

## Alergia a toxoide tetánico: estudio de 14 casos

**Objetivo.** Analizar las manifestaciones clínicas, las enfermedades alérgicas concomitantes y las concentraciones de anticuerpos IgE e IgG específicos en los casos diagnosticados de alergia al toxoide tetánico, en una consulta de alergia durante un período de 15 años (1990-2005).

**Diseño.** Estudio descriptivo.

**Emplazamiento.** Servicio de alergia. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

**Participantes.** Se ha estudiado de forma consecutiva a 14 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 60 años, que fueron remitidos para estudio por haber presentado síntomas alérgicos tras la administración previa de toxoide tetánico y precisar revacunación. Todos los pacientes han seguido control en régimen ambulatorio en nuestro servicio. En todos ellos se confirmó hipersensibilidad mediada por anticuerpos IgE frente al toxoide tetánico y se

descartó hipersensibilidad a otros componentes de la vacuna mediante pruebas cutáneas y epicutáneas con timerosal y fosfato de aluminio.

**Mediciones principales.** Se han analizado retrospectivamente las historias clínicas, las características clínicas y biológicas de la reacción, y las enfermedades alérgicas asociadas. Se realizaron pruebas cutáneas con toxoide tetánico (*prick* puro e intradermorreacciones al 1/100). Se determinaron las concentraciones séricas de IgE total y específica frente a toxoide tetánico mediante ELISA (UNICAP®, Pharmacia, Suecia), así como las concentraciones de anticuerpos IgG frente a toxoide tetánico (ELISA).

**Resultados.** Los principales datos analíticos y biológicos de los pacientes se recogen en la tabla 1. La edad media  $\pm$  desviación estandar de presentación de la primera reacción adversa fue 39,2  $\pm$  12,6 años. La media de la IgE sérica total fue de 147  $\pm$  12,1 kU/l; la media de IgE específica frente al toxoide tetánico, de 4,2  $\pm$  5 kU/l, y la media de IgG, 3,9  $\pm$  1,9 U/ml. La prueba cutánea fue positiva en 8 pacientes con respuesta inmediata y en 2 de ellos con reacción tardía.

La reacción adversa más frecuente fue una reacción local exagerada (57,1%), definida como la aparición de edema y rubefacción posvacunal que afectaba a las 2 articulaciones adyacentes al lugar de inyección. Un 28,6% presentó fiebre y urticaria. En el 21,4% de los casos apareció angioedema. Ningún paciente había presentado cuadros anafilácticos graves, con compromiso respiratorio o cardiovascular. Todos los pacientes presentaron titulaciones de anticuerpos IgG en un rango protector<sup>1</sup>.

**Discusión y conclusiones.** Las reacciones adversas al toxoide tetánico abarcan desde el enrojecimiento y el edema limitados al lugar de administración hasta fiebre, cuadros de urticaria generalizada e incluso se han descrito casos de reacciones anafilácticas graves<sup>2</sup>. El toxoide tetánico se administra a menudo como tratamiento profiláctico de la infección tetánica y contiene, además del toxoide tetánico, otros agentes que pueden ser potencialmente antigénicos, como el tiomersal y el fosfato de aluminio<sup>2</sup>. Aunque esta vacuna se ha utilizado ampliamente, las reacciones de hipersensibilidad inmediatas son excepcionales y la incidencia de reacciones anafilácticas a la

**Palabras clave:** Alergia. Toxoide tetánico. Vacuna.

**TABLA 1. Características clínico-analíticas de los pacientes**

| Paciente  | 1                  | 2        | 3                              | 4         | 5                    | 6                   | 7         | 8                                  | 9         | 10        | 11                 | 12             | 13    | 14                   |
|---|--------------------|----------|--------------------------------|-----------|----------------------|---------------------|-----------|------------------------------------|-----------|-----------|--------------------|----------------|-------|----------------------|
| Sexo  | Mujer              | Mujer    | Mujer                          | Mujer     | Mujer                | Varón               | Mujer     | Mujer                              | Mujer     | Varón     | Varón              | Mujer          | Mujer | Varón                |
| Edad (años)   | 36                 | 41       | 33                             | 48        | 30                   | 23                  | 60        | 28                                 | 60        | 36        | 42                 | 48             | 46    | 18                   |
| Clínica   |                    |          |                                |           |                      |                     |           |                                    |           |           |                    |                |       |                      |
| Reacción local exagerada                            | Sí                 | No       | Sí                             | Sí        | Sí                   | No                  | No        | Sí                                 | No        | No        | Sí                 | Sí             | Sí    | No                   |
| Fiebre  | 40 °C              | No       | No                             | 38,5 °C   | No                   | No                  | No        | No                                 | No        | 38 °C     | No                 | 38,5 °C        | No    | No                   |
| Angioedema  | No                 | Sí       | No                             | No        | No                   | Sí                  | No        | No                                 | No        | No        | No                 | No             | No    | Sí                   |
| Urticaria   | No                 | Sí       | No                             | No        | No                   | No                  | Sí        | No                                 | Sí        | No        | No                 | No             | No    | Sí                   |
| Profesión de riesgo                                 | No                 | No       | No                             | No        | No                   | Sí                  | No        | No                                 | No        | Sí        | Sí                 | No             | Sí    | Sí                   |
| Pruebas cutáneas                                    | +                  | +        | -                              | +         | +                    | +                   | +         | -                                  | -         | +         | +                  | +              | +     | +                    |
|   |                    |          |                                | (tardía)  |                      |                     |           |                                    |           |           |                    | (tardía)       |       |                      |
| IgG (U/ml)  | 5                  |          | 2                              |           | > 5                  |                     | 0,3       | > 5                                | 5         | 5         | > 5                | > 5            | 0,75  | 5                    |
| IgE (kU/l)  | 216                | 10,8     | 160                            | 123       | 158                  | 3,1                 | 81,3      | 247                                | 9,8       | 16,9      | 412                | 2,01           | 64,1  | 252                  |
| IgE específica (kU/l)                               | 17,7               | 2,5      | 6,1                            | 5,89      | 2,59                 |                     | 2,48      | 1,03                               | 0,41      | < 0,35    | 10,3               | < 0,35         | 0,7   | 4,59                 |
| Enfermedad asociada                                 | Alergia a insectos | DAC, RAM | DAC, RAM, alergia respiratoria | DAC       | Alergia respiratoria | Alergia a alimentos | RAM, asma | Alergia respiratoria y a alimentos | RAM       | No        | Alergia a insectos | Alergia ocular | DAC   | Alergia respiratoria |
| Revacunación frecuente                              | Sí                 | Sí       | Sí                             | Sí        | Sí                   | Sí                  | Sí        | Sí                                 | Sí        | Sí        | Sí                 | Sí             | -     | Sí                   |
| Tiempo desde la dosis previa a la reacción alérgica | 6 años             | 3 años   | NR                             | > 10 años | > 10 años            | > 10 años           | > 10 años | > 10 años                          | > 10 años | > 10 años | > 10 años          | > 10 años      | NR    | > 10 años            |

DAC: dermatitis alérgica por contacto; RAM: reacción adversa a medicamentos; NC: no consta; NR: no recuerda.

inmunización se ha establecido en torno al 0,001%<sup>3</sup>. Estas reacciones se deben al desarrollo de anticuerpos IgE específicos, cuya presencia puede evidenciarse por medio de tests cutáneos o estudios serológicos<sup>3</sup>.

Sobre los efectos a largo plazo de la vacunación antitetánica, se ha observado que a los 10 años de la última dosis de la vacuna, el 71-87% de los que recibieron 3 dosis estarían protegidos<sup>4</sup> con valores protectores (> 0,01 U/ml) de IgG específica frente al toxoide tetánico.

En los casos que se han estudiado, las concentraciones de IgG específica se encontraban por encima del valor protector. Por ello se consideró innecesario revacunar a los pacientes, evitándose así los riesgos que implicaría la readministración del toxoide. En cualquier caso, los pacientes alérgicos a toxoide tetánico que hubiesen mostrado concentraciones no protectoras de anticuerpos podrían haber recibido un protocolo de desensibilización<sup>5</sup>.

Es importante también señalar que se pueden detectar anticuerpos IgE específicos hasta en la mitad de los individuos inmunizados; sin embargo, este hallazgo no se correlaciona con el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad<sup>6</sup>. Se considera de especial interés detectar a los pacientes con historia de reacciones alérgicas frente al toxoide tetánico y con una profesión de riesgo para contraer la infección tetánica (veterinarios, carniceros, jardineros, personal sanitario, etc.), puesto que en ellos sería necesaria con más frecuencia una revacunación. Proponemos realizar en estos casos un estudio alérgico orientado hacia la detección de anticuerpos IgE específicos frente al propio toxoide, así como a los excipientes que puedan incluirse en la vacuna y la determinación de anticuerpos IgG frente al toxoide tetánico.

**Javier Reyes Balaguer y Dolores Hernández Fernández de Rojas**

Servicio de Alergia. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

2. Eseverri JL, Raneas S, Marin A. Adverse reactions to vaccines. *Allergol Immunopathol.* 2003;31:125-38.
3. Mayorga C, Torres MJ, Carzo JL, Álvarez J, García JA, Rodríguez CA, et al. Immediate allergy to tetanus vaccine: determination of immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to allergenic proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90:238-43.
4. Palomo Cobos L. Efectividad de la vacunación antitetánica a los 10 años de la última dosis en una población adulta. *Aten Primaria.* 1994;4:707-10.
5. Uriel AJ, Boyter AC, MacConnachie AM, Nathwani D. Immunisation against tetanus, in a hypersensitive individual, using a graded dosing regimen. *J Infect.* 1995;30:83-4.
6. Bellioni Businco B, Paganelli R, Bruno G, et al. Allergy to tetanus toxoid vaccine. *Allergy.* 2001;56:701-2.

## Sobrecarga del cuidador principal del paciente dependiente en atención primaria

**Introducción.** La población actual evoluciona hacia su envejecimiento progresivo, con un aumento del número de pacientes ancianos dependientes (PAD) que permanecen mayoritariamente en sus domicilios y reciben cuidados de su familia a través de la figura del cuidador principal (CP), que asume el hecho de cuidar con todas sus consecuencias<sup>1</sup>.

**Objetivo.** Determinar qué variables se relacionan con la sobrecarga del cuidador (SC).

**Diseño.** Estudio observacional transversal. **Emplazamiento.** Municipio de Vilaboia (Pontevedra) con una población en 2004 de 5.853 habitantes, de los cuales 834 (14,3%) eran  $\geq 70$  años, 758 con historia clínica abierta en el centro de salud.

**Participantes.** Para definir a los PAD utilizamos la versión numérica del índice de

Katz para actividades básicas de la vida diaria<sup>2</sup>, definiendo como dependiente al paciente con una puntuación  $\geq 2$ . Para la carga del cuidador utilizamos la escala de sobrecarga del cuidador de Zarit validada en nuestro medio<sup>3</sup>, definiendo como CP a la persona que se dedica a ayudar en las necesidades básicas e instrumentales de la vida diaria del paciente dependiente la mayor parte del tiempo. Se establecen los diferentes grados de SC en función de la puntuación obtenida en la escala de Zarit: no SC ( $\leq 46$ ), SC ligera (47-55) y SC intensa ( $\geq 56$ )<sup>3</sup>.

Son criterios de exclusión la inexistencia de un CP definido, la presencia de más de un CP, el cuidador de más de un paciente dependiente, la duración de los cuidados inferior a 3 meses, la presencia de algún acontecimiento vital estresante en el último mes (ingresos hospitalarios, fallecimiento o ingreso hospitalario de algún conviviente) y la negativa a participar. Quedaron excluidos 18 casos y fallecieron 3 pacientes durante el período de recogida de datos, obteniendo finalmente a una población de 63 parejas CP-PAD.

**Resultados.** En el análisis multivariable se obtienen como variables asociadas independientes la comorbilidad en el CP y la edad, el tratamiento ansiolítico y el uso de pañales en el PAD (tabla 1). El resto de las variables estudiadas no se asocian estadísticamente con la SC.

**Discusión.** Dada la multidimensionalidad del concepto de carga, hemos decidido no incluir en el estudio a cuidadores de más de un PAD, por lo difícil que sería evaluar la sobrecarga para cada uno de los pacientes. También excluimos a los PAD con más de un CP porque éstos tendrían repartidas las tareas, pero también la carga. Los casos son similares a los que nos encontramos habitualmente en atención primaria, con pluriopatología y muchas veces sin una causa única de dependencia.

Es frecuente encontrar diferentes grados de SC del CP que cuida de un paciente con demencia. En nuestro caso, si bien tiene una puntuación media superior al PAD sin demencia, no se mantiene en el análisis de regresión, obteniéndose *odds ratio* tanto brutas como ajustadas no significativas. También encontramos asociación con la variable «uso de pañales de incontinencia». Algunos estudios previos la relacionan con

1. Gergen PJ, Mc Quillan GM, Kiely M, Ezzati-Rice TM, Sutter RW, Virella G. A population-based serologic survey of immunity to Tetanus in the United States. *N Engl J Med.* 1995;332:761-6.

**Palabras clave:** Cuidador. Sobrecarga. Escala de Zarit.

**TABLA 1. Resultados del análisis de regresión entre las variables estudiadas y la sobrecarga del cuidador**

| Variable                | OR (IC del 95%)   | p     | OR ajustada (IC del 95%)       | p     |
|-------------------------|-------------------|-------|--------------------------------|-------|
| <b>Cuidador</b>         |                   |       |                                |       |
| Comorbilidad            | 2,97 (1,01-8,79)  | 0,049 |                                |       |
| Cuidador previo         | 0,62 (0,21-1,74)  | NS    | 0,67 <sup>a</sup> (0,22-2,01)  | NS    |
| Ayuda                   | 1,37 (0,40-4,11)  | NS    | 1,13 <sup>a</sup> (0,36-3,57)  | NS    |
| <b>Paciente</b>         |                   |       |                                |       |
| Edad                    | 0,92 (0,84-1,01)  | NS    | 0,86 <sup>b</sup> (0,76-0,97)  | 0,011 |
| Uso de pañales          | 3,33 (1,08-10,32) | 0,037 | 7,79 <sup>b</sup> (1,80-33,66) | 0,006 |
| Tratamiento ansiolítico | 0,34 (0,09-1,28)  | NS    | 0,21 <sup>b</sup> (0,05-0,97)  | 0,045 |
| Demencia                | 1,87 (0,61-5,79)  | NS    | 1,62 <sup>b</sup> (0,44-5,95)  | NS    |
| Ictus                   | 0,89 (0,27-2,86)  | NS    | 0,51 <sup>b</sup> (0,12-2,15)  | NS    |
| Poliartrosis            | 1,11 (0,37-3,36)  | NS    | 1,33 <sup>b</sup> (0,36-4,89)  | NS    |
| Cáncer                  | 2,24 (0,43-11,62) | NS    | 2,25 <sup>b</sup> (0,33-15,23) | NS    |

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo.

<sup>a</sup>Odds ratio ajustadas por comorbilidad.

<sup>b</sup>Odds ratio ajustadas por edad, uso de pañales y tratamiento ansiolítico.

la SC, aunque no en una población como la descrita en el presente estudio con diferentes causas de dependencia<sup>4</sup>.

El tratamiento con ansiolíticos del PAD tiene un efecto protector para la SC en nuestro estudio. Es conocido que las alteraciones de conducta son uno de los motivos de institucionalización precoz y la queja más frecuente entre los cuidadores de pacientes con demencia. También hay estudios que relacionan la SC del CP con la presencia de sintomatología depresiva en el PAD tras un ictus<sup>5</sup>. En este sentido, cabe pensar que en una población dependiente tan heterogénea como la nuestra el tratamiento ansiolítico disminuye la carga del CP.

Otro factor protector que encontramos es la edad del PAD. Cuanto mayor es el paciente, menor es la SC que provoca en su cuidador. Yaffe et al encuentran mayor grado de institucionalización en pacientes con demencia < 65 años<sup>6</sup>. Es probable que el cuidador asuma con menos esfuerzo los efectos del paso del tiempo como forma de dependencia en su familiar.

Debemos ser cautelosos a la hora de extrapolar los resultados a otras poblaciones. En nuestro estudio, la población es rural y envejecida, con unos criterios de inclusión bastante estrictos, lo que evita sesgos pero disminuye su validez externa. Se trata de un estudio transversal que, por tanto, no

permite analizar asociaciones causales, y de una población pequeña. Por otro lado, la población es muy heterogénea, como nos la encontramos en sus domicilios, y trabajamos no con una muestra sino con toda la población que cumple los criterios de inclusión.

En conclusión, el cuidador con mayor SC tiene morbilidad asociada y cuida a un PAD que precisa pañales de incontinencia, en una población rural y en el ámbito de la atención primaria. Son factores protectores la edad del paciente y el tratamiento ansiolítico. Éstas serían las características que definen al CP sobre el que deberíamos actuar precozmente, al menos ofreciendo toda nuestra colaboración.

### Agradecimientos

Al Dr. Carlos Rodríguez Pascual, geriatra del Hospital Meixoeiro de Vigo, por su colaboración en el diseño del estudio y su lectura crítica.

Antonio Ángel Regueiro Martínez<sup>a</sup>,  
M. Carmen Ferreiro Cruz<sup>a</sup>,  
Sonia M. Gómara Villabona<sup>a</sup>  
y Alberto Pérez-Vázquez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Medicina de Familia. Centro de Salud Vilaboa. Pontevedra. España. <sup>b</sup>Medicina de Familia. Centro de Salud A Lama. Pontevedra. España.

- Schulz R, Beach SR. Caregiving as a risk factor for mortality. The caregiver health effects study. JAMA. 1999;282:2215-9.
- Katz S, Akpon CA. A measure of primary sociobiological functions. Int J Health Serv. 1976;6:493-507.
- Martín M, Salvadó I, Nadal S, Miji LC, Rico JM, Lanz P, et al. Adaptación para nuestro medio de la Escala de Sobrecarga del Cuidador (Caregiver Burden Interview) de Zarit. Rev Gerontol. 1996; 6:338-46.
- Ouslander JG, Zarit SH, Orr NK, Muir SA. Incontinence among elderly community-dwelling dementia patients. Characteristics, management, and impact on caregivers. J Am Geriatr Soc. 1990; 38:440-5.
- Carod-Artal FJ, Egido-Navarro JA, González-Gutiérrez JL, Varela E. Percepción de la sobrecarga a largo plazo en cuidadores de supervivientes de un ictus. Rev Neurol. 1999;28:1130-8.
- Yaffe K, Fox P, Newcomer R, Sands L, Lindquist K, Dane K, et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with demencia. JAMA. 2002;287:290-7.

## Bisfosfonatos orales y alteraciones musculares esqueléticas

Datos iniciales que fueron presentados como póster en las VI Jornadas de Farmacovigilancia del Sistema Español de Farmacovigilancia. Madrid, 30 y 31 de marzo de 2006.

**Objetivo.** Las recientes notificaciones de osteonecrosis con bisfosfonatos parenterales han dado lugar a la aplicación de medidas reguladoras en materia de seguridad de medicamentos<sup>1</sup>. En este contexto, alteraciones musculares esqueléticas menos graves pueden pasar inadvertidas ya que, además, pueden imitar síntomas asociados con la enfermedad de base<sup>2</sup>. El objetivo de este estudio es caracterizar los episodios de al-

**Palabras clave:** Bisfosfonatos.

Alendronato. Risedronato. Artralgias. Mialgias. Artritis.

**TABLA 1. Episodios de artritis asociados con bifosfonatos orales**

| Fármaco (dosis)            | Reacción   | PI          | PR          | Desenlace    |
|----------------------------|--|-------------|-------------|--------------|
| Alendronato (70 mg/semana) | Brote artritis en paciente con artrosis  | 1 día       | Desconocido | Desconocido  |
| Alendronato (10 mg/día)    | Artritis y cristales en orina compatible con pseudogota                            | Desconocido | Desconocido | En evolución |
| Alendronato (70 mg/semana) | Artritis en manos, codos y tobillos  | 8 días      | 6 días      | Recuperado   |
| Risedronato (35 mg/semana) | Artritis   | < 1 día     | 10 días     | Recuperado   |
| Risedronato (5 mg/día)     | Artritis bilateral en tobillos y dedos de manos, y erupción vesicular              | 78 días     | 11 días     | Recuperado   |
| Risedronato (35 mg/semana) | Artritis articulación metacarpofalángica derecha. Reexposición positiva            | 90 días     | 1 día       | Recuperado   |
| Risedronato (30 mg/día)    | Artritis en muñecas y mano derecha. Reexposición positiva con artritis en tobillos | 2 días      | 2 días      | Recuperado   |

PI: período de inducción; PR: período de recuperación.

teraciones musculares esqueléticas por bisfosfonatos orales.

**Diseño.** Estudio descriptivo de las notificaciones recogidas en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV). Se han excluido las notificaciones provenientes de estudios específicos.

**Emplazamiento.** Ámbito nacional español.

**Mediciones principales.** Se analizó la frecuencia de las notificaciones musculares esqueléticas, los períodos de inducción (PI: días transcurridos desde el inicio del tratamiento hasta el inicio de la reacción) y de recuperación (PR: días desde la retirada del fármaco hasta la desaparición de la reacción), la gravedad y los síntomas notificados.

**Resultados.** De un total de 620 notificaciones a bisfosfonatos orales, en 122

(20%) se describen alteraciones musculares esqueléticas: 73 con alendronato, 45 con risedronato y 4 con etidronato; el bisfosfonato es el único fármaco sospechoso en el 94% de las notificaciones. En 67 casos sólo aparecían alteraciones esqueléticas, en 30 sólo musculares y en 23, conjuntas. Los síntomas más notificados fueron: mialgias (47), artralgias (41) y dolor esquelético (35). El 64% se consideró leves, pero hubo 3 casos graves y 41 moderados, destacando 7 casos de artritis (tabla 1), generalmente de afección poliarticular. De las notificaciones que contenían información adecuada, los períodos de inducción (n = 97) y de recuperación (n = 72) fueron inferiores a un día en el 50% de los casos, pero el tiempo que se tardó en suspender el fármaco desde que aparece la reacción (n = 96) fue superior a una

semana en el 44% y a un mes en el 19%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los bisfosfonatos ni entre los preparados de administración diaria frente a los semanales, aunque estos últimos parecen tener un período de inducción más corto.

**Discusión y conclusiones.** Es una situación típica de atención primaria, de donde proviene el 90% de las notificaciones. Las alteraciones musculares esqueléticas tuvieron una relación temporal muy clara, pero en bastantes casos la suspensión del fármaco se realizó más tarde de lo deseable, lo que puede deberse a que el dolor es un síntoma subjetivo y puede ser atribuido a la propia osteoporosis, tanto por el médico como por el paciente. Puesto que algunos casos pueden llegar a ser incapacitantes, es necesario reconocer esta asociación para no prolongar la duración de la reacción adversa y evitar tratamientos o pruebas innecesarias.

Mario González-Ruiz<sup>a</sup>, Mercedes Encarnación González-Ruiz<sup>b</sup>, Rosario Villota Hoyos<sup>c</sup> y Pilar Rodríguez Muriedas<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Farmacología Clínica. Centro de Farmacovigilancia de Cantabria. Gobierno de Cantabria. Santander. España. <sup>b</sup>Fisioterapeuta. INEF. <sup>c</sup>Medicina de Familia. Centro de Salud Los Castros. Servicio Cántabro de Salud. Santander. <sup>d</sup>Medicina de Familia. Centro de Salud Gama. Servicio Cántabro de Salud. Bárcena de Cicero. España.

1. Bisfosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar. Disponible en: <http://www.agemed.es>
2. Wysowsky DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. Arch Intern Med. 2005;165:346-7.