults. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/drug-induced-hypersensitivity-vasculitis> (Fecha de consulta: 16 de octubre de 2015).
39. Vallano A, Cereza G, Pedròs C, Agustí A, Danés I, Aguilera C, et al. Obstacles and solutions for spontaneous reporting of adverse drug reactions in the hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60:653-8.
40. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71:684-700.
41. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22:363-71.

42. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Alergia a Medicamentos. En: SEAIC, ed. Libro Blanco de las Enfermedades Alérgicas en España. Madrid: Bercard; 1983.
43. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC). Alergia a Medicamentos. En: SEAIC y ALK-Abelló, eds. Alergológica 92. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Madrid: Nilo Industria Gráfica; 1995. p. 187-213.
44. Gamboa-Setién PM. Alergia a los medicamentos. En: SEAIC-Schering-Plough, eds. Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. 1a ed. Madrid: Luzán 5 SA; 2006. p. 257-82.
45. Torres MJ, Alergológica 2015, Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2015. Capítulo 9. Hipersensibilidad a medicamentos. p. 230-247.
46. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. 1991. Qual Saf Health Care. 2005; 14:221-25.
47. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998; 279:1200-5.

48. Thong BY, Leong KP, Tang CY, Chang HH. Drug allergy in a general hospital: results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90:342-7.
49. Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 45:301-8.
50. Martínez-Mir I, García-López M, Palop V, Ferrer JM, Estañ L, Rubio E, et al. A prospective study of adverse drug reactions as a cause of admission to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 1996; 42:319-24.
51. 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; 52:77-83.
52. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child.* 2009; 94:724-28.
53. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy.* 2013; 68:1353-61.

54. Van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994) and review of the literature. *Clin Exp Allergy*. 1996; 26:1355-63.
55. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, Demoly P, Moneret-Vautrin DA. Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy*. 2013; 68:929-37.
56. Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P, Polónia J, Gomes ER. Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69:673-81.
57. Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy*. 2012; 97:1-17.
58. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007; 157:989-96.
59. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al; RegiS- CAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiS- CAR study. *Br J Dermatol*. 2013; 169:1071-80.
60. Caubet JC, Eigenmann PA. Diagnostic issues in pediatric drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12:341-7.

61. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy AaIACoA, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105:259-73.
62. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. The multiple faces of nonsteroidal antiinflammatory drug hypersensitivity. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2004; 14:329-34.
63. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy.* 2011; 41:86-95.
64. Pirmohamed M. HIV and drug hypersensitivity. En: PichlerWJ,ed.Drughypersensitivity. Basel: Karger; 2007. p. 84-94.
65. Klemola E. Hypersensitivity reactions to ampicillin in cytomegalovirus mononucleosis. *Scand J Infect Dis.* 1970;2:29-31.
66. Brawn GL, Kanwar BS. Drugs rashes in glandular fever. *Lancet.* 1967; 2:1418.
67. Mackenzie H, Parrat D, White RG. IgG and IgM antibody levels to ampicillin in patients with infectious mononucleosis. *Clin Exp Immunol.* 1976; 26:214-26.

68. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2007; 157:934-40.
69. Ozcan D, Seçkin D, Bilezikçi B, Arslan H. The role of human herpesvirus-6, Epstein–Barr virus and cytomegalovirus infections in the etiopathogenesis of different types of cutaneous drug reactions. *Int J Dermatol*. 2010; 49:1250-4.
70. Ortega A. Introducción a la farmacoeconomía. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/57congreso/martes_9_salaBterraza_precong_nutricion_ana_ortega.pdf. (Fecha de consulta: 12 de febrero de 2020).
71. Badía X, Rovira J. Introducción a la evaluación económica de medicamentos y otras tecnologías sanitarias. Ed. Luzán, S.A. Madrid 1995.
72. Sacristán JA, Badía X, Rovira J. Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos. Editores Médicos S.A. Madrid; 1995.
73. Ortega A. Farmacia hospitalaria: farmacoeconomía. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap211.pdf>. (Fecha de consulta: 12 de febrero de 2020).
74. Drummond M, Stoddart G, Lebel R, et al. Health economics: An introduction for clinicians. *Ann Intern Med*. 1987; 107:88-92.

75. Soto-Álvarez J. Estudios de farmacoeconomía, principios y práctica. Disponible en: <http://www.academia.cat/files/425-3261>. (Fecha de consulta: 12 de febrero de 2020).
76. Blumenthal KG, Li Y, Banerji A, Yun BJ, Long AA, Walensky RP. The cost of penicillin allergy evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6:1019-27.
77. Sastre J, Manso L, Sánchez-García S, Fernández-Nieto M. Medical and economic impact of misdiagnosis of drug hypersensitivity in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129:566-7.
78. Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1:258-63.
79. Sagar PS, Katelaris CH. Utility of penicillin skin testing in patients with a history of penicillin allergy. *Asia Pac Allergy*. 2013; 3:115-9.
80. Park MA, McClimon BJ, Ferguson B, Markus PJ, Odell L, Swanson A, et al. Collaboration between allergists and pharmacists increases beta-lactam antibiotic prescriptions in patients with a history of penicillin allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011; 154:57-62.
81. Bedolla-Barajas M, Delgado-Figueroa N, Pérez-Molina JJ, Orozco-Alatorre LG, Bedolla-Pulido TI, Morales-Romero J, et al. Self-reported drug hypersensitivity

- amongst late adolescents in Mexico: a population based study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28:281-2.
82. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133:790-6.
 83. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 62:51-77.
 84. Picard M, Bégin P, Bouchard H, Cloutier J, Lacombe-Barrios J, Paradis J, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 1:252-7.
 85. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33:501-6.
 86. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC, Costs of beta-lactam allergies. *Arch Fam Med*. 2000; 9:722-6.
 87. McDanel J, Perencevich E, Diekema D, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for

- treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis*. 2015; 61:361-7.
88. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:735-43.
89. Torres MJ, Moreno E, Fernández-Santamaría R, Doña I, Fernández TD. Diagnostic Approximation to Delabeling Beta-Lactam Allergic Patients. *Current Treatment Options in Allergy*. 2019; 6:56-70.
90. Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CR, Phillips EJ. The Challenge of De-labeling Penicillin Allergy. *Allergy*. 2020; 75:273-88.
91. Rimawi RH, Cook PP, Gooch M, Kabchi B, Ashraf MS, Rimawi BH, et al. The Impact of Penicillin Skin Testing on Clinical Practice and Antimicrobial Stewardship. *Journal of Hospital Medicine*. 2013; 8:341-5.
92. Roduit C, Kühne C. Drug allergy in children: more often suspected than real. *Ther Umsch*. 2019; 75:29-31.
93. Sousa-Pinto B, Araújo L, Freitas A, Delgado L. Hospitalizations in children with a penicillin allergy label: an assessment of healthcare impact. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018; 176:234-8.
94. Au L, Siu AM, Yamamoto LG. Cost and risk analysis of lifelong penicillin allergy. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019; 58:1309-14.

95. Wöhrl S. NSAID hypersensitivity-recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergo J Int.* 2018; 27:114-21.
96. Modena B, White AA, Woessner KM. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity and management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37:727-49.
97. Cubero JL, Simó Sánchez B, Millán P, Colás C. Aspirin desensitization in patients with coronary artery disease: Cost savings. *Med Intensiva.* 2017;41:446-7.
98. Sobrino-García M, Muñoz-Bellido FJ, Macías E, Lázaro-Sastre M, de Arriba-Méndez S, Dávila I. A prospective study of costs associated with the evaluation of beta-lactam allergy in children. *J Pediatr.* (in press)
99. Sobrino-García M, Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, Macías E, Gracia-Bara MT, Laffond E, et al. A comprehensive prospective study of costs associated to the evaluation of beta-lactam allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019 Oct 10:0. doi: 10.18176/jiaci.0457. [Epub ahead of print].
100. Sobrino-García M, Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, Macías E, Gracia-Bara MT, Laffond E, et al. A prospective study of costs associated to the evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory hypersensitivity reactions. *Allergy.* doi: 10.1111/all.14169. [Epub ahead of print].

101. Torres MJ, Blanca M, Fernández J, Romano A, de Weck A, Aberer W, et al. For ENDA, the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003; 58:961-72.
102. Moreno E, Laffond E, Muñoz-Bellido F, Gracia MT, Macías E, Moreno A, et al. Performance in real life of the European Network on Drug Allergy algorithm in immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2016; 71:1787-90.
103. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) — classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA*. *Allergy*. 2011; 66:818-29.
104. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2016; 71:149-61.
105. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clement O, Barbaud A, Biercher A, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. 2005; 60:150-8.
106. Royal Decree 462/2002, of May 24, on compensation for service reasons. Madrid: State Agency of the Official Bulletin of the Spanish State; 2002. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-10337>. (Fecha de consulta: agosto de 2019).

107. Wages and labour costs. Eurostat Statistics Explained. Disponible en: https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Wages_and_labour_costs. (Fecha de consulta: agosto de 2019).
108. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013; 68:1219-32.
109. GDP per capita (current US dollar). World Bank national accounts data, and OECD National Accounts data files. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/ny.gdp.pcap.cd>. (Fecha de consulta: noviembre de 2019).
110. Colás C, Brosa M, Antón E, Montoro J, Navarro A, Dordal MT, et al. Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. *Allergy*. 2017; 72:959-66.
111. Ferreira de-Magalhães M, Amaral R, Pereira AM, Sá-Sousa A, Azevedo I, Azevedo LF et al. Cost of asthma in children: a nationwide, population-based, cost-of-illness study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017; 28:683-91.
112. Chen JR, Tarver SA, Alvarez KS, Tran T, Khan DA. A proactive approach to penicillin allergy testing in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 5:686-93.

113. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006; 98:357-62.
114. Rimawi RH, Cook PP, Gooch M, Kabchi B, Ashraf MS, Rimawi BH, et al. The impact of penicillin skin testing on clinical practice and antibiotic stewardship. *J Hosp Med.* 2013; 8:341-5.
115. Bermingham WH, Hussain A, Bhogal R, Balaji A, Krishna MT. The adverse impact of penicillin allergy labels on antimicrobial stewardship in sepsis and associated pharmacoconomics-an observational cohort study (IMPALAS Study). *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* Available online 7 January 2020. [E-pub ahead of print].
116. Conway EL, Lin K, Sellick JA, Kurtzhals K, Carbo J, Ott MC et al. Impact of penicillin allergy on time to first dose of antimicrobial therapy and clinical outcomes. *Clin Ther.* 2017; 39:2276-83.
117. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PA, Farooque S, et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45:300-27.
118. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA.* 2019; 321:188-99.

119. Ibáñez DP, Olaguibel JM. *Alergológica 2015*, Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2015. Capítulo 12. *Alergia infantil*. p. 276-333.
120. Abrams EM, Atkinson AR, Wong T, Ben-Shoshan M. The importance of delabeling beta-lactam allergy in children. *J Pediatr*. 2019; 204:291-7.
121. Abrams EM, Wakeman A, Gerstner TV, Warrington RJ, Singer AG. Prevalence of beta-lactam allergy; a retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016; 12:59.
122. Mill C, Primeau MN, Medoff E, Lejtenyi C, O'Keefe A, Netchiporouk E, et al. Assessing the diagnostic properties of a graded oral provocation challenge for the diagnosis of immediate and non-immediate reactions to amoxicillin in children. *JAMA Pediatr*. 2016; 170:e160033.
123. Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A. Diagnosis of drug hypersensitivity in children and adolescents: discrepancies between physician-based assessment and results of testing. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22:405-10.
124. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update. *Pharmaceutical (Basel)*. 2010; 3:10-8.
125. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and

- temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012; 22:363-71.
126. Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015; 7:312-20.
127. Park H-S, Kowalski ML, Sanchez-Borges M. Hypersensitivity to aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs. *Middleton's allergy principles and practice.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 1296-309.
128. Lipscomb J, Wong M, Birkel M. Management of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hypersensitivity reactions. *US Pharm.* 2019; 44:22-6.
129. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87:177-80.
130. Kowalski ML, Stevenson DD. Classification of reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013; 33:135-45.
131. Demir S, Olgac M, Unal D, Gelincik A, Colakoglu B, Buyukozturk S. Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. *Allergy.* 2015; 70:1461-67.
132. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111:913-22.

133. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41:86-95.
134. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014; 2:414-20.
135. Gómez-Soler R, Caballero ML. Incidence of anaphylaxis recorded during 1 year by the municipal Emergency Service of Madrid (SAMUR-PC). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018; 28:438-40.
136. Características epidemiológicas, etiológicas y clínicas de la anafilaxia en un hospital terciario. Tesis doctoral defendida por Lina Vanessa Ponce Guevara. Unidad de Alergología e Inmunología Clínica. Departamento de Obstetricia, Ginecología y Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. 2013.
137. Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121:948-54.
138. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127:143-52.

139. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137:67-492.
140. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014; 35:2541-619.
141. Shaker M, Lobb A, Jenkins P, O'Rourke D, Takemoto SK, Sheth S, et al. An economic analysis of aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121:81-7.
142. Macy E. Addressing the epidemic of antibiotic "allergy" overdiagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 124:550-7.
143. Solensky R. Doctor, I am allergic to penicillin; is this dangerous? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 124:544-5.
144. Vyles D, Antoon JW, Norton A, Stone CA, Trubiano J, Radowicz A et al. Children with reported penicillin allergy: public health impact and safety of delabeling. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 124:558-65.

145. Castells M. Drug allergy labeling and delabeling in the coronavirus disease 2019 era. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:523-5.
146. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020> [E-pub ahead of print].
147. National Institutes of Health. NIH clinical trial of remdesivir to treat COVID-19 begins: study enrolling hospitalized adults with COVID-19 in Nebraska. Disponible en: <https://www.nih.gov/news-releases/nih-clinical-trial-remdesivir-treat-covid-19-begins>. (Fecha de consulta: 22 de mayo de 2020).
148. ClinicalTrials.gov. Tocilizumab in COVID-19 pneumonia (TOCIVID-19). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04317092>. (Fecha de consulta: 22 de mayo de 2020).
149. Castells M, Khan DA et Phillips EJ. Penicillin allergy. *N Engl J Med.* 2019; 381:2338-2351.
150. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140:321-333.
151. Isabwe GAC, García-Neuer M, de las Vecillas-Sánchez L, Lynch DM, Marquis K et Castells M. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142:159-70.

9. ADENDA

9.1. Comparación del coste total de los tres grupos: betalactámicos adultos y niños, y AINE adultos

En primer lugar, nos planteamos analizar si los costes totales de los tres grupos fueron iguales. Las medias y las DE de los tres grupos fueron de $187,49 \pm 148,39$ €, $185,30 \pm 146,77$ € y $275,27 \pm 164,70$ € (betalactámicos adultos, AINE adultos y betalactámicos niños, respectivamente). Para contrastar la igualdad de los tres grupos se aplicó el test de Kruskal-Wallis, obteniendo una $p < 0,001$ y se concluyó que no presentaban la misma distribución. Para ver en qué grupos había diferencias, se realizó un análisis no paramétrico *post hoc* por parejas de grupos, del que se dedujo:

- Las distribuciones de los costes de los niños con sospecha de alergia a los betalactámicos fueron significativamente distintas con respecto a la de los adultos con sospecha de alergia a los betalactámicos ($p < 0,001$) y a los adultos con sospecha de hipersensibilidad a los AINE ($p < 0,001$).

- Los costes producidos por los adultos con sospecha a ambos tipos de medicamentos (betalactámicos y AINE) presentaron la misma distribución ($p > 0,999$)

A continuación, se muestran los diagramas de cajas de los tres grupos (Figura 7).

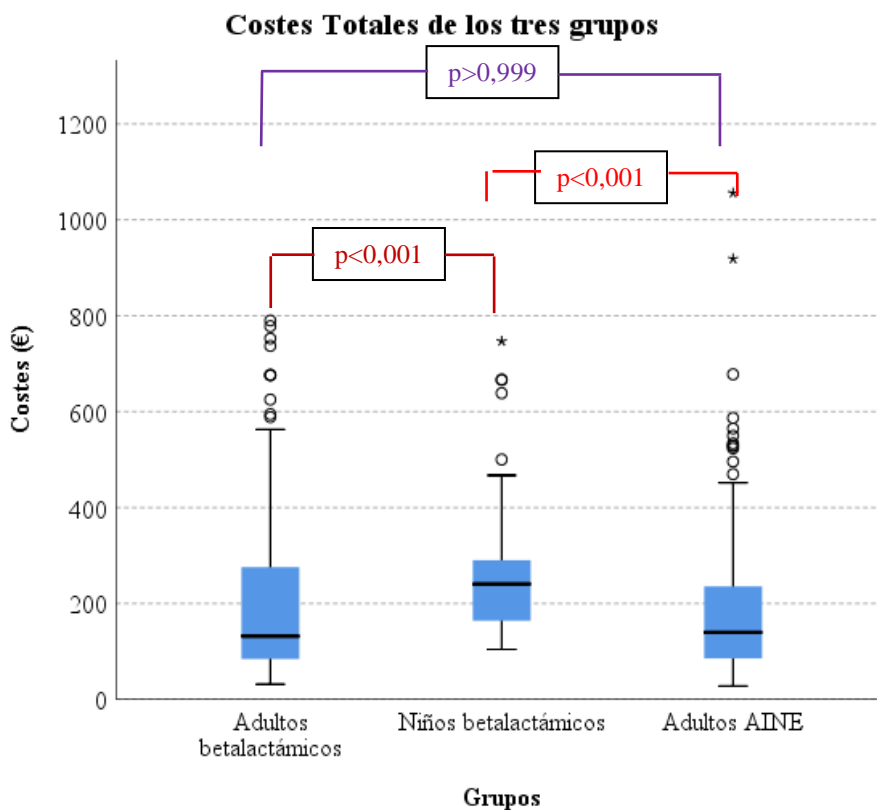


Figura 7. Representación mediante diagramas de cajas del coste total en pacientes con sospecha de alergia a los betalactámicos (adultos y niños) e hipersensibilidad a los AINE (adultos)

9.2. Comparación del coste directo sanitario en los tres grupos: betalactámicos adultos y niños, y AINE adultos

Se muestran seguidamente los costes directos sanitarios en los tres grupos, teniendo en cuenta que éstos resultan de especial interés para el sistema de salud. Las medias \pm DE del coste en los adultos con sospecha de alergia a los betalactámicos,

adultos con sospecha de hipersensibilidad a los AINE y niños con sospecha de alergia a los betalactámicos fueron de $95,19 \pm 37,26$ €, $104,87 \pm 54,20$ € y $112,53 \pm 33,14$ € respectivamente. Mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis se rechazó la hipótesis de igualdad de las distribuciones de los costes directos sanitarios de los tres grupos ($p = 0,016$). Del análisis *post hoc* se dedujo:

- Los costes directos sanitarios de los adultos (evaluación de la posible alergia a los betalactámicos y AINE) presentaron distribuciones distintas ($p = 0,019$).

- No hubo diferencias significativas entre los costes directos sanitarios del estudio de alergia a los betalactámicos en los niños con respecto a los adultos ($p = 0,433$) ni con respecto al estudio de los AINE en los adultos ($p > 0,999$)

Los diagramas de cajas de los tres grupos se representan en la Figura 8.

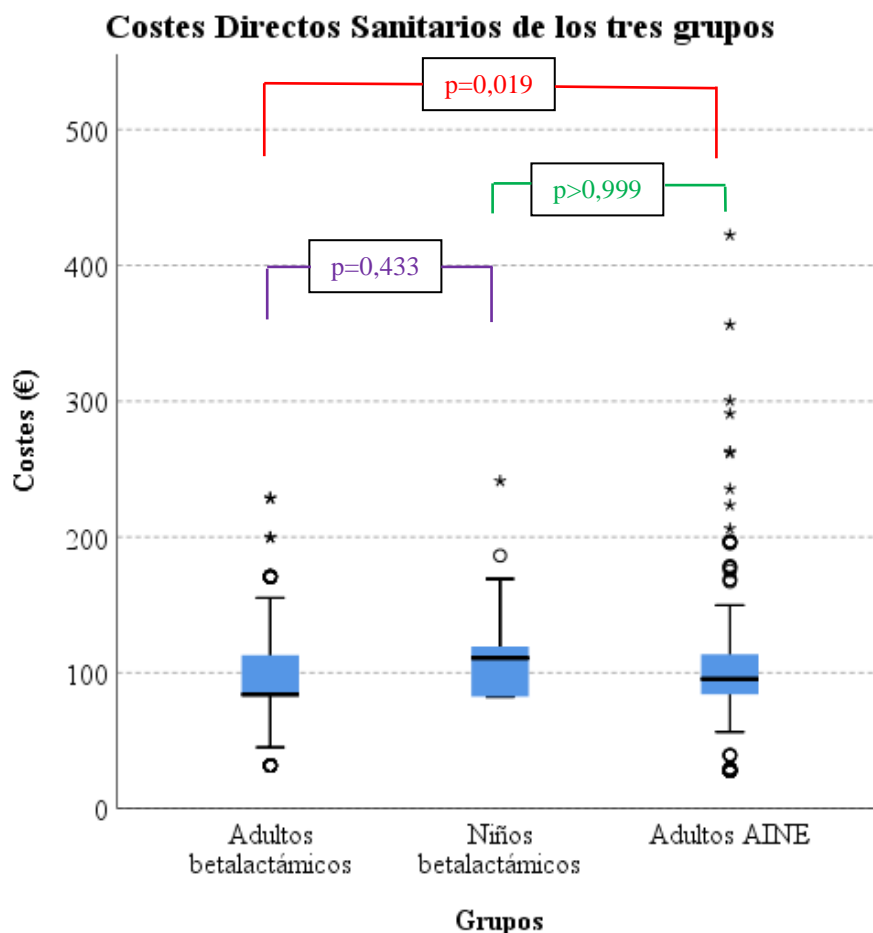


Figura 8. Representación mediante diagramas de cajas del coste directo sanitario en los pacientes con sospecha de alergia a los betalactámicos (adultos y niños) y con hipersensibilidad a los AINE (adultos)

9.3. Costes previos que originaron los pacientes de los tres grupos: betalactámicos adultos y niños, y AINE adultos

Aunque no forma parte de uno de los objetivos del presente estudio, a continuación se expresan los costes originados por la hipersensibilidad a los

medicamentos por los pacientes previamente a la realización del estudio en el Servicio de Alergología, conjuntamente en las visitas al Centro de Salud y a las Urgencias hospitalarias. Estos datos refuerzan aún más la idea de la conveniencia de realizar un estudio alergológico a esos pacientes, asimilando que en el caso probable de que volvieran a tener episodios de ese tipo volverían a generar nuevamente un coste similar. Los valores medios y las DE del coste previo en los tres grupos fueron de $110,49 \pm 88,06$ € (betalactámicos adultos), $116,16 \pm 105,69$ € (AINE adultos) y $147,43 \pm 80,76$ € (betalactámicos niños). Al realizar la prueba de Kruskal-Wallis se rechazó la hipótesis de igualdad de la distribución del coste previo en los tres grupos ($p = 0,027$). Se observaron diferencias en el coste entre los niños con sospecha de alergia a los betalactámicos y los otros dos grupos de adultos ($p = 0,024$ en el caso de los betalactámicos y $p = 0,034$ en el caso de los AINE), mientras que en el caso de los adultos el coste no difirió significativamente entre ambos grupos ($p > 0,999$).

9.4. Coste generado por los pacientes adultos con sospecha de alergia o hipersensibilidad a betalactámicos y AINE

De los 834 pacientes estudiados a lo largo de todo el año, 532 (63,8 %) lo fueron por sospecha de alergia a los betalactámicos o por hipersensibilidad a los AINE o a ambos. En los 492 adultos con sospecha de hipersensibilidad a estos medicamentos, se presentaron las siguientes situaciones: 259 (52,6 %) presentaron sospecha de reacción

alérgica sólo a los betalactámicos, 196 (39,8 %) a los AINE y los 37 restantes (7,5 %) a ambos (Figura 9).

El coste medio fue de $186,61 \pm 148,26$ € en los pacientes evaluados por sospecha de hipersensibilidad a los betalactámicos, de $186,40 \pm 147,77$ € en el caso de los evaluados por sospecha de hipersensibilidad a los AINE y de $373,14 \pm 270,66$ € en el caso de los evaluados por sospecha de hipersensibilidad a ambos, obteniéndose un resultado significativamente distinto ($p < 0,001$, Kruskal-Wallis). El análisis *post hoc* mostró diferencias significativas entre los pacientes que presentaban síntomas frente a los dos grupos de medicamentos respecto a los que los presentaban frente a sólo a uno de ellos (p -valor $< 0,001$), mientras que no se observaron diferencias entre los que la sospecha fue exclusivamente frente a los betalactámicos o a los AINE ($p > 0,999$).

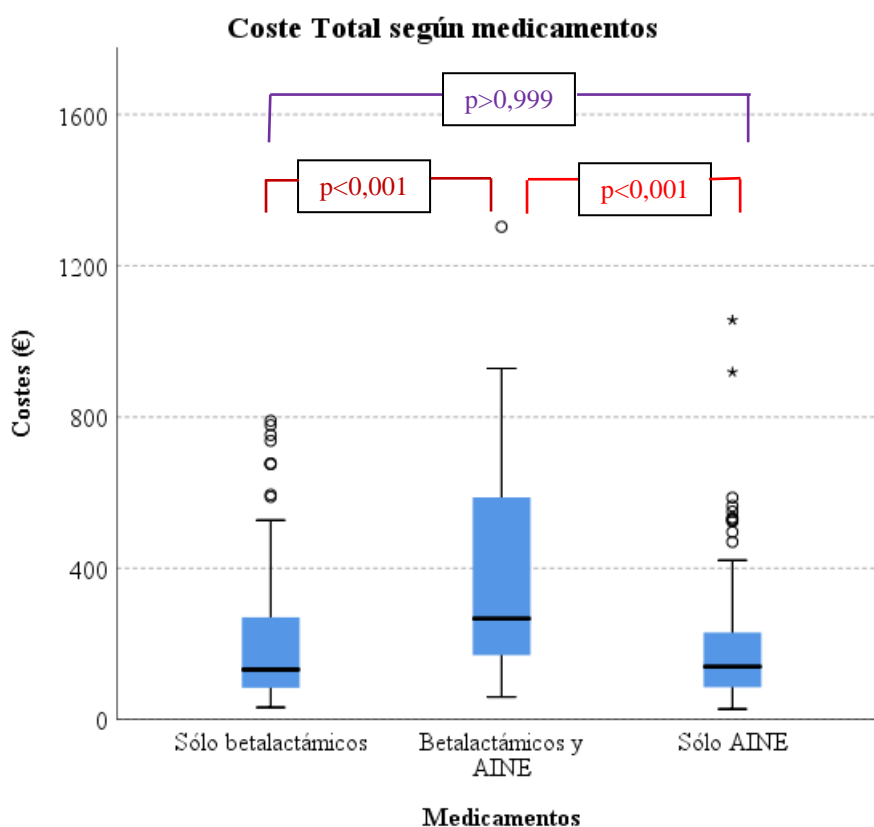


Figura 9. Representación mediante diagrama de cajas del coste total en adultos en función de la sospecha de alergia a los betalactámicos, hipersensibilidad a AINE o a ambos

9.5. Resultados globales de todos los pacientes que acudieron por sospecha de hipersensibilidad a medicamentos

A continuación, se presentan de modo esquemático mediante dos tablas (Tablas 9 y 10), los datos que corresponden a la muestra total.

9.5.1. Clasificación por grupos de medicamentos

Tabla 9. *Distribución de los pacientes por grupos de medicamentos*

Grupos de medicamentos	Número de pacientes
Betalactámicos	280
AINE	191
Betalactámicos y AINE	38
Antibióticos no betalactámicos	72
Medios de contraste radiológicos (MCR)	62
Anestésicos	23
Otros medicamentos	126
Otras combinaciones de dos medicamentos	42
TOTAL	834

La división originaria de los pacientes fue en los grupos: betalactámicos, AINE, antibióticos no betalactámicos, MCR, anestésicos y *otros*. Dentro de ese último epígrafe los 153 pacientes que se estudiaron se distribuyeron como se indica en la siguiente tabla.

Tabla 10. *Otros grupos de medicamentos*

Otros grupos de medicamentos	Número de pacientes
Corticoides	22
Antiácidos	14
Analgésicos	12
Anticoagulantes	11
Quimioterápicos	11
Los 33 grupos restantes	83
TOTAL	153

9.5.2. Coste global por grupos de medicamentos

Para observar si existían diferencias estadísticamente significativas, se realizó el test de Kruskal-Wallis, dado que no se cumplían las hipótesis de normalidad, obteniéndose una $p < 0,001$, por lo que se confirmó que las medias de todas las categorías correspondientes a los distintos grupos de medicamentos no son significativamente iguales.

Tabla 11. Coste global por grupos de medicamentos (media \pm DE)

Grupos de medicamentos	Media \pm DE
Betalactámicos	197,94 \pm 152,84
AINE	182,95 \pm 145,02
Antibióticos no betalactámicos	203,52 \pm 136,01
MCR	272,64 \pm 164,77
Anestésicos	174,28 \pm 106,71
Otros medicamentos	208,67 \pm 122,69
TODOS	201,13 \pm 145,46

A priori, cabría pensar que la media correspondiente a los MCR podría ser mayor que las demás debido al mayor precio de estos medicamentos utilizados en las provocaciones. Y, efectivamente, así fue con respecto a los AINE, anestésicos y betalactámicos.

También se observan diferencias significativas entre el grupo *otros medicamentos* con respecto a los betalactámicos y los AINE.

En la Figura 10 se muestran las representaciones gráficas de la distribución de los costes totales en los distintos grupos de medicamentos y los grupos en los que hay diferencias significativas (indicando los valores de p).

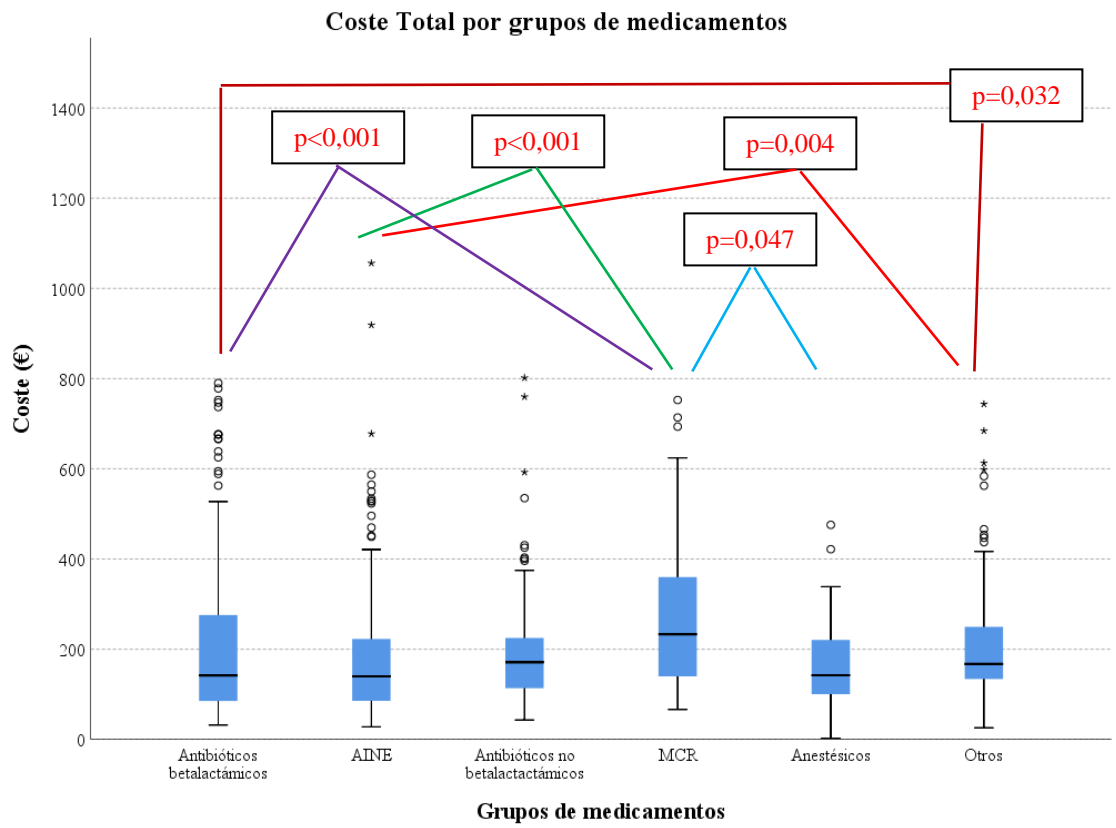


Figura 10. Representación mediante diagramas de cajas de los costes globales originados por el estudio de los pacientes con sospecha de hipersensibilidad de los diferentes grupos de medicamentos y análisis no paramétrico “post hoc”

**10. ANEXO I: APROBACIÓN POR EL
COMITÉ DE ÉTICA DE LA
INVESTIGACIÓN CON
MEDICAMENTOS (CEIm) DEL ÁREA DE
SALAMANCA**

**EL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS DEL AREA
DE SALUD DE SALAMANCA,**

I N F O R M A

Que el Proyecto de Investigación presentado por D.^ª MIRIAM SOBRINO GARCÍA,

Titulado:

**“EVALUACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS Y DEL IMPACTO
ECONÓMICO DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS EN
UN SERVICIO DE ALERGOLOGÍA”.**

Que presenta como Investigadora responsable y que formará parte de un registro europeo, SE AJUSTA A LAS NORMAS ÉTICAS Y DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA, establecidas para tales estudios. Código CEIC: PI4505/2017.

Y para que conste lo firma en Salamanca con fecha 19 de mayo de 2017.

EL SECRETARIO



Fdo.: D. Ignacio Dávila González
Secretario CEIC

**11. ANEXO II: TEXTO COMPLETO DE
LOS ARTÍCULOS EN ORDEN
CRONOLÓGICO DE PUBLICACIÓN**

A Comprehensive Prospective Study of Costs Associated to the Evaluation of beta-lactam Allergy

Running title: Delabelling beta-lactam hypersensitivity

Sobrino-García M¹, Muñoz-Bellido FJ^{1,2,3}, Moreno E^{1,2,3,4}, Macías E^{1,2,3}, Gracia-Bara MT^{1,2}, Laffond E^{1,2,3}, Lázaro-Sastre M¹, Martín-García C¹, de Arriba-Méndez S^{1,2,3}, Campanón-Toro MV¹, Gallardo-Higueras A¹, Dávila I^{1,2,3,4}

¹Allergy Service, University Hospital of Salamanca, Spain

²Institute for Biomedical Research of Salamanca, IBSAL, Salamanca, Spain

³Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, Faculty of Medicine. University of Salamanca, Spain

⁴Asthma, Allergic and Adverse Reactions (ARADyAL) Network for Cooperative Research in Health of Instituto de Salud Carlos III, Salamanca University Hospital, Salamanca, Spain

Corresponding:

Francisco Javier Muñoz-Bellido

E-mail: fjmbellido@saludcastillayleon.es

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.18176/jiaci.0457

Abstract

Background: Being labelled as allergic to penicillin or unverified beta-lactam allergy result in patients receiving broader-spectrum antibiotics that may be more toxic, less effective, and/or with a higher cost.

Objective: We aimed to evaluate real costs of beta-lactam allergy evaluation.

Methods: A prospective real life observational study designed to evaluate all adult patients that consulted during one year for suspected beta-lactam allergy. Direct and indirect costs were systematically recorded. Direct health costs were calculated by taking into account the number of visits and all complementary and diagnostic tests performed; direct non-health costs by considering the number of visits and the kilometers from their homes to the Allergy Service; and indirect costs by considering the absenteeism.

Results: A total of 296 patients with suspected allergy to beta-lactams were evaluated in our outpatient clinic from June 1st, 2017 to May 31th, 2018. Total direct health care costs were €28,176.70, with a mean cost and a standard deviation (SD) of €95.19 (37.20). Direct non-health costs reached €6,551.73, that is €22.13 (40.44) per patient. Indirect health costs reached €20,769.20, with a mean of €70.17 (127.40). In summary, the total cost was €55,497.63, which means a cost per patient of €187.49 (148.14).

Conclusions: Even considering all possible costs, the evaluation of beta-lactam allergy is not expensive and can save future expenses due to unnecessary use of more expensive and less effective antibiotics.

Key words: Beta-lactam allergy, Delabelling, costs, Pharmacoeconomics, Penicillin allergy evaluation

Resumen

Introducción: Un diagnóstico no verificado de alergia a la penicilina o a los betalactámicos (BL) conlleva que los pacientes reciban antibióticos de amplio espectro, que pueden ser más tóxicos, menos efectivos, y/o de mayor coste.

Objetivo: Evaluar los costes reales de un estudio de alergia a los betalactámicos.

Métodos: Se diseñó un estudio observacional prospectivo en condiciones de práctica clínica habitual en el que se evaluaron todos los pacientes adultos que consultaron por sospecha de alergia a BL durante un año. Los costes directos e indirectos se recogieron sistemáticamente. Los costes directos sanitarios se calcularon teniendo en cuenta el número de visitas y todas las pruebas diagnósticas realizadas; en los costes directos no sanitarios se consideraron el número de visitas y los kilómetros desde el domicilio hasta el Servicio de Alergología; en los costes indirectos se evaluó el absentismo.

Resultados: Se evaluaron 296 pacientes remitidos desde el 1 de junio de 2017 hasta el 31 de mayo de 2018. Los costes directos totales sanitarios fueron 28.176,70 €: coste medio (desviación estándar, DS) de 95,19 €(37,20). Los costes directos no sanitarios alcanzaron, 6.551,73: coste medio 22,13 (40,44). Los costes indirectos fueron 20.769,20 €: coste medio (DS) 70,17 (127,40). En resumen, la cantidad total fue de 55.497,63 €, lo que supone un coste medio de 187,49 € (148,14).

Conclusiones: Considerando todos los costes posibles, la evaluación de la alergia a betalactámicos no es cara y puede ahorrar gastos futuros debido a una utilización innecesaria de antibióticos más caros y menos efectivos.

Palabras clave: Alergia a betalactámicos, Desetiquetado, Costes, Farmacoeconomía, Evaluación de alergia a penicilina.

INTRODUCTION

Drug allergy can affect 7-10% of the general population and constitutes a Public Health issue [1-3]. Drugs are also an important cause of anaphylaxis [4]. Beta-lactam antibiotics are the drugs most frequently involved in immunological adverse reactions [5]. Nevertheless, most patients that claim to have beta-lactam allergy are determined not to be allergic after an allergy evaluation [1-3]. Unverified penicillin allergy results in patients receiving broader-spectrum antibiotics that may also be more toxic, less effective, and/or with a higher cost. In addition, the unnecessary use of alternative antibiotics places patients at risk for adverse reactions, treatment failures, and health care-associated infections [6-13].

Blumenthal et al [6] estimated the cost of penicillin allergy evaluation prospectively in 30 outpatients, reaching a cost of \$220 the base-case, which includes penicillin skin testing and a 1-step amoxicillin drug challenge, performed by an allergist; even with varied assumptions adjusting for operational challenges, clinical setting, and expanded testing, penicillin allergy evaluation still costs only about \$540. This modest investment may be offset for patients treated with costly alternative antibiotics that also may result in adverse consequences.

Rimawi et al [14] studied 146 patients with a history of penicillin allergy and negative skin prick tests (SPTs) that were treated with beta-lactam antibiotics. The SPT-guided antibiotic election for these patients resulted in an estimated annual savings of \$82,000.

All these reasons reinforce the need of performing an accurate beta-lactam allergy diagnosis. The aim of this study was to prospectively evaluate the costs associated to a proper evaluation of allergy to beta-lactam antibiotics comprehensively.

METHODS

This is a prospective observational study aimed to evaluate all patients of our outpatient clinic that consulted for suspected beta-lactam allergy. The study lasted from the 1st June 2017 to the 31st May of the following year. The study protocol was approved by the local Ethics Committee (code PI4505/2017).

Inclusion criteria

All patients from 14 year old that attended the Allergy Service outpatient clinic for suspected hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in that time period were proposed to participate in the study. All patients who voluntarily agreed to participate in the study signed an informed written consent.

Methodology of the study of beta-lactam allergy

Diagnostic procedures were carried out following the European Network of Drug Allergy/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology (ENDA/EAACI) protocol [15,16]. In addition to the anamnesis by the responsible physician, this protocol included the following procedures:

- In vivo tests

- a) Skin prick test (SPT), intradermal and patch tests (see Table 1 in the Supplementary Material).
- b) Single-blind, placebo-controlled exposure tests up to the therapeutic dose with different beta-lactams (see Table 2 in the Supplementary Material).

Usually, the clinical history was done in one visit. Then, the patient had another visit for skin testing and drug challenge. When negative result, if more than 6 months had passed since the reaction, another visit was arranged for re-evaluation (SPT and re-exposure test). In patients with a positive result and depending on it, additional visits could be arranged for challenging with alternative beta-lactams (for example, cephalosporins and/or meropenem in case of patients with amoxicillin selective reactions). All visits were prospectively recorded for each patient. Moreover, the number of visits to our outpatient clinic

changed depending on the type of reaction: immediate reaction (those reactions that appeared within the first hour) or non-immediate reaction (those with a latency period greater than one hour).

- In vitro tests

a) Determination of total IgE and specific IgE in some patients (ImmunoCAP[®] Thermo Scientific[™], Phadia Spain S.L., Barcelona, Spain).

Data and variables collected

For data collection, a structured questionnaire was handed out to all patients (see Table 3 in the Supplementary Material). Data obtained was stored in a dissociated database, so patients' anonymity was guaranteed.

Assessment of costs

Data relating to staff, materials and infrastructure costs were provided by the Bureau of Management of the University Hospital of Salamanca.

Data concerning the medication used for the study (consumption and costs) were collected in a structured way; these data were provided by the Hospital Pharmacy Service (see Table 2 in the Supplementary Material).

To assess the costs in monetary terms, the following data were considered:

- Reagents used for skin testing and drugs used for challenge tests.
- Reagents used for laboratory tests.
- Fees of doctors, nurses, auxiliary health personnel and administrative staff.
- Building maintenance expenses (water, electricity, etc.).
- Patients transport to the consultation.
- Loss of working hours.

a) Direct health costs

Direct health costs were calculated taking into account the number of visits, complementary and diagnostic tests performed, and the costs for the personnel and materials used during the study.

In this regard, all the diagnostic tests performed were taken into account: *in vivo* tests (skin tests, patch tests and controlled drug exposure tests) and *in vitro* tests (total and specific IgE) (see Text 1 and Table 4 in the Supplementary Material).

To estimate the costs per patient derived of personal fees, these costs were divided by the global number of patients seen in the outpatient clinic during 2017. As the remuneration of staff in the Spanish National Health Service does not depend on medical acts, it was assumed that the cost of each patient was the same (see Text 1 and Table 5 in the Supplementary Material).

Total amount attributed to the patients of the study, including fees and building maintenance expenses, was proportionally calculated on the basis of total amount attributed to the Allergy Service and the number of visits to the outpatient clinic during this period. This datum was provided by the Hospital Administration (see Table 6 in the Supplementary Material).

b) Direct non-health costs

The direct non-health costs were calculated considering the number of patients visits and the kilometers from their homes to the Allergy Service, estimating a cost of €0.19 per kilometer. This is the amount that Spanish Authorities pay to public officials for the use of their private car and has been considered as locomotion expenses [17]. The most of patients lived in the province of Salamanca that has 331,000 inhabitants.

To attribute this cost to a single patient, the distance from the place of residence to the outpatient clinic was estimated. Patients living in the city of Salamanca, which is a small town of 144,000 inhabitants located in the West of Spain, were considered to had come to the hospital by walk (most of them). It was considered that all the rest of patients living in the province of Salamanca had come by car.

c) Indirect costs

Indirect costs were based on loss of working hours (absenteeism). We obtained this amount taking into account the daily labor costs in the European Union (EU).

The average hourly labor cost in 2018 was estimated at €27.4 in the EU. However, the average masks significant differences between EU Member States, with hourly labor costs ranging between €5.4 in Bulgaria and €43.5 in Denmark (in Spain average labor cost was €21.5) [18].

Gross earnings are the largest part of labor costs. Across EU Member States, the highest national median gross hourly earnings were 15 times higher than the lowest when expressed in euros [18]. Spain ranked number 13 of the 28 countries of the EU both in hourly labour costs as in median gross hourly earnings [18].

Statistical analysis

Data were analyzed using IBM® SPSS Statistics V25.0 (Armonk-IBM Corp., New York, USA) and it was considered a statistically significant result when $p < 0.05$. Quantitative variables were described by means and qualitative variables in terms of relative frequencies. Nonparametric test (Mann-Whitney test) and parametric test (T test independent samples) were used to compare quantitative variables means.

RESULTS

A total of 296 patients with suspected allergy to beta-lactams were evaluated in the Allergy outpatient clinic between June 1st, 2017 until May 31th, 2018. Of these 296 patients, 273 (92.23 %) completed the study.

The percentage of women was 65.54% and the age range between 14 and 91 years. Mean age and standard deviation (SD) was 52 years (20.39) (Median 55 and interquartile range, IQR, 36-69).

The demographic characteristics of the study population are presented in Table 7 in the Supplementary Material.

In 46 out of 296 patients, allergy to beta-lactams was demonstrated, representing 15.54% of cases. Mean and median ages of those who were found to be allergic were 53.22 (19.73) and 57 (IQR, 37-70) years, respectively (values similar to those of all patients studied). Out of the 46 patients that were found to be allergic, 29 (63.04%) had previously had an immediate reaction, 16 had a delayed reaction (34.78%) and in one patient the latency period could not be established (2.17%).

Out of these 46 allergic patients, 35 (76.09%) were detected by skin tests (skin prick tests were positive in 5 patients, intradermal tests in 29 patients and one patient had positive patch tests). Of these 35 patients, 23 had had immediate reactions and 12 delayed reactions. Other 6 patients (13.04%) were detected by challenge test: 3 of them had had delayed reactions; 2 of them had had immediate reactions and the remaining one, an unknown reaction. The remaining 5 patients, 10.87%, were considered as allergic by the clinical history (4 and 1 with immediate and delayed reactions, respectively).

Concerning the type of reaction, 23 patients (50%), had had skin reactions (10 immediate and 13 delayed), 20 had had anaphylaxis (43.48%) and the remaining 3 patients (6.52%) had had a respiratory reaction, a cardiovascular reaction and other unknown reaction.

Out of these 46 patients, 29 had amoxicillin selective reactions (63.04%); 24 of these (82.76%) tolerated alternative beta-lactams (cephalosporins and meropenem). In 5 patients, challenges with the alternative antibiotics could not be performed or patients did not accept them.

In addition to the descriptive statistics parameters indicated above, now we comment on some statistical inference results. Percentage of the allergic patients who had an immediate reaction is significantly higher than percentage of those who had a delayed reaction (p -value=0.0263).

We also compared the number of visits of the different groups of patients using the independent-samples bilateral T test, obtaining in the two cases significant differences. In the global sample, the mean number of visits until diagnosis was 2.41 (range 1 to 7). The mean number of visits up to completion of the diagnosis was significantly different in patients that finally had a diagnosis of beta-lactam allergy (2.13) than in patients that did not (2.46) (p =0.039). And the mean number of visits of patients that had had immediate reactions (1.95) and that had had delayed reactions (2.76) was also significantly different (p <0.001).

Direct health costs

We calculated the costs for the personnel and of materials used during the study, reaching a total of €20,614.64. Of them €1,413.88 were the cost of materials, whereas 19,200.76 corresponded to health care personnel costs (personnel expenses, including payroll and insurances) (see Table 5 and 6 in the Supplementary Material).

The costs of performing skin tests (267 patients), patch tests (32 patients) and controlled exposure tests (260 patients) were €7160.29. Globally, the costs of beta-lactam drugs used in challenge tests were €831.68; and specific IgE (30 patients) were €401.77, reaching an average amount of €13.39 per patient. Finally, total direct health care costs reached €28,176.70, with a mean cost per patient of €95.19 (37.20) (See Table 1).

Direct non-health costs

With an estimated cost of €0.19 per kilometer [17], direct non-health costs reached €6,551.73 (see Table 1).

Of the 296 patients studied, 146 came to our outpatient clinic from localities different to the hospital setting and it was assumed that they came by car, so the cost per kilometer was applied. The mean number of kilometers traveled per patient to attend all the consultations was 236.18 kilometers (252.18), with a cost per patient of €44.87 (47.92).

Data of travel expenses had a very asymmetrical distribution (see Figure 1 in the Supplementary Material). So, the mean figure of average travel expenses was €22.13 (40.44), although was highly influenced by a few high outliers. The median per patient was €0, due to it should be taken into account that more than half of patients lived in a ranged that allowed them coming to the hospital by walking.

Indirect health costs

We measured indirect health costs taking only into account work absenteeism. Total costs reached €20,769.20 (see Table 1). The mean income loss of the 296 studied patients was €70.17 (127.40).

Nevertheless, only 82 patients (27.70%) of the sample were employed. Analyzing only employed patients, the mean income loss was €253.28 (110.48). Of these 82 patients, those who had had immediate reactions, 23 (28.05%), had an mean income loss of €215.63 (49.09). In the case of patients that had had non-immediate reactions, 43 (52.44%), the mean income loss was €286.11 (124.17), whereas in those whose reaction latency period was unknown, 16 (19.51%), the mean income loss was €219.20 (116.25). Patients who had had delayed reactions had higher income loss than who had had immediate reactions (Man-Whitney's U one tailed test; $p=0.006$).

Total costs

In summary, total costs of the study were €55,497.63, with a mean cost of €187.49 (148.14) per patient. (see Table 1). The minimum cost was €31.68, the maximum €789.96.

Distinguishing between patients with positive or negative study results, the mean cost were €184.79 (138.50) and €187.99 (150.40) respectively; these amounts were not significantly different (p-value=0.893). The mean cost in patients with immediate was €152.64 (106.73) and with delayed reactions was €220.48 (171.79). There were statistically significantly different (p-value<0.001) (See Figure 1). And, finally, the mean costs in working [€364.12 (156.38)] and non-working patients [€121.28 (68.18)] were significantly different (p-value<0.001).

DISCUSSION

This is a prospective, real life, one year long, comprehensive study evaluating all direct and indirect health costs of studying 296 patients with suspected beta-lactam allergy. Overall, the mean cost of beta-lactam evaluation was €187.49 per patient, meaning that penicillin allergy evaluation is a non-expensive study. Different costs contributed to the final figure: (i) direct health costs that accounted for more than half, reaching a total per patient of €95.19 (37.20), (ii) direct non health costs per patient that reached €22.13 (40.44) and (iii) indirect costs were based on absenteeism that reached €70.17 (127.40) per patient.

In a prospective study that estimated direct and indirect costs of allergic rhinitis in patients attending specialized clinics performed also in Spain (the FERIN study) [19] the distribution of costs was highly different: indirect costs were almost threefold direct costs (24% vs 76%). This is because, in contrast to drug allergy, in allergic rhinitis presenteeism is important and most part of indirect costs.

To our knowledge there is only one prospective study addressing the costs of penicillin allergy evaluation. Thus, Blumenthal et al [6], who prospectively estimated the cost of penicillin allergy evaluation in 30 outpatients found a cost of \$220 for the base-case, which with varied assumptions adjusting for operational challenges, clinical setting, and expanded testing, could reach up to \$540.

However, our results are not completely comparable because: (i) the per capita incomes of the United States and Spain are highly different (€53,341 and 25,900 respectively in 2018), (ii) differences in the National Health System (mainly private in the United States versus mainly public in Spain); and (iii) currency exchange, i.e., absolute figures are not the same, (1 EUR=1,1250 USD). In our study not with standing costs also varied between a minimum of €31.68 and a maximum of €789.96.

There were two main factors that influenced the final cost of the study. On the one hand, the type of reaction: we found statistically significant differences between patients that had immediate (€152.64) and delayed reactions (€220.48) with a p-value<0.001. This difference was mainly related to the number of visits (193 –average 1.95- and 383 average 2.76-, respectively). On the other hand, the fact of being

employed or not: costs of absenteeism were only present in patients that worked for hire. Thus, differences between working and non-working patients were also statistically significant, with a p -value < 0.001 reaching an average income loss of €364.12 and €121.28, respectively. Finally, costs were not significantly different in patients that had a final diagnosis of penicillin allergy that in those patients in which beta-lactam allergy was excluded ($p=0.893$).

The main advantages of performing a study of beta-lactam allergy are de-labelling false penicillin allergic patients and correctly diagnosing patients with a real beta-lactam allergy. We want to emphasize that there was a high prevalence of anaphylaxis in patients with positive results (43.48%). In addition, all of our patients with amoxicillin selective reactions in which a challenge with cephalosporins and meropenem were performed (82.76%) tolerated alternative beta-lactams. So, most patients could benefit from treatments with other beta-lactam, contributing to reduce the serious world health problem of antimicrobial resistance.

All patients mislabeled as allergic to beta-lactams would have received alternative drugs, which are usually less effective clinically and economically. In this way, Picard et al [9] showed that additional antibiotic costs increased in more than \$15,000 in 1,738 patients receiving non-beta-lactam antibiotics over one year, and Sade et al [10] identified 38% higher costs for the prescribed antimicrobial treatment regimen to be followed upon discharge. Also, MacLaughlin et al [11] showed that the mean antibiotic cost for patients labelled with beta-lactam allergy was significantly higher compared with those without a beta-lactam allergy (\$26.81 vs. \$16.28 respectively). Moreover, Sastre et al [20] evaluated 505 hospitalized patients with reported drug hypersensitivity, concluding that changes in drugs increased mean treatment costs 4-fold (range, 2-11; mean, €273.47 per patient per day).

In addition to the economic consequences, treatment with non-beta-lactam antibiotics has multiple clinical implications: higher incidences of *Clostridium difficile*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections along with an increased number of hospital days at inpatients [7] and readmissions, explained by several options. Alternative therapies often are inferior to

beta-lactams, for example, vancomycin treatment for methicillin-susceptible *S. aureus* bacteremia is more frequently associated with recrudescence of disease [8,12]. Adverse reactions to certain non-beta-lactam antibiotics occur with higher frequency than reactions to beta-lactam agents, which may also contribute to readmission during the course of treatment [13].

In addition, penicillin allergy labelling directly impact on the antimicrobial choice by leading to use of less effective and broader spectrum antimicrobials that are associated with antimicrobial resistance. [21,22].

Finally, our study has some limitations. We have made estimates according to the overall number of patients and not by act. This is due to the fact that in the public Spanish National Health Service payment to employees is not dependent of medical acts. In addition, although some estimates have been done considering the whole year 2017 and the studies lasted from June 2017 to May 2018, as the period is also of one year, we believe that the deviation is neglectable. Another limitation of our study is the great number on unemployed patients, which clearly influences indirect costs. We had a total of 105 patients (35.47%) under 16 years of over 65 years. At these ages, people do not usually work in Spain, so this means that these patients are not employed and therefore, it implies a lower mean global indirect cost in our study. Nevertheless, this is due to the fact that our study is a real-life study. We also provide the costs in working patients notwithstanding.

Finally, from a European perspective it should be taken into account that gross earnings at work are different between the different countries of EU, which implies that the indirect costs are different from other countries [18]. This also affects the total cost of the study.

In summary, in this prospective and comprehensive real-life study, in which direct and indirect health costs of evaluating penicillin allergy were considered in a systematic way in an outpatient clinic in Spain, a complete study reached €187.49 (148.14) per patient. We believe that this is an assumable figure, particularly taking into account the consequences of labeling a patient as allergic to beta-lactam.

Acknowledgments

We thank the nursing staff of the Allergy Service for their collaboration.

FINANCIAL SOURCE STATEMENT

The authors declare that they have no financial sources.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interests to declare.

Accepted Article

REFERENCES

1. Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:258-63.
2. Sagar PS, Katelaris CH. Utility of penicillin skin testing in patients with a history of penicillin allergy. *Asia Pac Allergy.* 2013;3:115-9.
3. Park MA, McClimon BJ, Ferguson B, Markus PJ, Odell L, Swanson A, et al. Collaboration between allergists and pharmacists increases beta-lactam antibiotic prescriptions in patients with a history of penicillin allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154:57-62.
4. Gómez-Soler R, Caballero ML. Incidence of anaphylaxis recorded during 1 year by the municipal Emergency Service of Madrid (SAMUR-PC). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28:438-40.
5. Bedolla-Barajas M, Delgado-Figueroa N, Pérez-Molina JJ, Orozco-Alatorre LG, Bedolla-Pulido TI, Morales-Romero J, et al. Self-reported drug hypersensitivity amongst late adolescents in Mexico: a population based study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28:281-82.
6. Blumenthal KG, Li Y, Banerji A, Yun BJ, Long AA, Walensky RP. The cost of penicillin allergy evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1019-27.
7. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:790-6.
8. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:e51-77.
9. Picard M, Bégin P, Bouchard H, Cloutier J, Lacombe-Barrios J, Paradis J, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1:252-7.

10. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:501-6.
11. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC, Costs of beta-lactam allergies. *Arch Fam Med*. 2000;9:722-6.
12. McDanel J, Perencevich E, Diekema D, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, et al. Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis*. 2015;61:361-7.
13. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008;47:735-43.
14. Rimawi RH, Cook PP, Gooch M, Kabchi B, Ashraf MS, Rimawi BH, et al. The Impact of Penicillin Skin Testing on Clinical Practice and Antimicrobial Stewardship. *Journal of Hospital Medicine*. 2013;8:341-5.
15. Torres MJ, Blanca M, Fernández J, Romano A, de Weck A, Aberer W, et al. For ENDA, the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2003;58:961-72.
16. Moreno E, Laffond E, Muñoz-Bellido F, Gracia MT, Macías E, Moreno A, et al. Performance in real life of the European Network on Drug Allergy algorithm in immediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy*. 2016;71:1787-90.
17. Royal Decree 462/2002, of May 24, on compensation for service reasons. Madrid: State Agency of the Official Bulletin of the Spanish State; 2002. [Cited 2019 January 15]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-10337>
18. Wages and labour costs. Eurostat Statistics Explained. [Cited 2019 August]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Wages_and_labour_costs.

19. Colás C, Brosa M, Antón E, Montoro J, Navarro A, Dordal MT, et al. Rhinoconjunctivitis Committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. *Allergy*. 2017;72:959-66.
20. Sastre J, Manso L, Sánchez-García S, Fernández-Nieto M. Medical and economic impact of misdiagnosis of drug hypersensitivity in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:566-7.
21. Torres MJ, Moreno E, Fernández-Santamaría R, Doña I, Fernández TD. Diagnostic Approximation to Delabeling Beta-Lactam Allergic Patients. *Current Treatment Options in Allergy*. 2019;6:56-70.
22. Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CR, Phillips EJ. The Challenge of Delabeling Penicillin Allergy. *Allergy*. 2019 [Epub ahead of print].

Accepted Article

Table 1. Total costs and percentages disaggregated by items and types of costs.

Item	n	Cost (%)	Type of Cost	Total cost (%)	Mean cost (SD)
Skin and patch tests	267	€6,271.99 (11.30)	Direct health costs	€28,176.70 (50.77)	€95.19 (37.20)
Challenge tests	260	€888.30 (1.60)			
Specific IgE	30	€401.77 (0.72)			
Materials	296	€1,413.88 (2.55)			
Medical personnel fees	296	€19,200.76 (34.60)			
Travel expenses	296	€6,551.73 (11.81)	Direct non-health costs	€6,551.73 (11.81)	€22.13 (40.44)
Loss of working hours	296	€20,769.20 (37.42)	Indirect health costs	€20,769.20 (37.42)	€70.17 (127.40)
TOTAL				€55,497.63 (100)	€187.49 (148.14)

Figure 1. Total cost per patient (€) according to different variables.

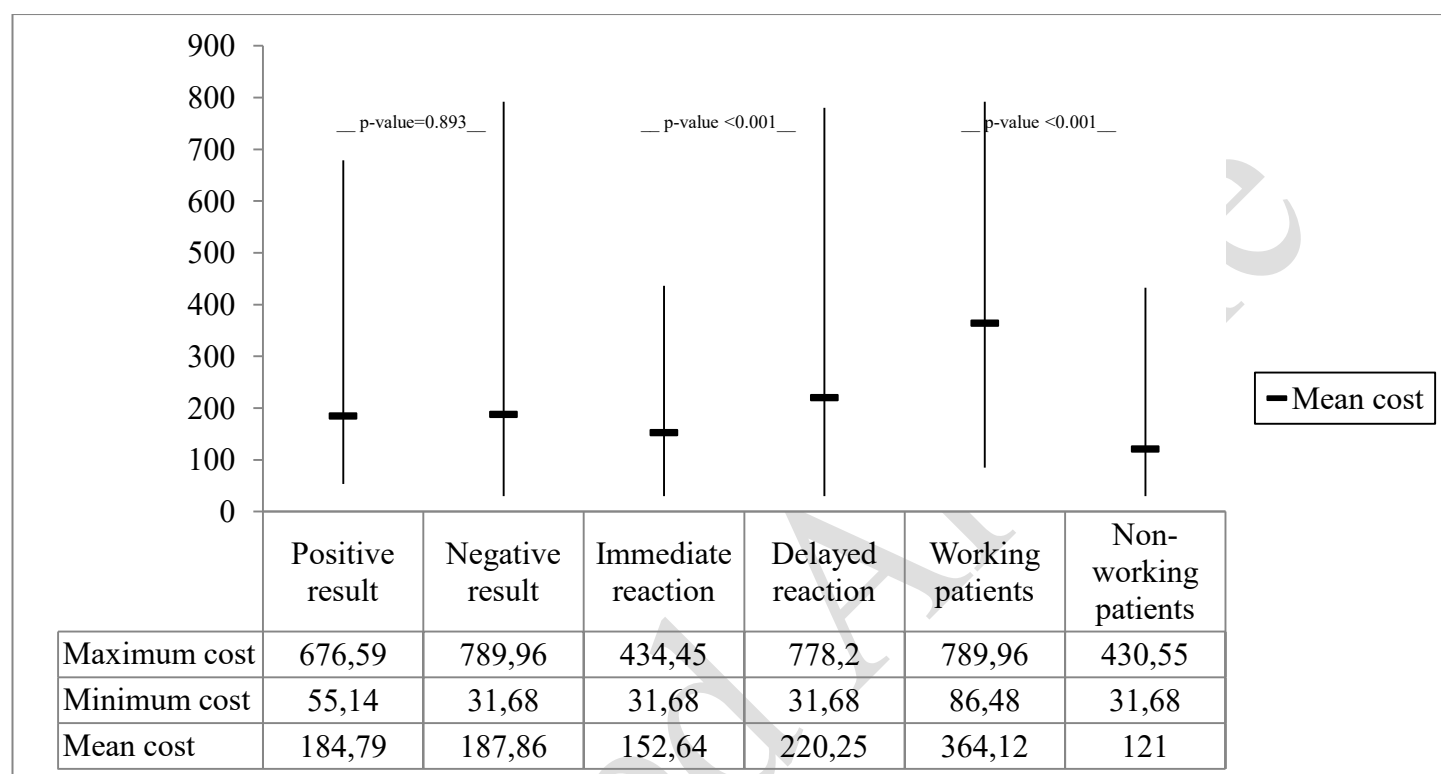
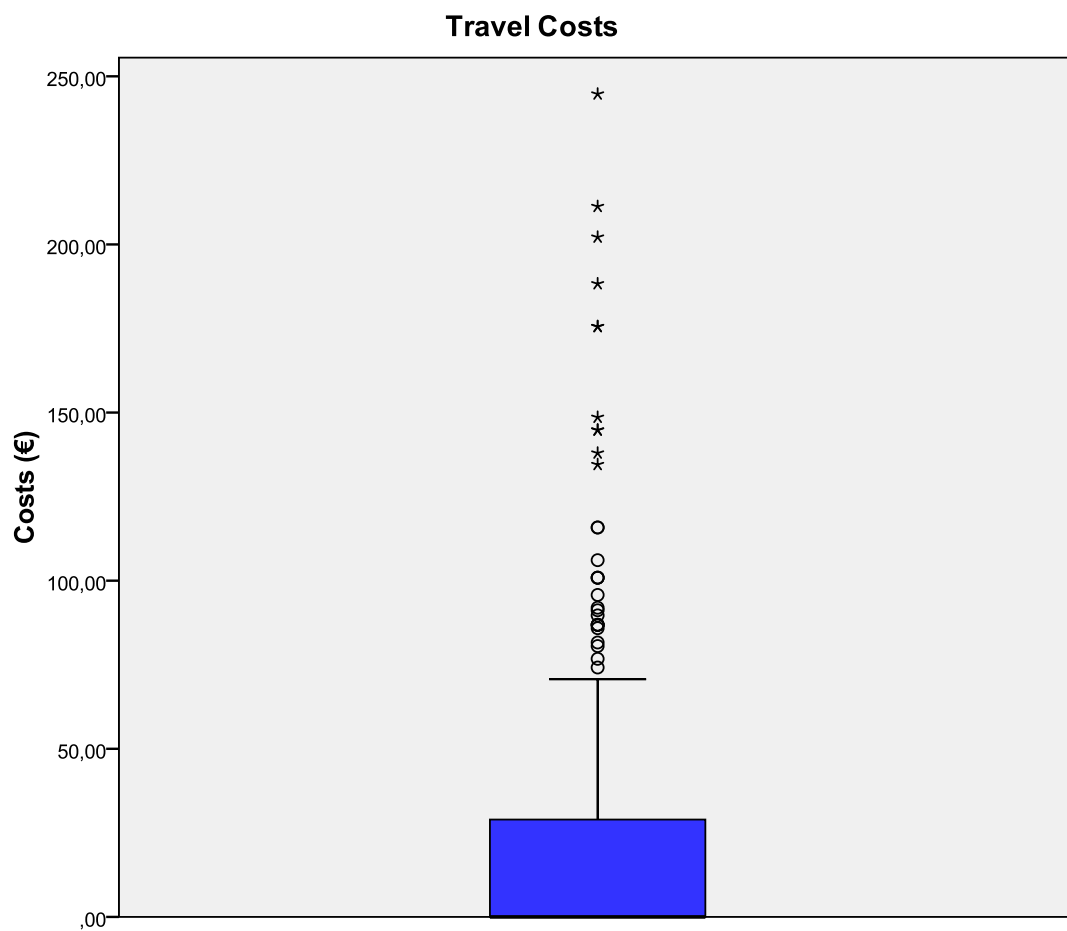


Figure 1. Box-plot of the distribution of direct non-health costs.



Acceler

Table 1. Reagents and concentrations used for skin and patch tests

Reagent	Concentration
Bencilpenicilloyl Octa-L-Lysine (BP-OL)	0.04 mg/mL
Sodium Benzylpenicilloate (DM)	0.50 mg/mL
Benzylpenicillin	10,000 IU/mL
Amoxicillin	20 mg/mL
Amoxicillin + clavulanic acid	20 mg/mL + 2 mg/mL
Cefuroxime	2 mg/mL
Meropenem	1 mg/mL
Clavulanic acid	1 mg/mL

Table 2. Raw data of the study medication consumption costs provided by the Hospital Pharmacy Service.

ACTIVE PRINCIPLE	SPECIALTY	COST (€)
Amoxicillin	Amoxicillin 500 mg, caps	-0.05
Amoxicillin	Amoxicillin 1g, sachets	15.94
Amoxicillin	Amoxicillin 250 mg/5 mL, suspension	10.49
Amoxicillin	Amoxicillin 250 mg, sachets	0.21
Amoxicillin	Amoxicillin 1g, vial	57.65
Ampicillin	Gobemicina [®] 500 mg, vial	1.09
Ampicillin	Gobemicina [®] 1000 mg, vial	1.21
Ampicillin	Britapen [®] 500 mg, caps	0.83
Benzylpenicillin	Penibiot [®] 1 million IU, vial	42.26
Penicillin combinations	Benzetacil [®] 6.3.3, vial	2.33
Phenoxymethylpenicillin	Penilevel [®] 250 mg, sachets	47.36
Cloxacillin	Anaclosil [®] 500 mg, caps	1.94
Cloxacillin	Cloxacillin 1g Normon [®] , vial	9.49
Cloxacillin	Cloxacillin 500 mg Normon [®] , vial	1.42
Amoxicillin/ clavulanic acid	Amoxicillin/ clavulanic acid 875 mg/125 mg, sachets	28.57
Amoxicillin/ clavulanic acid	Amoxicillin/ clavulanic acid 250 mg/62.5 mg, sachets	1.97
Amoxicillin/ clavulanic acid	Amoxicillin/ clavulanic acid 500 mg/125 mg, tablets	0.11
Amoxicillin/ clavulanic acid	Amoxicillin/ clavulanic acid 1g /100 mg, vial	79.08
Amoxicillin/ clavulanic acid	Augmentine [®] 100 mg/ 12.5 mg, suspension	16.64
Piperacillin/ tazobactam	Piperacillin/ tazobactam 2g /250 mg, vial	28.27
Piperacillin/ tazobactam	Piperacillin/ tazobactam 4g /500 mg, vial	23.35
Cefazolin	Cefazolin 1g Normon [®] , vial	7.95
Cefuroxime	Cefuroxime 750 mg, vial	49.97
Cefuroxime	Cefuroxime 500 mg, tablets	56.25
Cefuroxime	Zinnat [®] 250 mg/5 mL, suspension	11.80
Cefditoren	Spectracef [®] 200 mg, tablets	5.58
Cefditoren	Spectracef [®] 400 mg, tablets	2.78
Cefotaxime	Cefotaxime 1g, vial	7.12
Ceftazidime	Ceftazidime 1g, vial	12.44
Ceftriaxone	Ceftriaxone 1g, vial	13.15
Cefepime	Cefepime 1g, vial	2.29
Aztreonam	Azactam [®] 1g, vial	16.80
Ertapenem	Invanz [®] 1g, vial	74.77
Meropenem	Meropenem 1, vial	303.10
Meropenem	Meropenem 500 mg, vial	9.92
TOTAL		944.07

Proportion of adults: 296/336. Adults medication consumption costs: $(296/336) * 944.07 = 831.68€$

Table 3. Variables and data collected in the structured questionnaire

1. Sex	26. Assessment of visits to the Emergency Service
2. Age	27. Assessment of visits to the Health Center
3. First-degree family history of drug allergy	28. Treatment with antihistamines
4. First-degree family history of atopy	29. Treatment with corticosteroids
5. Personal history of atopy	30. Treatment with epinephrine
6. Personal history of drug allergy	31. Hospital admissions due to suspected drug allergy
7. Personal history of chronic disease	32. Number of days of hospitalization
8. Personal history of other diseases	33. Previous tolerance of the drug involved
9. Number of drugs regularly consumed	34. Consultations from the drug induced allergic episode
10. Drugs regularly consumed	35. Previous treatments
11. Treatment with beta-blockers	36. Number of visits to the physician in the Allergy Service
12. Treatment with ACE inhibitors	37. Number of visits to Nurse in the Allergy Service
13. Treatment with other drugs	38. Consultation in Allergy Service
14. Clinical Service that sent the patient	39. Treatments in Allergy Service
15. Reason for consultation	40. Skin prick test with aeroallergens
16. Indication for drug administration	41. Skin prick test with the involved drugs
17. Number of drugs involved in the reaction	42. Intradermal skin test with the involved drugs
18. Drugs involved in the reaction	43. Patch testing with the involved drugs
19. Route of administration	44. Total IgE
20. Number of doses administered	45. Specific IgE
21. Latency period until the onset of symptoms	46. Controlled exposure tests
22. Clinic Reaction	47. Result of controlled exposure tests
23. Duration of symptoms	48. Leaving the study
24. Number of episodes	49. Do you work for hire?
25. Number of visits to the Emergency Service	50. Hours of work lost for allergy diagnostic procedures

Table 4. Data of consumption (material and infrastructures)

MATERIAL	Total amount in 2017 (€)
Repairs, maintenance and conservation	1,771.69
Non inventoriable ordinary office material	152.44
Reprography and print material	701.23
Clothing	151.81
Supply of machinery spare parts	523.96
Lab's material	27,270.00
Generic healing material	403.05
General sanitary material	18,060.35
Cannules and tubes	172.15
Kitchen and dinette utensils	34.97
Cleaning	367.62
Non inventoriable ordinary office material	83.88
Electrical, electrical and communication material	138.67
Chemical products for laboratories	28.87
Kitchen and dinette utensils	23.52
Transportation cleaning	52.39
Total consumption transportation	42.35
TOTAL CONSUMPTION	49,978.95

Total number of visits to Allergy Service: 25,239

Number of patients that consulted for suspected beta-lactam allergy (older than 13)

visits: 714

Consumption (material and infrastructures): $(714/25,239) * 22,507.93 = 1,413.88 \text{ €}$

Table 5. Payroll of the Allergy Service personnel

CONCEPT	Total amount in 2017 (€)
Payroll of personnel	541,958.69
Insurance of personnel	136,763.94
TOTAL	678,722.63

Total number of visits to Allergy Service: 25,239

Number of patients that consulted for suspected beta-lactam allergy (older than 13) visits: 714

Payroll: $(714/25239) * 678,722.63 = 19,200.76€$

Table 6. Consumption and payroll of the personal proportionally to the number of patients/visits

	Allergy Service		Patients of the study	
	Total cost (€)	n° visits	n° visits	Total cost (€)
	(y)	(N)	(n)	(x)
Consumption	49,978.95	25,239	714	1,413.88
Personnel	678,722.63			19,200.76
TOTAL				20,614.64

The equation for attributing the total consumption and personnel costs to the patients of the study was:

$$x = \frac{y}{N} * n$$

Where: x : costs attributed to the patients of the study

y : total costs attributed to all patients attended in the Allergy Service

N : number of visits of all patients who were attended in the Allergy

Service

n : number of visits of the patients of the study

Table 7. Study population demographic characteristics.

Total Patients (n=296)		
Gender	Male (%)	102 (34.46)
	Female (%)	194 (65.54)
Age (years)	Range	14-91
	Mean (SD)	52.00 (20.39)
	Median (IQR)	55 (33)

Accepted Article

Text 1

Estimation of personnel fees, material and infrastructures

Data related to the costs of general materials and infrastructure costs (Table 4) and personnel (Table 5), were provided by the Bureau of Management of the University Hospital of Salamanca.

Only data of 2017 were available at the moment of the study. As our study lasted one year, these annual data were assumed for the study.

To estimate the cost per patient for personnel fees, the global figure attributed to the Allergy outpatient Clinic (that included the laboratory of allergy) was divided by the number of patients seen during 2017. Data for personnel, materials and infrastructures were also divided by the number of patients seen during 2017, with a total of 296 patients (it was impossible to obtain monthly data). Although the time dedicated by the staff to a particular patient varies with the disease, with the diagnostic or with the therapeutic procedure, as fees of staff are not paid per particular medical acts in Spain, it was assumed that the cost of each patient was the same.

The number of visits of patients valuated at the outpatient allergy clinic during 2017 was 25,239 (first and successive visits). We have calculated consumption and personnel costs proportionally to the number of visits of our patients (714 visits). Each time a patient assisted to the outpatient allergy clinic, a visit was considered.

Costs of general expenses (material and infrastructures) were equally attributed to all patients seen in 2017.

A prospective study of costs associated to the evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory hypersensitivity reactions

To the editor,

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most frequent causes of drug hypersensitivity reactions, affecting 1%-3% of general population; the prevalence of NSAID hypersensitivity is higher in patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, asthma, or chronic urticaria, affecting up to 30% of patients¹. The importance of its evaluation resides in the need of NSAIDs as analgesic/anti-inflammatory or antiplatelet therapy².

This is a prospective, real-life, observational study aimed to evaluate all direct and indirect health costs of patients that consulted in our outpatient clinic for suspected NSAID hypersensitivity reactions. The study lasted from June 1, 2017, to May 31, 2018. The protocol was approved by the local Ethics Committee (code PI4505/2017) and all patients signed an informed written consent. Diagnostic procedures were carried out following the European Network of Drug Allergy/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology (ENDA/EAACI) protocol³. Data concerning medication used for the study (consumption and costs) were collected in a structured way; data costs were provided by the Hospital Pharmacy Service (Table S1). Data about personnel, materials, and infrastructure costs were provided by the Bureau of Management of the Hospital (Table S2). Direct health costs were calculated considering the number of visits, complementary and diagnostic tests performed, and costs for personnel and materials used during the study. Direct nonhealth costs were calculated considering the number of travels and the distance in kilometers from patients' residences to the Allergy Service, applying the amount that the Spanish Authorities pay to public officials for the use of their private car and has been considered as locomotion expenses (€ 0.19 per kilometer)⁴ (Figure S1). Indirect costs were based on loss of working hours (absenteeism). The average hourly labor cost in 2018 was estimated at € 27.4 in the European Union (EU)⁵. However, this average conceals significant differences between EU Member States. For more details about methods, see Appendix S1.

A total of 233 patients were evaluated. Of these, 212 (90.99%) completed the study. Mean age was 50.99 ± 17.56 years. Median age was 52 and interquartile range 38-64 years. There was a predominance of females (67.38%). In 43 out of 233 patients (18.45%), hypersensitivity to NSAIDs was demonstrated. Regarding the type of reaction, in concordance with data published by Doña et al⁶, the number of anaphylaxis was appreciable (eight patients, 18.60%), 29 patients (67.44%) had had skin reactions (10 acute, 16 delayed and three unknown), and six respiratory symptoms (13.95%).

Cross-reactivity reactions were observed in 25 patients (58.14%), whereas 18 patients were single-drug reactors (Table 1).

Our results differentiated according to the EAACI classification phenotypes³ are described in Appendix S1. We have confirmed such phenotypes in 13 patients that had positive challenge tests: 1 (7.69%) NERD, 1 (7.69%) SNIUAA, 7 (53.85%) NIUA, and 4 (30.77%) NIUAA.

In the global sample, the mean number of visits until a diagnosis was made was 3.50 (range 1-7). The mean number of visits up to completion of the diagnosis was greater in patients that had a final diagnosis of NSAID hypersensitivity (4.23 ± 1.46) than in patients that did not (3.34 ± 1.42) ($P < .001$). There were no statistically significant differences in the mean number of visits between cross-reactive patients (NERD, NECD, and NIUA) (4.48 ± 1.16) and single-drug reactors (SNIUAA and SNIDR) (3.89 ± 1.78) ($P = .140$).

In our study, the mean total cost per patient of an NSAID evaluation was € 185.30 ± 146.46 , and it was distributed as follows: (a) direct health costs: € 104.87 (56.60%); (b) direct nonhealth costs: € 18.57 (10.02%) [total direct costs: € 123.44 (66.62%)]; (c) indirect costs: € 61.86 (33.38%) (Table 2).

Total costs per patient varied notably (minimum € 27.78; maximum € 1055.96) taking into account different variables (Figure S2). Those who had had acute reactions (84.55%) had an average total cost of € 189.28 ± 150.35 , whereas those with delayed reactions (3.43%) was € 189.45 ± 142.01 ($P = .720$); in those whose reaction latency period was unknown (12.02%) was € 160.84 ± 121.23 . Taking into account patients with or without a final diagnosis of hypersensitivity to NSAIDs, the average costs were € 239.53 ± 140.59 and € 173.02 ± 145.71 , respectively ($P = .004$).

Particularly, the fact of being employed or not, significantly increased the cost (€ 304.10 vs € 114.93, $P < .001$). For more details about results, see Appendix S1.

We have not found previous prospective studies addressing the costs of NSAID hypersensitivity evaluation. Blumenthal et al⁷ prospectively studied outpatients with suspected beta-lactam allergy concluding that the costs of penicillin allergy evaluation reached \$ 220 for the base-case (with varied assumptions adjusting for operational challenges, clinical setting, and expanded testing could reach \$ 540). One of the advantages of performing a study of NSAID hypersensitivity is de-labeling of purported NSAID hypersensitivity patients. Being mislabeled as hypersensitivity to NSAIDs could lead patients to receive alternative drugs, clinically and economically less effective. Sastre et al⁸ evaluated the medical and economic impact of a misdiagnosis of drug hypersensitivity in hospitalized patients (including 23

	Total patients N (%)	Cross-reactive patients N (%)	Single-drug reactors N (%)	P-value
NSAID				
Acetylsalicylic acid	10 (23.26)	10 (100)	0 (0)	.002
Metamizole	11 (25.58)	0 (0)	11 (100)	<.001
Ibuprofen	11 (25.58)	8 (72.73)	3 (27.27)	.227
Dexibuprofen	1 (2.33)	1 (100)	0 (0)	1
Diclofenac	4 (9.30)	3 (75)	1 (25)	.625
Dexketoprofen	4 (9.30)	2 (50)	2 (50)	1
Ketorolac	1 (2.33)	1 (100)	0 (0)	1
Naproxen	1 (2.33)	1 (100)	0 (0)	1
Clinical manifestations				
Urticaria	19 (44.19)	11 (57.89)	8 (42.11)	.648
Angioedema	9 (20.93)	8 (88.89)	1 (11.11)	.039
Anaphylaxis	8 (18.60)	0 (0)	8 (100)	.008
Bronchospasm	5 (11.63)	5 (100)	0 (0)	.063
Rhinoconjunctivitis	1 (2.33)	1 (100)	0 (0)	1
Fixed drug eruption	1 (2.33)	0 (0)	1 (100)	1
Diagnosis				
Clinical history	20 (46.51)	16 (80)	4 (20)	.012
Skin tests	10 (25.58)	0 (0)	10 (100)	.002
Controlled exposure tests	13 (29.55)	10 (76.92)	3 (23.08)	.092
Total				
43 (100)	25 (58.13)	19 (44.18)	-	

TABLE 1 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs involved, clinical features, and diagnostic method in patients with a final diagnosis of NSAID hypersensitivity. Cross-reactive and single-drug reactor patients are considered

Significant differences between cross-reactive patients and single-drug reactor patients were observed in some aspects (*P*-value in bold font): for drugs, in patients with hypersensitivity to acetylsalicylic acid and metamizole; for clinical manifestations in angioedema and anaphylaxis and for diagnosis, in those detected by clinical history and skin tests.

TABLE 2 Total costs and percentages disaggregated by items and types of costs

Item	n	Cost (%)	Type of cost	Total cost (%)	Average cost
Skin and patch tests	109	€ 135.97 (0.31)	Direct health costs	€24 434.78 (56.60)	€ 104.87
Challenge tests	193	€ 1295.08 (3.00)			
In vitro tests	33	€ 332.31 (0.77)			
Materials and infrastructure	233	€ 727.70 (1.69)			
Health personnel fees	233	€ 21 943.72 (50.83)			
Travel expenses	233	€ 4326.87 (10.02)	Direct nonhealth costs	€ 4326.87 (10.02)	€18.57
Loss of working days	233	€ 14412.40 (33.38)	Indirect health costs	€14 412.40 (33.38)	€61.86
Total				€43 174.05 (100)	€185.30

Total costs and percentages disaggregated by items and types of costs: skin and patch tests, challenge tests, materials and infrastructure and health personnel fees (direct health costs), travel expenses (direct nonhealth costs), loss of working days (indirect health costs), total cost and average cost of them.

patients (28%) with hypersensitivity to NSAIDs). They observed that the use of alternative drugs increased the mean treatment costs by 4-folds (range, 2-11; mean, €273.47 per day). Focusing on antiplatelet treatment, Cubero et al⁹ observed that acetylsalicylic acid (ASA) was the option with the greatest supporting clinical evidence and lowest

cost for the treatment of ischemic heart disease. The annual cost of alternative drugs such as clopidogrel or triflusal was 1142.12% (218.13 vs € 17.64) and 662.76% (134.56 vs € 17.64), respectively, greater than the cost of ASA. So, the elective evaluation and de-labeling of NSAID hypersensitivity can be greatly cost-effective.

Our study has some limitations: estimation of costs were not made by act, there was a high number of unemployed patients, most patients went to the clinic by walk, and there are differences in incomes among the different countries of the EU⁵. All these factors could affect the total cost of the study. (For more details see Appendix S1.)

In summary, in this prospective and comprehensive study, in which direct and indirect health costs of evaluating NSAID hypersensitivity were prospectively considered in a systematic way, a complete study averaged € 185.30 per patient. We believe that this is an assumable figure, particularly taking into account the advantages of de-labeling patients of NSAID hypersensitivity.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no relevant conflicts of interest related to this manuscript.

Miriam Sobrino-García¹

Francisco J. Muñoz-Bellido^{1,2,3} 

Esther Moreno^{1,2,3,4} 

Eva Macías^{1,2,3}

María-Teresa Gracia-Bara^{1,2}

Elena Laffond^{1,2,3}

Milagros Lázaro-Sastre¹

Cristina Martín-García¹

Sonia de Arriba-Méndez^{1,2,3}

María-Valle Campanón-Toro¹

Alicia Gallardo-Higueras¹

Ignacio Dávila^{1,2,3,4}

¹Allergy Service, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain

²Institute for Biomedical Research of Salamanca, IBSAL, Salamanca, Spain

³Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, Faculty of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain

⁴Asthma, Allergic and Adverse Reactions (ARADyAL) Network for Cooperative Research in Health of Instituto de Salud Carlos III, Salamanca University Hospital, Salamanca, Spain

Correspondence

Francisco J. Muñoz-Bellido, Allergy Service, University Hospital of Salamanca. Ps. San Vicente, 58-182. 37007-

Salamanca, Spain.

Email: fjmbellido@saludcastillayleon.es

ORCID

Francisco J. Muñoz-Bellido  <https://orcid.org/0000-0003-4071-9928>

Esther Moreno  <https://orcid.org/0000-0003-0953-3025>

REFERENCES

1. Wöhrl S. NSAID hypersensitivity—recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergo J Int.* 2018;27:114-121.
2. Modena B, White AA, Woessner KM. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity and management. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37:727-749.
3. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) —classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy.* 2011;66:818-829.
4. Royal Decree 462/2002, of May 24, on compensation for service reasons. Madrid: State Agency of the Official Bulletin of the Spanish State; 2002. <https://www.boe.es/buscar/act.php?xml:id=BOE-A-2002-10337>. Accessed January 15, 2019.
5. Wages and labour costs. Eurostat statistics explained. [Cited 2019 August]. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Wages_and_labour_costs. Accessed August 19, 2019.
6. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:86-95.
7. Blumenthal KG, Li Y, Banerji A, Yun BJ, Long AA, Walensky RP. The cost of penicillin allergy evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1019-1027.
8. Sastre J, Manso L, Sánchez-García S, Fernández-Nieto M. Medical and economic impact of misdiagnosis of drug hypersensitivity in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:566-567.
9. Cubero JL, Simó Sánchez B, Millán P, Colás C. Aspirin desensitization in patients with coronary artery disease: cost savings. *Med Intensiva* 2017;41:446-447.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

Figure S1: Box-plot of the distribution of direct non-health costs (travel costs)

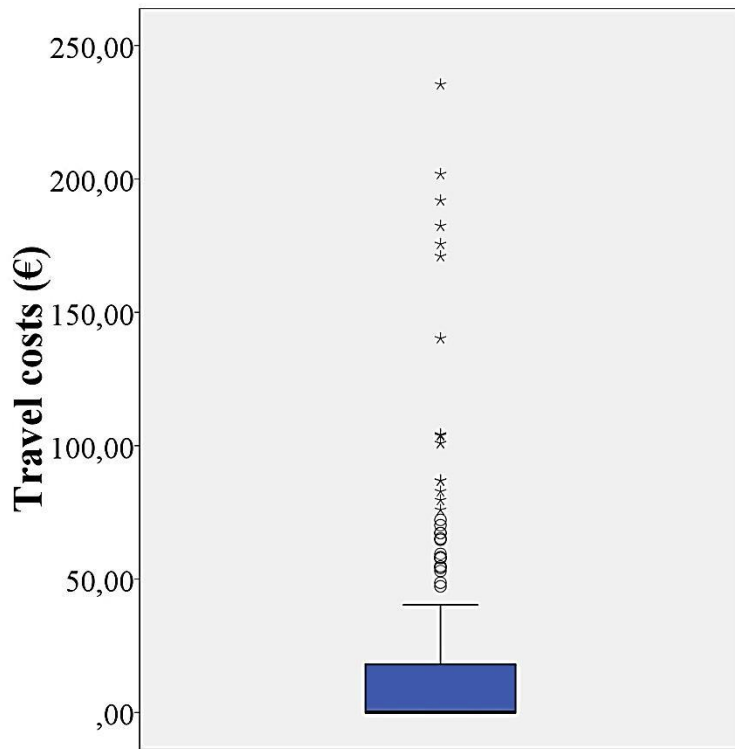
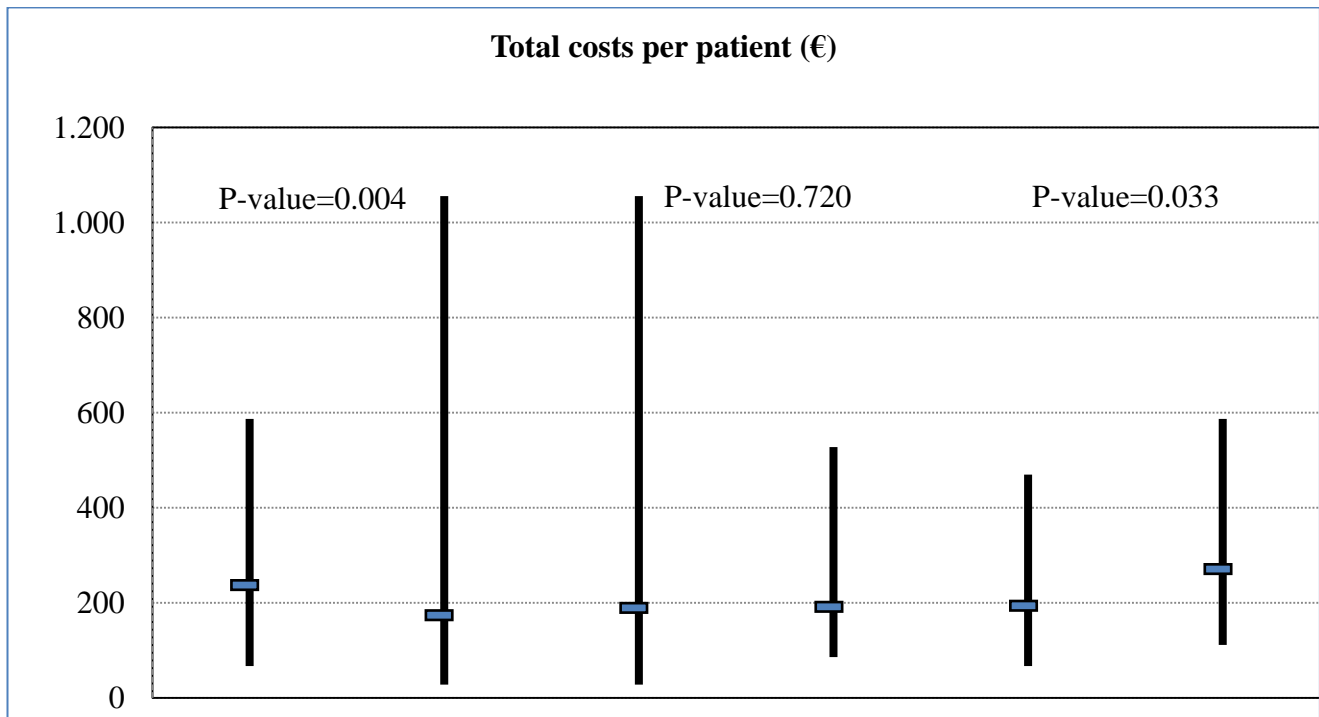


Figure S2. Total costs per patient (€) according to different variables



	HS Patients	Non-HS Patients	Acute Reaction	Delayed Reaction	Single drug reactive patients	Cross reactive patients
Maximum cost	€586.77	€1,055.96	€1,055.96	€527.60	€469.68	€586.77
Average cost	€239.53	€173.02	€189.28	€189.45	€193.19	€272.89
Minimum cost	€66.94	€27.78	€27.78	€85.45	€66.94	€111.32

(†) HS: hypersensitivity

Total cost per patient (€) showing maximum, minimum and average cost according to different variables: hypersensitivity and non-hypersensitivity patients, acute and delayed reaction, single drug reactor and cross-reactive patients

Table S1. Raw data of the study medication consumption costs provided by the Hospital Pharmacy Service

ACTIVE PRINCIPLE	SPECIALTY	COST (€)
Acetylsalicylic acid	Adiro [®] 100 mg, tablets	0.56
Aceclofenac	Airtal [®] 100 mg, tablets	0.49
Diclofenac	Diclofenac 50 mg, tablets	0.34
Diclofenac	Voltaren [®] 75 mg/3 mL, amp.	5.40
Lornoxicam	Acabel [®] 4 mg, tablets	7.03
Meloxicam	Meloxicam 7.5 mg, tablets	5.20
Piroxicam	Feldene [®] 20 mg/1 mL, amp.	0.84
Dexketoprofen	Enantyum [®] 25 mg, tablets	1.12
Dexketoprofen	Enantyum [®] 50 mg/2 mL, amp.	2.30
Ketoprofen	Fastum [®] 50 mg, tablets	0.05
Ibuprofen	Pirofeno [®] 40 mg/mL, suspension	2.37
Ibuprofen	Ibuprofen 400 mg, tablets	0.04
Ibuprofen	Ibuprofen 600 mg, tablets	2.22
Ibuprofen	Ibuprofen (arginine) 400 mg, sachets	1.11
Naproxen	Naproxen 500 mg, tablets	0.31
Celecoxib	Celebrex [®] 200 mg, tablets	1.57
Etoricoxib	Arcoxia [®] 60 mg, tablets	75.76
Parecoxib	Dynastat [®] 40 mg, vial	5.96
Acetylsalicylic acid	Aspirin [®] 500 mg, tablets	16.18
Acetylsalicylic acid, ascorbic acid, codeine	Dolmen [®] tablets	0.29
Metamizole	Metamizole 2 g/5 mL, amp.	12.59
Metamizole	Metamizole 575 mg, tablets	1.18
Paracetamol	Dolocatil [®] 1 g, tablets	0.92
Paracetamol	Paracetamol 1 g/100 mL, solution	8.83
Paracetamol	Paracetamol 650 mg, tablets	0.48
Paracetamol, chlorpheniramine, dextromethorphan	Frenadol [®] , sachets	1.13
TOTAL		154.27

Proportion of adults: 233/241

Adults medication consumption costs: (233/241)*154.27= €149.15

Medical consumption costs because of a positive challenge test: €1.24

Total medication consumption costs: €160.39

Table S2. Consumption and payroll of the personal proportionally to the number of patients/visits (direct health costs)

	Allergy Service		Patients of the study	
	Total cost (€) (y)	Number of annual visits (N)	Number of visits (n)	Total cost (€) (x)
Consumption	22,507.93	25,239	816	727.70
Personnel	678,722.63			21,943.72
TOTAL				22,671.43

The equation for attributing the total consumption and personnel costs to the patients of the study was:

$$x = \frac{y}{N} * n$$

Where: x : costs attributed to the patients of the study

y : total costs attributed to all patients attended in the Allergy Service

N : number of visits of all patients who were attended in the Allergy

Service

n : number of visits of the patients of the study

Appendix S1

METHODS

This is a prospective observational study aimed to evaluate all patients of our outpatient clinic that consulted for suspected NSAID hypersensitivity reactions. The study lasted from the 1st June 2017 to the 31st May of the following year. The study protocol was approved by the local Ethics Committee (code PI4505/2017).

Inclusion criteria

All patients from the age of 14 years old that attended the Allergy outpatient clinic for suspected hypersensitivity reactions to NSAIDs in that time period were proposed to participate in the study. All patients who voluntarily agreed to participate in the study signed an informed written consent.

Methodology of the evaluation of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity reactions

Diagnostic procedures were carried out following the European Network of Drug Allergy/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology (ENDA/EAACI) protocol¹. In addition to the anamnesis performed by the responsible physician, the protocol included the following procedures:

- In vivo tests

a) Skin prick test (SPT), intradermal and patch tests.

b) Single-blind, placebo-controlled exposure tests up to the therapeutic dose with different NSAIDs (Table S1).

We classified acute and delayed reactions following the Kowalski et al² algorithm, where they classify acute reactions as those occurring before 24 hours and delayed reactions as those occurring after 24 hours.

Usually, the clinical history was done in one visit and, when possible, the study was initiated. Then, the patient had further visits for skin testing and/or drug challenges. We administered placebo followed by the drug in increasing doses, until reaching the therapeutic dose. In patients with a positive result with a COX-1 inhibitor (acetylsalicylic acid) and depending on it, additional visits could be arranged for challenging with COX-2 inhibitors (for example, etoricoxib and/or meloxicam). All visits were prospectively recorded for each patient.

Data and variables collected

For data collection, a structured questionnaire was handed out to all patients. Data obtained was stored in a dissociated database, so patients' anonymity was guaranteed.

Assessment of costs

Data about personnel, materials and infrastructure costs were provided by the Bureau of Management of the University Hospital of Salamanca (Spain). Data concerning the medication used for the study (consumption and costs) were collected in a structured way; data costs were provided by the Hospital Pharmacy Service (Table S1).

To assess the costs in monetary terms, the following data were considered:

- Reagents used for skin testing and drugs used for challenge tests.
- Reagents used for laboratory tests.
- Fees of doctors, nurses, auxiliary health personnel and administrative staff.
- Building maintenance expenses (water, electricity, etc.).

- Patients transport to the consultation.
- Loss of working hours.

a) Direct health costs

Direct health costs were calculated taking into account the number of visits, the complementary and diagnostic tests performed, and costs for personnel and materials used during the study. All diagnostic tests were taken into account: *in vivo* tests (skin tests, patch tests and controlled drug exposure tests) and *in vitro* tests (tryptase levels). To estimate per patient costs derived from personnel fees, total costs were divided by the global number of visits of all the patients seen in the outpatient clinic during 2017. As in the Spanish National Health Service the remuneration of the staff does not depend on medical acts, it was assumed that the cost of each patient visit was the same. The total amount attributed to patients of the study, including personnel fees and building maintenance expenses, was proportionally calculated on the basis of the total amount attributed to the Allergy Service and the number of visits to the outpatient clinic during this period. This datum was provided by the Hospital Administration (Table S2).

b) Direct non-health costs

The direct non-health costs were calculated considering the number of travels and the distance in kilometers from their homes to the Allergy Service, estimating a cost of €0.19 per kilometer. This is the amount that the Spanish Authorities pay to public officials for the use of their private car and has been considered as locomotion costs³. The patients lived in the province of Salamanca that has 331,000 inhabitants. To attribute this cost to a single patient, the distance from the place of residence to the outpatient clinic was estimated. Patients living in the city of Salamanca, which is a

small town of 144,000 inhabitants located in the West of Spain, were considered going to the hospital by walk (most of them).

c) Indirect costs

Indirect costs were based on loss of working hours (absenteeism).

The average hourly labour cost in 2018 was estimated at €27.4 in the European Union (EU). However, this average masks significant differences between EU Member States, with hourly labour costs ranging between €5.4 in Bulgaria and €43.5 in Denmark⁴.

Gross earnings are the largest part of labour costs. Across EU Member States, the highest national median gross hourly earnings were 15 times higher than the lowest. Spain ranked number 13 of the 28 countries of the EU both in hourly labour costs as in median gross hourly earnings⁴.

If we take into account the differences in medical practice incomes among different countries of the UE the total mean cost would be different⁵. As example total the medical practice incomes in France, Germany and the UK are 79.25%, 135.85% and 144.34% higher, respectively. Consequently, the total mean costs would have been increased in €74.63, €127.94 and €135.94, respectively.

Costs generated in our patients in the year previous to our study due to the fact of needing to attend Emergency room and/or its Primary Care Center as a consequence of the reaction presented.

We have estimated the costs caused by the patient the year before being studied due to drug adverse reactions. Taking into account the Decree 83/2013, of the Junta de Castilla y León⁶, obtained a total amount of €27,064.24, corresponding to 126 visits, [mean±standard deviation (SD): 0.54±0.88] to the Emergency Room (ER) and 198 visits, (0.85±0.84) to Primary Care. So the average expenditure per patient was €16.16.

If these patients would have not been studied, they maybe would have needed to go to the ER or their Primary Care again because of a new reaction.

Statistical analysis

Data were analyzed using IBM[®] SPSS Statistics V25.0 (Armonk-IBM Corp., New York, USA) and it was considered a statistically significant result when $p < 0.05$. Quantitative variables were described by means and qualitative variables in terms of relative frequencies. Nonparametric test (Mann-Whitney test) and parametric test (T test independent samples) were used to compare quantitative variables.

RESULTS

Direct health costs

Total costs due to personnel and materials (maintenance expenses) used in the study reached €2,671.43. Of them, €27.70 corresponded to the cost of materials, whereas €1,943.72 corresponded to health care personnel costs (personnel expenses, including payroll and insurances) (Table S2).

The costs of skin tests (100 patients), patch tests (21 patients) were €135.97; and drug challenge tests (193 patients) and the costs of NSAID used in challenge tests were €1,295.08. Finally, total direct health care costs reached €24,434.78, with an average cost per patient of €104.87 (Table 2).

We had 13 patients with positive result in controlled exposure tests (30.23% of positive results). Of them, 7 patients (53.85%) did not required any medication and the other 6 (46.15%) did: 3 (23.08) antihistamines (dexchlorpheniramine or cetirizine) and corticosteroids (methylprednisolone). The other 3 patients (23.08%) resolved the symptoms with antihistamines (dexchlorpheniramine or cetirizine). These drugs

increased the costs of medication €1.24, so total medical consumption costs were €60.39 (Table S1). None of these patients required emergency care or intensive care. Nevertheless, in order to know the increase of costs if these cares would be necessary, we have made an estimation of these costs: €01.41 per Emergency Room visit, €08.74 per hospitalization day and €1,053.72 per day at Intensive Care Unit⁶.

Moreover, in 44 patients (18.89%) we evaluated other drugs taken at the same time as the index reaction. Of them, 34 antibiotics, 1 radiological contrast media and 9 other drugs, raising a total cost of €3,839.98.

A total of 217 patients (93.13%) initiated the study during the first visit. Of them, 40 patients (18.43%) finished the study at this first visit. The rest of patients had at least a second appointment where we started with the allergy study. The mean number of visits until a final diagnose was made was 3.50 ± 1.47 . Skin tests were performed in 109 patients (46.78%). Of them, skin prick tests were performed in 100 patients, intradermal tests in 92 patients and patch tests in 21 patients. Delayed intradermal readings before challenge tests we performed in 8 patients (3.43%). Patients had had 197 acute reactions (84.55%), 8 delayed reactions (3.43%) and in 28 patients the latency period was unknown (12.02%).

We had 8 asthmatic patients, in which we performed a total of 24 spirometries. Considering a cost of €7.11 per each spirometry the total amount was €1,130.64. This cost is included in the item Challenge tests in Table 2.

Basal tryptase levels were performed in 33 patients that had had anaphylactic episodes, reaching a cost of €32.31. This cost is included in the item *In vitro* tests in Table 2.

Direct non-health costs

The direct non-health costs were calculated considering the number of travels of patients and the kilometers from the different places of residence to the Allergy department. With an estimated cost of €0.19 per kilometer⁵, the global amount reached €4,326.87 (Table 2). Of the 233 patients studied, 102 came to our outpatient clinic from localities different to the hospital setting. As they were assumed to have come by car, the cost per kilometer was applied. The patient average number of kilometers traveled to attend all the consultations was 223.26 kilometers, with a per patient cost of €42.42. Data of travel expenses had a very asymmetrical distribution (Figure S1). Thus, average travel expenses, €18.57, were much influenced by a few high outliers.

Indirect health costs

For calculating indirect health costs we considered the labor costs. This is due to the fact that in Spain when employees assist to medical consultation, they do not lose their salary. So, loss of income refers to labor costs lost by the employers. Logically, we found statistically significant differences (p -value <0.001) in the average total cost between working (€304.10 \pm 172.55) and non-working patients (€14.93 \pm 62.55).

Indirect health costs were calculated taking only into account work absenteeism. Total costs reached €4,412.40 (Table 2). The average income loss of the 233 studied patients was €61.86. Nevertheless, only 83 patients (35.62%) were employed; considering only employed patients, the average income loss was €73.64.

Total costs

In summary, total costs were €43,174.05 for the global sample, with a mean a cost of €85.30 per patient (Table 2). Taking into account patients with or without a final

diagnosis of hypersensitivity to NSAIDs the average costs were €239.53±140.59 and €173.02±145.71, respectively (p=0.004). Finally, the average cost in single drug reactor patients (€193.19±122.90) and cross-reactive patients (€272.89±145.33) were significantly different (p=0.033) (Figure S2).

Medical costs were different according to the phenotype of NSAID hypersensitivity. We have calculated these costs in NERD and NECD patients comparing with NIUA and NIUAA and we have found that mean cost in NERD and NECD patients were €273.82±171.50 whereas in patients with NIUA and NIUAA were €250.76±94.87 (p=0.846).

Positive results in cross-reactive patients and single drug reactor patients following the EAACI classification phenotypes¹ are shown in the next table:

		N (%)	Concomitant atopy
Cross-reactive (non-immunological)	NERD	6 (13.95)	3 (50)
	NECD	4 (9.3)	0 (0)
	NIUA/NIUAA	15 (34.88)	2 (13.33)
Total		25 (58.14)	5 (20)
True drug allergy (immunological)	SNIUAA	17 (39.53)	6 (35.29)
	SNIDR	1 (2.33)	1 (100)
Total		18 (41.86)	7 (38.89)

NERD: NSAID-exacerbated respiratory disease

NECD: NSAID-exacerbated cutaneous disease

NIUA/NIUAA: NSAID-induced urticaria and/or angioedema

SNIUAA: NSAID-induced urticaria-angioedema and/or anaphylaxis

SNIDR: single NSAID-induced delayed reaction

LIMITATIONS OF OUR STUDY

Our study has some limitations. We have made estimates according to the overall number of patients and not by act. This is due to the fact that in the public Spanish National Health Service payment to employees is not dependent of medical acts. In addition, although some estimates have been done considering the whole year 2017 and the studies lasted from June 2017 to May 2018, as the period is also of one year, we believe that the deviation is neglectable.

Regarding direct non-health costs, as we explained before, most of our patients went to the hospital by walk, due to the fact that Salamanca is small town of approximately 144,000 inhabitants. The rest of the patients living in the province of Salamanca were considered to have gone by car.

Another limitation of our study is the number of unemployed patients. We had a total of 58 patients (24.89%) under 16 years of over 65 years, so these patients are not employed, because at these ages, people do not usually work in Spain. It implies a lower mean global indirect cost in our study. However, this is due to the fact that our study is a real-life study. We also provide the costs in working patients notwithstanding.

Moreover, we must take into account that gross earnings at work are different between the different countries of EU⁴, which implies that the indirect costs are different from other countries. This also affects the total cost of the study.

SUPPLEMENTAL REFERENCES

1. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) —classification,

diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. Allergy 2011;66:818-829.

2. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-López N, Bochenek G et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 2013;68:1219-1232.

3. Royal Decree 462/2002, of May 24, on compensation for service reasons. Madrid: State Agency of the Official Bulletin of the Spanish State; 2002. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-10337>. January 15, 2019.

4. Wages and labour costs. Eurostat Statistics Explained. [Cited 2019 August]. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Wages_and_labour_costs.

5. Medical salary report: Spain [Cited 2018 September]. Available from: <https://espanol.medscape.com/diapositivas/59000086#9>

6. Decree 83/2013, of Dec 26, Decree that updates the public prices of the Community of Castilla y León. Valladolid: State Agency of the Official Bulletin of the Castilla y León Community; 2013. Available from: <http://bocyl.jcyl.es/boletines/2013/12/30/pdf/BOCYL-D-30122013-5.pdf>.

A Prospective Study of Costs Associated with the Evaluation of β -Lactam Allergy in Children

Miriam Sobrino, MD¹, Francisco J. Muñoz-Bellido, MD, PhD^{1,2,3}, Eva Macías, MD, PhD^{1,2,3}, Milagros Lázaro-Sastre, MD, PhD¹, Sonia de Arriba-Méndez, MD, PhD^{1,2,3}, and Ignacio Dávila, MD, PhD^{1,2,3,4}

Objective To evaluate the costs associated with evaluation of β -lactam allergy in children labeled as allergic.

Study design We performed a prospective year-long real life observational study designed to evaluate all pediatric patients with suspected β -lactam allergy who consulted for allergy evaluation. Direct and indirect costs were systematically recorded. Direct healthcare costs were calculated by taking into account the number of visits and all complementary and diagnostic tests performed. Direct nonhealthcare costs were calculated by considering the number of visits and the kilometers from their homes to the clinic. Finally, indirect costs were evaluated by considering the absenteeism of parents or other companions who took the children to the clinic.

Results A total of 40 children with suspected allergy to β -lactams were evaluated in our outpatient clinic from June 1, 2017 to May 31, 2018. Total direct healthcare costs were \$5038.03, with an average cost per patient of \$125.95. Direct nonhealthcare costs reached \$901.87 (\$22.55 per patient) and indirect nonhealthcare costs reached \$6384.35 (\$159.61 per patient). The total cost was \$12 324.25, a cost of \$308.11 per patient.

Conclusions Elective evaluation of β -lactam allergy and delabeling children who are not allergic is not expensive. In addition, it could save future expenses because of an unnecessary lifelong use of alternative antibiotics that are usually more expensive, less effective, and more frequently associated with antimicrobial resistance and different side effects. (*J Pediatr* 2020; ■:1-6).

About 10% of parents claim that their children are allergic to drugs, with β -lactam antibiotics the most frequently suspected of causing reactions, and probably related to high prescription rates.¹⁻³ However, only a small proportion of all suspected allergic reactions are true drug allergic reactions.¹ In this way, different studies revealed that fewer than 10% of patient claiming to be allergic really are, meaning that most children are inappropriately labeled as having a drug allergy.⁴⁻⁶ The unnecessary use of alternative antibiotics places patients at risk for adverse reactions, treatment failures, increased rates of antimicrobial resistance, and healthcare-associated infections.⁷⁻¹⁴ The evaluation and delabeling of β -lactam allergy in pediatric population constitute an important public health goal.¹⁵

Nevertheless, published studies about the costs of delabeling β -lactam allergy in children are scarce. Au et al estimated that the lifetime antibiotic costs per patient of subjects labeled as penicillin allergic prior to age 10 years compared with those who were not allergic to penicillin were \$8171 and \$6278, respectively, concluding that an elective evaluation study of suspected penicillin allergic reactions in children could be cost saving.¹⁶

There are a few studies addressing the cost of β -lactam allergic evaluation in adults.^{7,17} We aimed to prospectively evaluate the costs associated with an elective evaluation of allergy to β -lactams in children.

Methods

This was a 1-year prospective real-life observational study aimed at evaluating the costs associated with the evaluation of all pediatric patients of our outpatient clinic who consulted for a suspected β -lactam allergy. Pediatric was defined as up to 14 years of age because this is the age limit for care by pediatric allergists in Spain. The study lasted from June 1, 2017 to May 31, 2018. The study protocol was approved by the local Ethics Committee (code PI4505/2017). This was a substudy of a global study of costs associated with drug allergy evaluation (not only β -lactams) that included both adults and children. Parts of this study have been published elsewhere.^{17,18}

From the ¹Allergy Service, University Hospital of Salamanca; ²Institute for Biomedical Research of Salamanca; ³Department of Biomedical and Diagnostic Sciences, Faculty of Medicine, University of Salamanca; and ⁴Asthma, Allergic and Adverse Reactions (ARADYAL) Network for Cooperative Research in Health of Instituto de Salud Carlos III, Salamanca University Hospital, Salamanca, Spain.

The authors declare no conflicts of interest.

0022-3476/\$ - see front matter. © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.04.018>

Inclusion Criteria

All pediatric patients who attended our allergy service outpatient clinic for suspected hypersensitivity reactions to antibiotics during that time period were invited to participate in the study. The children's legal guardians who voluntarily agreed to participate in the study signed an informed written consent form.

As recommended, all testing was avoided in children with a history of a severe cutaneous nonimmediate reaction such as Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, acute generalized exanthematous pustulosis, or serum sickness.

Methodology of the Study of β -lactam Allergy

Diagnostic procedures were performed following the European Network on Drug Allergy/European Academy of Allergy and Clinical Immunology protocol.^{19,20} After detailed clinical history and exploration, children underwent the following procedures: skin prick and intradermal tests, and patch tests when advisable, using a standard set of reagents (Table I; available at www.jpeds.com). We decided to apply the same protocol to all patients, therefore, negative skin tests were mandatory before challenge tests.

When negative, children underwent single-blind, placebo-controlled oral challenge tests with the involved β -lactam up to a therapeutic dose. Usually, the clinical history was done during the first visit. Skin and drug challenge tests were performed in a subsequent visit. If negative, when the suspected reaction occurred more than 6 months before the allergy evaluation, skin tests and challenge test were repeated. In those patients with positive results, additional challenge tests with alternative β -lactams were performed (ie, cephalosporins and/or meropenem in patients with selective reactions to aminopenicillins). All visits were prospectively recorded.

Total IgE and specific IgE (ImmunoCAP; Thermo Scientific Phadia Spain S.L., Barcelona, Spain), and patch tests were only performed in some patients, depending on their allergist criterion. Skin prick, intradermal tests, and challenge tests were mandatory per protocol.

Data and Variables Collected

For data collection, a structured questionnaire was handed out to all patients (Table II; available at www.jpeds.com). Data obtained were stored in a dissociated database, guaranteeing the anonymity of the patients.

Assessment of Costs

Data relating to staff, material, and infrastructure costs were provided by the Bureau of Management at the University Hospital of Salamanca. Data concerning the medication used for the study were collected in a structured way; these data were provided by the hospital pharmacy service (Table III; available at www.jpeds.com).

To assess the costs in monetary terms, the following data were considered: reagents used for skin testing and drugs used for challenge tests; costs of laboratory tests; fees of doctors, nurses, auxiliary health personnel, and administrative

staff; building maintenance expenses (water, electricity, etc); patient travel costs; and loss of working hours of the legal guardian.

Direct healthcare costs were calculated considering the number of visits, complementary and diagnostic tests, costs for personnel, and materials. All diagnostic tests were taken into account: in vivo tests (skin tests, patch tests, and challenge tests) and in vitro tests (total and specific IgE) (Table IV). Data of materials and infrastructures are detailed in Table V (available at www.jpeds.com). To estimate per visit cost derived of personnel fees, these costs were divided by the global number of visits to the outpatient clinic of patients seen during 2017. The total amount attributed to the patients of the study, including fees and building maintenance expenses, was proportionally calculated on the basis of total amount attributed to our allergy service outpatient clinic and their number of visits to the outpatient clinic during the study (Table V).

As staff remuneration in the Spanish National Health Service does not depend on medical procedures, it was assumed that the cost of each patient was the same (Table VI; available at www.jpeds.com). This datum was provided by the Bureau of Management of the University Hospital of Salamanca.

Direct nonhealthcare costs were calculated considering the number of patients' visits and kilometers from their residences to the allergy service outpatient clinic, estimating a cost of \$0.21 per kilometer. This is the amount paid by Spanish authorities to public officials and was considered as travel expenses.²¹ Usually, patients lived in the province of Salamanca (331 000 inhabitants). To attribute this cost to a single patient, the distance from the place of residence to the outpatient clinic was estimated. Patients living in the city of Salamanca, which is a small town of 144 000 inhabitants, were considered to have come on foot. It was considered that the remaining patients had come by car.

Indirect costs were based on loss of working hours (absenteeism). As pediatric patients do not work, we considered absenteeism of legal guardians who accompanied the children to clinic. We obtained this amount taking into account the hourly labor costs in the European Union (EU). The average hourly labor cost in 2018 was estimated at \$30.67 in the EU,²² when the legal guardian who attended the consultation with the child were employed by others. When legal guardians were unemployed, we considered the mean hourly minimum basic wages in Europe, which were estimated at \$4.90 (SD \$3.37).²³

Statistical Analyses

Data were analyzed using IBM SPSS Statistics v 25.0 (IBM Corp, Armonk, New York). A statistically significant result was considered when *P* value was < .05. Quantitative variables were described by means and qualitative variables in terms of relative frequencies. Nonparametric test (Mann-Whitney test) and parametric test (t test

Table IV. Total costs and percentages disaggregated by items and types of costs

Items	n	Cost (%)	Type of cost	Total cost (%)	Average cost (SD)
Skin prick, intradermal and patch tests	40	\$1053.62 (8.55)	Direct healthcare costs	\$5038.03 (40.88)	\$125.95 (\$37.10)
Total and specific IgE*	6	\$96.24 (0.78)			
Challenge tests	40	\$107.19 (0.87)	Direct nonhealthcare costs	\$901.87 (7.32)	\$22.55 (\$31.46)
Materials and infrastructure	40	\$259.33 (2.10)			
Health personnel fees	40	\$3521.65 (28.57)			
Travel expenses	40	\$901.87 (7.32)			
Loss of working hours	40	\$6384.35 (51.80)			
Total			Indirect healthcare costs	\$6384.35 (51.80)	\$159.61 (\$139.43)
				\$12 324.25 (100)	\$308.11 (\$184.35)

*The cost per unit of specific IgE to ampicillin or amoxicillin is \$ 7.39 and the cost per unit of total IgE is \$ 1.26.

independent samples) were used to compare quantitative variables means.

Results

A total of 40 children with suspected allergy to β -lactams were evaluated in our allergy service outpatient clinic between June 1, 2017 and May 31, 2018. All of the children completed the study. The mean age was 5.45 years (SD 4.22) and median age 4 years (0-13), and 45% were girls. Previous reactions were immediate in 8 children (20%), delayed in 29 (72.5%), and unknown in 3 (7.5%). Allergy to β -lactams was demonstrated in 3 children (7.5%). One of them had had urticarial, and the other 2 had experienced anaphylaxis previously.

None of the included children had positive results in skin prick tests, patch tests, or ImmunoCAP. Three patients definitively were diagnosed as allergic to β -lactams and had a positive intradermal test with amoxicillin. All patients underwent oral challenge tests. In those patients with negative intradermal tests, oral challenge tests were performed with the suspected drug. The 3 patients with positive intradermal tests with amoxicillin underwent oral challenge tests with cefuroxime, an alternative β -lactam; all had negative results. Furthermore, no patient required the study to be repeated, as they had all suffered the reaction within 6 months prior to the allergy assessment.

The median number of visits up to completion of the diagnosis was 3 visits. This was not statistically different between patients who had a diagnosis of β -lactam allergy than in patients who did not ($P = .762$). Also, the median number of visits between patients with suspected immediate reactions and delayed reactions was not statistically significantly different ($P = .723$).

Direct Healthcare Costs

Total attributed costs of personnel and of materials reached \$3780.98. Of the total costs, \$259.33 were the cost of materials and infrastructures (including maintenance, infrastructure, electricity, water, gas consumption, inventory material, laboratory equipment, kitchen, cleaning.), whereas \$3521.65 corresponded to healthcare personnel costs (personnel expenses, including payroll and insurances) (Table V and

Table VI). Costs of performing skin tests (40 patients), patch tests (8 patients), and controlled exposure tests (40 patients) reached \$1053.62. Overall, the costs of β -lactams used in challenge tests reached \$107.19; costs of total and specific IgE (6 patients) were \$96.24. Finally, the total direct healthcare costs reached \$5038.03, with an average cost per patient of \$125.95 (Table IV).

Direct Nonhealthcare Costs

Of the 40 children studied, 24 came to our outpatient clinic from different localities. As it was assumed that they came by car the cost per kilometer was applied. The average cost and the average number of kilometers of those who had traveled were \$37.58 (SD \$37.00) and 176.70 km (SD 155.19 km), respectively. Overall, direct nonhealthcare costs reached \$901.87 (Table IV). The travel expense data had a very asymmetrical distribution, with average travel expenses \$22.55 (SD \$31.46) strongly influenced by a few outliers.

Indirect Healthcare Costs

In Spain, there is no salary deduction for employees who go for medical consultations; so, the loss of income refers to the labor costs lost by employers. Thus, we measured indirect healthcare costs taking into account only the work absenteeism of legal guardians raising 24 of our 40 children (60%); the rest of the legal guardians were unemployed, but it is reasonable to consider that it generates a cost similar to the minimum hourly wage because they may need another person to do their housework while attending the consultation with their child. Total indirect costs reached \$6384.35 (Table IV). The average income loss was \$159.61.

Total Costs

In summary, the total costs of the study were \$12 324.25, with a mean a cost of \$308.11 (SD 184.35) (Table I). The minimum cost was \$116.44, and the maximum \$835.86 (Figure).

Comparing patients with allergies and patients without allergies, the average cost were \$343.87 (SD 163.08) and \$304.55 (SD 187.93), respectively ($P = .521$). The average cost of patients who reported immediate (\$304.90; SD 129.16) and delayed reactions (\$316.70; SD 205.70) were also not significantly different ($P = .825$). However, as

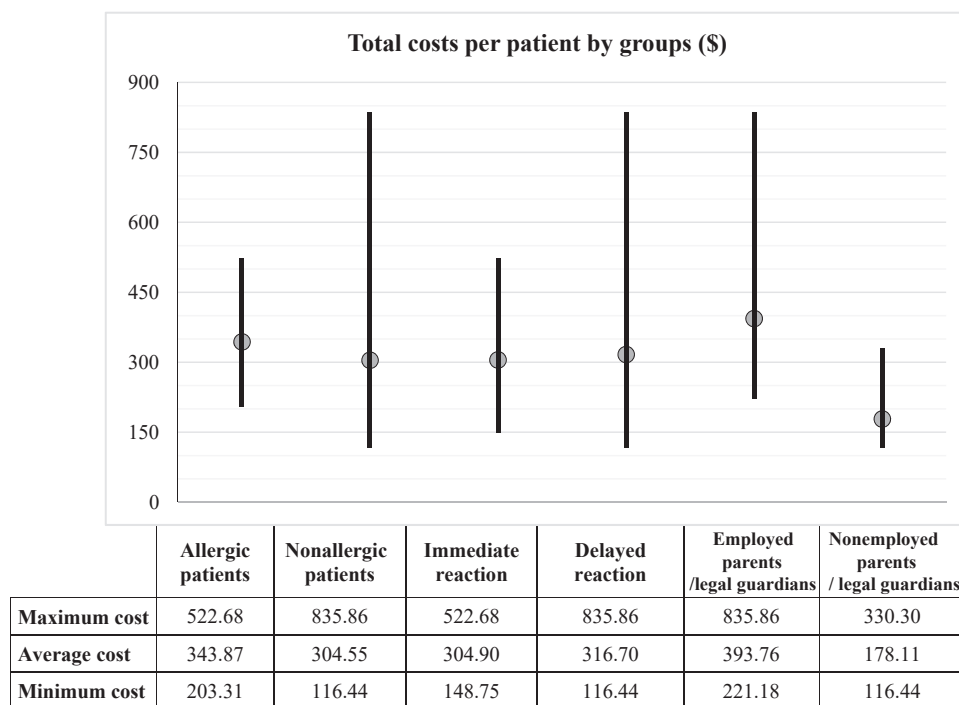


Figure. Total cost per patient (\$) according to patients allergic patients vs nonallergic patients ($P = .521$), immediate vs delayed reactions ($P = .825$), and employed vs nonemployed parents or legal guardians accompanying the child to consultation ($P < .001$).

expected, the total expenses in the case of children who were brought to the outpatient clinic by a legal guardian who worked for pay (\$393.76; SD 188.92) were significantly higher than that of those whose parents did not work (\$178.11; SD 64.12) ($P < .001$) (Figure).

Discussion

The main advantage of performing a study of β -lactam allergy is delabeling β -lactam allergy, especially in pediatric patients in which verifiable penicillin allergy is less than 10%.¹ However, it is also important to know the cost of carrying out this delabeling and whether it represents or not a considerable financial burden on the health system.

In our prospective study, the average cost per child reached \$308.11 (SD 184.35): direct healthcare costs were \$125.95 (SD 37.10), direct nonhealthcare costs \$22.55 (SD 31.46), and indirect healthcare costs \$159.61 (SD 139.43) (Table IV). The median number of visits until completion of the diagnosis was 3 visits. Therefore, most of the costs were due to direct healthcare costs and indirect healthcare costs. The former were mainly determined by the number of visits, and the latter by the loss of wages of the parents or legal guardians, as well as by the cost of the minimum hourly wage. In summary, both are influenced by the number of visits.

These facts may explain the fact that we have not found differences in costs between patients in relation to different aspects. In this way, costs were not significantly different in children in whom β -lactam allergy was excluded than in

patients with a final diagnosis of penicillin allergy. This is probably because all the patients, after skin tests, underwent a challenge test, either with the suspect drug or with an alternative drug. Thus, it was not expected that there would be a different number of visits between the 2 groups. Also, there were no differences in costs between children with immediate and delayed reactions; this could also be due to the fact that the median number of visits was not statistically different in patients with immediate or nonimmediate reactions.

In turn, the number of visits is also determined by the protocol used to study allergy to β -lactams. Recently, Abrams et al provided an approach to children who are mislabeled as β -lactam allergic, as well as offering salient examples of the importance of delabeling β -lactam allergy in the pediatric population.¹⁵ These authors propose a diagnostic algorithm to manage children with suspected amoxicillin allergy, which relies predominantly on oral drug provocation tests unless the child is considered as high risk. Nevertheless, Macy et al considered that only a few studies reported on safety, and no clear recommendations have been promoted until now.²⁴ They state that a number of allergists still consider performing systematic skins tests before challenge tests, mainly for fear of severe reactions. According to this observation, we have always performed skin tests before challenge tests in all children to avoid unsuspected risks. Furthermore, no patient required repeat testing because they all had the suspected reaction within 6 months before the allergy evaluation. Presumably, the total costs would have been higher if it had been necessary to repeat the tests because the number of visits would also have been higher.

In our study, the total costs of delabeling β -lactam allergy were in the range of others previously performed in adult patients. To our knowledge, there are only 2 prospective studies addressing the costs of β -lactam evaluation, both performed in adults, and virtually none have addressed these costs in pediatric populations. Thus, Blumenthal et al prospectively estimated the cost of penicillin allergy evaluation in 30 adult outpatients, obtaining a cost of \$220 for the base case that could rise up to \$540.⁷ In the base case, oral provocation tests were performed without previously performing skin tests, so the number of visits was lower than in the cases in which skin tests were performed and so were the costs. In addition, Sobrino et al prospectively evaluated 296 adult patients who consulted for β -lactams allergy, finding a mean cost of \$209.85 per patient.¹⁷ In this case, the authors followed the EAACI/ENDA protocol^{19,20} that included prior skin tests.

The cost of delabeling β -lactam allergy in children should be weighted taking into account the consequences of not using β -lactams, and the costs of the treatment of possible further reactions. Thus, Au et al estimated the lifetime antibiotic costs of patients labeled as allergic to penicillin prior to age 10 years compared with those who were not allergic to penicillin.¹⁶ They found that patients labeled as allergic to penicillin had a mean lifetime antibiotic cost of \$8171 per patient, compared with \$6278 for patients not allergic to penicillin. In another study, Sousa-Pinto et al identified 1718 hospitalizations corresponding to children labeled as allergic to penicillin.²⁵ Compared with patients without such a label, these children had longer hospital stays (mean 5 vs 4 days, $P = .03$) and a higher comorbidity index (mean 0.11 vs 0.09, $P < .001$). Hospitalization costs were also higher (\$2318.04 vs \$2012.47), although the difference was not significant. In addition, Macy et al found that patients labeled with penicillin allergy spent 9.9% more days (0.59 days; 95% CI 0.47-0.71) in the hospital than controls, with the consequent economic cost.⁸ In another study that included 252 inpatients with penicillin allergies reported on their respective medical records and were hospitalized for reason unrelated to penicillin allergy, it was determined that the evaluation and subsequent removal of this label prevented 504 inpatient days and 648 outpatient days on alternative antibiotics.²⁶ Also, a cross-sectional case-control study of inpatients noted a doubling of costs for antibiotics if patients had the label of penicillin allergy on their records.²⁷ In the US, an antimicrobial stewardship program in a tertiary care hospital noted that evaluation of penicillin allergy, with the removal of this label from 145 of 146 charts, resulted in an annual savings of \$82 000.²⁸

To estimate the costs of possible further reactions if our patients had not been studied, we have also estimated the costs generated by our patients prior to our study just for attending the emergency department and/or their primary care center as a consequence of the reaction presented. Taking local public prices into account,²⁹ the costs derived from attending the reactions for which they consulted the allergy service outpatient clinic were estimated at \$6600.43. This

Figure corresponds to 30 visits (mean 0.75; SD 0.71) to emergency departments and 39 visits (mean 0.98; SD 0.48) to primary care centers, with an average expenditure of \$165.01. Obviously, this amount was not included in the total average cost per patient in our study. All these data suggest that penicillin allergy delabeling can be cost saving and justifies that we should consider the possibility of delabeling children with suspected penicillin allergy.

We cannot forget that alternative treatments with non- β -lactam antibiotics have multiple and relevant clinical implications, such as higher incidences of *Clostridioides difficile*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections.⁸ Moreover, penicillin allergy labeling has been described to directly impact on the antimicrobial choice by leading to the use of less effective and broader spectrum antimicrobials that are associated with antimicrobial resistance.^{30,31} Indeed, Shaikh et al have demonstrated amoxicillin to be the most cost-effective antibiotic for treating otitis media in children.³²

Finally, our study is not without limitations. We have made estimates according to the overall number of patients and not by act. This is due to the fact that in the public Spanish National Health Service payment to employees is not dependent on medical procedures. In addition, it has to be taken into account that gross earnings at work are different among the different countries of the EU, which implies that the indirect costs are different in other countries. Spain ranked number 13 of the 28 countries of the EU both in hourly labor costs as in median gross hourly earnings.²³

In summary, in this prospective and comprehensive study, in which direct and indirect healthcare costs of evaluating penicillin allergy were considered in a systematic way in an outpatient clinic in Spain, a complete study reached \$308.11 (SD 184.35) per patient. We believe that this is an acceptable figure, particularly considering the consequences of labeling a patient as allergic to β -lactams. ■

We thank the nursing staff of the allergy service outpatient clinic for their collaboration. We also thank Mr Chris Richards and Professor María José Araujo for their assistance in revising the English language.

Submitted for publication Jan 11, 2020; last revision received Mar 29, 2020; accepted Apr 6, 2020.

Reprint requests: Francisco J. Muñoz-Bellido, MD, PhD, Allergy Service, University Hospital of Salamanca. Ps. San Vicente, 58-182. 37007-Salamanca, Spain. E-mail: fjmbellido@saludcastillayleon.es

Data Statement

Data sharing statement available at www.jpeds.com.

References

1. Roduit C, Kühne C. Drug allergy in children: more often suspected than real. *Ther Umsch* 2019;75:29-31.
2. Calamelli E, Caffarelli C, Franceschini F, Saretta F, Cardinale F, Bernardini R, et al. A practical management of children with antibiotic allergy. *Acta Biomed* 2019;90:11-9.

3. Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, du Toit G, Kidon M, Kuyucu S, et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: an EAACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:269-76.
4. Abrams EM, Wakeman A, Gerstner TV, Warrington RJ, Singer AG. Prevalence of β -lactam allergy; a retrospective chart review of drug allergy assessment in a predominantly pediatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:59.
5. Mill C, Primeau MN, Medoff E, Lejtenyi C, O'Keefe A, Netchiporouk E, et al. Assessing the diagnostic properties of a graded oral provocation challenge for the diagnosis of immediate and nonimmediate reactions to amoxicillin in children. *JAMA Pediatr* 2016;170:e160033.
6. Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A. Diagnosis of drug hypersensitivity in children and adolescents: discrepancies between physician-based assessment and results of testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:405-10.
7. Blumenthal KG, Li Y, Banerji A, Yun BJ, Long AA, Walensky RP. The cost of penicillin allergy evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1019-27.
8. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:790-6.
9. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:51-77.
10. Picard M, Bégin P, Bouchard H, Cloutier J, Lacombe-Barrios J, Paradis J, et al. Treatment of patients with a history of penicillin allergy in a large tertiary-care academic hospital. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:252-7.
11. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy* 2003;33:501-6.
12. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of β -lactam allergies. *Arch Fam Med* 2000;9:722-6.
13. McDanel J, Perencevich E, Diekema D, Herwaldt LA, Smith TC, Chrischilles EA, et al. Comparative effectiveness of β -lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis* 2015;61:361-7.
14. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008;47:735-43.
15. Abrams EM, Atkinson AR, Wong T, Ben-Shoshan M. The importance of delabeling β -lactam allergy in children. *J Pediatr* 2019;204:291-7.
16. Au L, Siu AM, Yamamoto LG. Cost and risk analysis of lifelong penicillin allergy. *Clin Pediatr (Phila)* 2019;58:1309-14.
17. Sobrino Garcia M, Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, Macías E, Gracia-Bara MT, Laffond E, et al. A comprehensive prospective study of costs associated to the evaluation of β -lactam allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0457> (in press).
18. Sobrino Garcia M, Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, Macías E, Gracia-Bara MT, Laffond E, et al. A prospective study of costs associated to the evaluation of nonsteroidal anti-inflammatory hypersensitivity reactions. *Allergy* 2020;75:1495-7.
19. Torres MJ, Blanca M, Fernández J, Romano A, de Weck A, Aberer W, et al. For ENDA, the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to β -lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
20. Moreno E, Laffond E, Muñoz-Bellido F, Gracia MT, Macías E, Moreno A, et al. Performance in real life of the European Network on Drug Allergy algorithm in immediate reactions to β -lactam antibiotics. *Allergy* 2016;71:1787-90.
21. Royal Decree 462/2002, of May 24, on compensation for service reasons. Madrid: State Agency of the Official Bulletin of the Spanish State; 2002. <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2002-10337>. Accessed January 15, 2019.
22. Wages and labour costs. Eurostat Statistics Explained. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Wages_and_labour_costs. Accessed May 14, 2020.
23. Monthly minimum wages - bi-annual data. Eurostat. https://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=earn_mw_cur&lang=en. Accessed May 14, 2020.
24. Macy E, Ensina LF. Is skin testing required prior to drug challenges? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;7:412-7.
25. Sousa-Pinto B, Araújo L, Freitas A, Delgado L. Hospitalizations in children with a penicillin allergy label: an assessment of healthcare impact. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;176:234-8.
26. Chen JR, Tarver SA, Alvarez KS, Tran T, Khan DA. A proactive approach to penicillin allergy testing in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol* 2017;5:686-93.
27. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98:357-62.
28. Rimawi RH, Cook PP, Gooch M, Kabchi B, Ashraf MS, Rimawi BH, et al. The impact of penicillin skin testing on clinical practice and antibiotic stewardship. *J Hosp Med* 2013;8:341-5.
29. Decree 83/2013, of Dec 26, Decree that updates the public prices of the Community of Castilla y León. Valladolid: State Agency of the Official Bulletin of the Castilla y León Community; 2013. <http://bocyl.jcyl.es/boletines/2013/12/30/pdf/BOCYL-D-30122013-5.pdf>. Accessed May 14, 2020.
30. Torres MJ, Moreno E, Fernández-Santamaría R, Doña I, Fernández TD. Diagnostic approximation to delabeling β -lactam allergic patients. *Curr Treatment Options Allergy* 2019;6:56-70.
31. Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CR, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy* 2020;75:273-88.
32. Shaikh N, Dando EES, Dunleavy ML, Curran DL, Martin JM, Hoberman A, et al. A cost-utility analysis of 5 strategies for the management of acute otitis media in children. *J Pediatr* 2017;189:54-60.

Table I. Reagents and concentrations used for skin prick tests, intradermal tests, and patch tests

Reagents	Concentration
Bencilpenicilloyl Octa-L-Lysine (BP-OL)	0.04 mg/mL
Sodium Benzylpenicilloate (DM)	0.50 mg/mL
Benzylpenicillin	10 000 IU/mL
Amoxicillin	20 mg/mL
Amoxicillin + clavulanic acid	20 mg/mL + 2 mg/mL
Cefuroxime	2 mg/mL
Meropenem	1 mg/mL
Clavulanic acid	1 mg/mL

Table II. Variables and data collected in the structured questionnaire

1. Sex	26. Assessment of visits to an emergency department
2. Age	27. Assessment of visits to a health center
3. First-degree family history of drug allergy	28. Treatment with antihistamines
4. First-degree family history of atopy	29. Treatment with corticosteroids
5. Personal history of atopy	30. Treatment with epinephrine
6. Personal history of drug allergy	31. Hospital admissions because of suspected drug allergy
7. Personal history of chronic disease	32. Number of days of hospitalization
8. Personal history of other diseases	33. Previous tolerance of the drug involved
9. Number of drugs regularly consumed	34. Consultations from the drug induced allergic episode
10. Drugs regularly consumed	35. Previous treatments
11. Treatment with β -blockers	36. Number of visits to the physician in the allergy service outpatient clinic
12. Treatment with ACE inhibitors	37. Number of visits to Nurse in the allergy service outpatient clinic
13. Treatment with other drugs	38. Consultation in the allergy service outpatient clinic
14. Clinical service that sent the patient	39. Treatments in the allergy service outpatient clinic
15. Reason for consultation	40. Skin prick test with aeroallergens
16. Indication for drug administration	41. Skin prick test with the involved drugs
17. Number of drugs involved in the reaction	42. Intradermal skin test with the involved drugs
18. Drugs involved in the reaction	43. Patch testing with the involved drugs
19. Route of administration	44. Total IgE
20. Number of doses administered	45. Specific IgE
21. Latency period until the onset of symptoms	46. Controlled exposure tests
22. Clinic reaction	47. Result of controlled exposure tests
23. Duration of symptoms	48. Leaving the study
24. Number of episodes	49. Do child caregivers work for hire?
25. Number of visits to an emergency department	50. Hours of work lost for allergy diagnostic procedures

ACE, angiotensin-converting enzyme.

Table III. Raw data of the study medication consumption costs provided by the hospital pharmacy service

Active principles	Costs (\$)
Amoxicillin	26.68
Benzympenicillin	47.34
Amoxicillin/ clavulanic acid	11.61
Cefuroxime	9.30
Total:	94.93

Table V. Data of materials and infrastructures

Materials	Total amount in 2017 (\$)
Repairs, maintenance, and supplies	2569.46
Ordinary office supplies including photocopying and printing materials	1049.39
Laboratory material and chemical products	30 747.89
General sanitary and generic healing material	20 665.81
Electrical and communication equipment	155.21
Other (clothing, kitchen/kitchen utensils, and cleaning)	752.93
Total costs	55 940.69

Table VI. Material and infrastructure and payroll of the personnel proportionally to the number of patient visits

Type of cost	Allergy service outpatient clinic		Patients of the study	
	Total cost (\$) (y)	Visits (n)	Visits (n)	Total cost (\$) (x)
Material and infrastructure*	55 940.69	25 239	117	259.33
Payroll of the allergy service personnel (Payroll + insurance)	759 684.06 (606 606.23 + 153 077.83)			3521.65
Total				3780.98

The formula for attributing the total consumption and personnel costs to the patients of the study was

$$x = \frac{y}{N} * n$$

Where x : costs attributed to the patients of the study; y : total costs attributed to all patients attended in the allergy service outpatient clinic; N : number of visits of all patients who were attended in the allergy service outpatient clinic; and n : number of visits of the patients of the study.

*More detailed in **Table V**; available at www.jpeds.com.

12. ANEXO III: RESUMEN DE LAS PUBLICACIONES

12.1. A comprehensive prospective study of costs associated to the evaluation of beta-lactam allergy

12.1.1. Objetivos de la investigación

Un diagnóstico no verificado de alergia a la penicilina o a los betalactámicos conlleva que los pacientes reciban antibióticos de amplio espectro, que pueden ser más tóxicos, menos efectivos, y/o de mayor coste.

El objetivo fue evaluar los costes reales de un estudio de alergia a los betalactámicos.

12.1.2. Metodología utilizada

Se diseñó un estudio observacional prospectivo en condiciones de práctica clínica habitual en el que se evaluaron todos los pacientes adultos que consultaron por sospecha de alergia a betalactámicos durante un año. Los costes directos e indirectos se recogieron sistemáticamente. Los costes directos sanitarios se calcularon teniendo en cuenta el número de visitas y todas las pruebas diagnósticas realizadas; en los costes directos no sanitarios se consideraron el número de visitas y los kilómetros desde el domicilio hasta el Servicio de Alergología; en los costes indirectos se evaluó el absentismo.

12.1.3. Resultados alcanzados

Se evaluaron 296 pacientes remitidos desde el 1 de junio de 2017 hasta el 31 de mayo de 2018. Los costes directos totales sanitarios fueron 28.176,70 € coste medio \pm D E, $95,19 \pm 37,20$ € Los costes directos no sanitarios alcanzaron, 6.551,73: coste medio $22,13 \pm 40,44$ € Los costes indirectos fueron 20.769,20 € coste medio $70,17 \pm 127,40$ € En resumen, la cantidad total fue de 55.497,63 € lo que supone un coste medio de $187,49 \pm 148,14$ €

12.1.4. Conclusiones finales

Considerando todos los costes posibles, la evaluación de la alergia a betalactámicos no es cara y puede ahorrar coste futuros debido a una utilización innecesaria de antibióticos más caros y menos efectivos.

12.2. A prospective study of costs associated with the evaluation of beta-lactam allergy in children

12.2.1. Objetivos de la investigación

Alrededor del 10 % de los padres afirman que sus hijos son alérgicos a medicamentos, particularmente a los antibióticos betalactámicos. Sin embargo, sólo una pequeña proporción de todas las reacciones alérgicas descritas son

verdaderas reacciones alérgicas a medicamentos. Se desconocen los costes reales de la evaluación de la alergia a la penicilina en niños. Nuestro objetivo fue evaluar prospectivamente los costes reales de la evaluación de la alergia a los betalactámicos.

12.2.2. Metodología utilizada

Realizamos un estudio observacional prospectivo en vida real diseñado para evaluar a todos los pacientes pediátricos que consultaron durante un año por sospecha de alergia a betalactámicos. Los costes directos e indirectos se registraron sistemáticamente. Los costes directos sanitarios se calcularon teniendo en cuenta el número de visitas y todas las pruebas complementarias y de diagnóstico realizadas; los costes directos no sanitarios se calcularon considerando la cantidad de visitas y los kilómetros desde sus hogares hasta el Servicio de Alergología; los costes indirectos se evaluaron considerando el absentismo.

12.2.3. Resultados alcanzados

Se evaluaron un total de 40 pacientes que acudieron a nuestro Servicio por sospecha de alergia a los betalactámicos entre el 1 de junio de 2017 y el 31 de mayo de 2018.

Los costes totales directos sanitarios fueron de 4.501,11 € con un coste medio \pm DE por paciente de $112,53 \pm 33,14$ €. Los costes directos no sanitarios alcanzaron los 805,75 €, siendo de $20,14 \pm 28,11$ € por paciente. Los costes indirectos fueron de 5.703,95 €, siendo de $142,60 \pm 124,57$ € por paciente. En resumen, el coste total fue de 11.010,81 €, lo que significa un coste de $275,27 \pm 164,70$ € por paciente.

12.2.4. Conclusiones finales

La evaluación electiva de la alergia a los betalactámicos no es costosa y podría ahorrar gastos futuros debido al uso innecesario de antibióticos alternativos que generalmente son más costosos, menos efectivos y están asociados con una mayor proporción de efectos secundarios.

12.3. A prospective study of costs associated to the evaluation of non-steroidal anti-inflammatory hypersensitivity reactions

12.3.1. Objetivos de la investigación

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son una de las causas más frecuentes de reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos, que afectan al 1- 3 % de la población general, además frecuentemente existe un sobrediagnóstico

de hipersensibilidad a estos medicamentos. La importancia de su evaluación reside en la necesidad de su utilización como terapia analgésica/antiinflamatoria o antiagregante.

12.3.2. Metodología utilizada

Presentamos un estudio observacional prospectivo de un año de duración diseñado para evaluar el coste de los pacientes adultos que consultaron por antecedente de reacciones a los AINE.

Los costes directos e indirectos se registraron de manera sistemática y estructurada.

Calculamos los costes directos sanitarios teniendo en cuenta el número de visitas y las pruebas de diagnóstico realizadas de acuerdo con un protocolo establecido; para los costes directos no sanitarios, se consideraron el número de visitas y la distancia desde los lugares de residencia al hospital; para los costes indirectos, se evaluó el absentismo laboral.

12.3.3. Resultados alcanzados

Un total de 233 pacientes con sospecha de hipersensibilidad a los AINE fueron evaluados en nuestro Servicio durante un año, con 43 pacientes con un diagnóstico final de hipersensibilidad a los AINE. Los costes directos sanitarios alcanzaron 24.434,78 € con un coste medio por paciente de $104,87 \pm 54,20$ €. Los

costes directos no sanitarios alcanzaron 4.326,87 € con un coste medio de 18,57 ± 38,40 €. Los costes indirectos fueron 14.412,40 €, con un coste medio de 70,17 ± 127,40 €. En resumen, el coste total fue de 43.174,05 €, con un coste medio de 185,30 ± 146,77 € por paciente.

12.3.4. Conclusiones finales

Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio prospectivo que evalúa los costes relacionados con el diagnóstico de hipersensibilidad a los AINE. Con un coste medio de 185,30 ± 146,77 € por paciente, queremos enfatizar la ventaja de evaluar a pacientes con sospecha de hipersensibilidad a los AINE. Desetiquetar a los pacientes evitará el uso innecesario de medicamentos alternativos, asociados a mayores costes de atención médica.

**13. ANEXO IV: APÉNDICE CON LOS
ÍNDICES DE CALIDAD DE LAS
PUBLICACIONES APORTADAS**

The Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology

Tipo de publicación: *Original article*

Datos bibliométricos:

- Factor de impacto: 3,802
- Clasificación: Alergología Q2 (12/27); Inmunología Q2 (63/158)

The Journal of Pediatrics

Tipo de publicación: *Original article*

Datos bibliométricos de la revista:

- Factor de impacto: 3,739
- Clasificación: Pediatría Q1 (9/123)

Allergy

Tipo de publicación: *Letter to the editor* (peer reviewed)

Datos bibliométricos de la revista:

- Factor de impacto: 6,771
- Clasificación: Alergología Q1 (4/27); Inmunología Q1 (25/158)