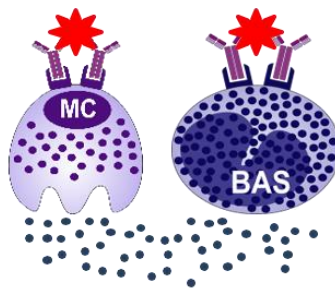


UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Facultad de Medicina
Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud



TESIS DOCTORAL

Caracterización fenotípica de pacientes con reacciones de hipersensibilidad selectiva a anti-inflamatorios no esteroideos



Natalia Isabel Pérez Sánchez

Directores:
María José Torres Jaén
José Antonio Cornejo García

2020



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Universidad de Málaga

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna

Tesis Doctoral


**“Caracterización fenotípica de pacientes con
reacciones de hipersensibilidad selectiva a anti-
inflamatorios no esteroideos”**

Natalia Isabel Pérez Sánchez



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Natalia Isabel Pérez Sánchez

 <http://orcid.org/0000-0001-9399-8188>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña NATALIA ISABEL PÉREZ SÁNCHEZ

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA INVESTIGACION TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: "CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE PACIENTES CON REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD SELECTIVA A ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS".

Realizada bajo la tutorización de D. ANTONIO FERNÁNDEZ NEBRO y dirección de DÑA. MARÍA JOSÉ TORRES JAÉN Y D. JOSÉ ANTONIO CORNEJO GARCÍA (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 13 de DICIEMBRE de 2019

Fdo.: NATALIA ISABEL PÉREZ SÁNCHEZ





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Doña **María José Torres Jaén**, Doctora en Medicina y Cirugía y Profesora Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Málaga.

Certifica:

Que el trabajo que presenta Doña **Natalia I. Pérez Sánchez**, con el título **“Caracterización fenotípica de pacientes con reacciones de hipersensibilidad selectiva a anti-inflamatorios no esteroideos”** ha sido realizado bajo mi dirección y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido a juicio del tribunal que ha nombrado la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctora.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Málaga a 10 de diciembre de 2019.

Fdo.: Dra. María José Torres Jaén



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Don **José Antonio Cornejo García**, Doctor en Biología.

Certifica:

Que el trabajo que presenta Doña **Natalia I. Pérez Sánchez**, con el título **“Caracterización fenotípica de pacientes con reacciones de hipersensibilidad selectiva a anti-inflamatorios no esteroideos”** ha sido realizado bajo mi dirección y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido a juicio del tribunal que ha nombrado la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctora.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Málaga a 10 de diciembre de 2019.

Fdo.: Dr. José Antonio Cornejo García





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Don **Antonio Fernández Nebro**, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Málaga.

Certifica:

Que el trabajo que presenta Doña **Natalia I. Pérez Sánchez**, con el título **“Caracterización fenotípica de pacientes con reacciones de hipersensibilidad selectiva a anti-inflamatorios no esteroideos”** ha sido realizado bajo mi tutela y considero que tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido a juicio del tribunal que ha nombrado la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctora.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Málaga a 10 de diciembre de 2019.

Fdo.: Dr. Antonio Fernández Nebro





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Yo, **Natalia Isabel Pérez Sánchez**, declaro que soy autora del presente trabajo de investigación cuyo título es “**Caracterización fenotípica de pacientes con reacciones de hipersensibilidad selectiva a anti-inflamatorios no esteroideos**”, que ha sido realizado bajo la codirección de la Dra. **María José Torres Jaén** y el Dr. **José Antonio Cornejo García**, y de la tutela del Dr. **Antonio Fernández Nebro**.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Málaga a 10 de diciembre de 2019.

Fdo.: Natalia Isabel Pérez Sánchez



AGRADECIMIENTOS



Quiero empezar agradeciendo a mis directores Pepa y Jose por su gran esfuerzo, dedicación, enseñanza y motivación, que han dado como fruto esta Tesis Doctoral. Pepa, gracias por haberme propuesto el reto de realizarla, es para mí un honor que haya sido bajo tu dirección. Sin ello y sin otras consideraciones que has tenido hacia mi persona no me encontraría en este momento de mi vida profesional. Jose, gracias por todo el trabajo y tiempo que has dedicado a esta Tesis Doctoral, puedo decir que también es tuya, y no sin menos relevancia, gracias por tu amistad y apoyo ante todo siempre. También quiero agradecer a Antonio, por su trabajo como tutor. Tu ayuda ha sido fundamental para superar algunos obstáculos que surgieron durante este tiempo de trabajo.

Esta Tesis Doctoral también es el resultado del trabajo de otras personas a las que no quiero dejar de mencionar. Gracias a mis compañeros del Laboratorio de Investigación, específicamente gracias Lina por tu asesoramiento y ayuda durante mi estancia en el laboratorio de investigación. Tahía, gracias por tu ayuda con el TAB. Raquel gracias también por tu trabajo con el TAB y a ti y a Rubén por toda la ayuda y apoyo que me habéis prestado durante mi paso por el laboratorio. A mis compañeros alergólogos del HRUM (Inma, Paqui, María, Gádor, Ibon, Carmen, Paloma, Teresa y Almu) y al personal de enfermería (especialmente a Mara, Lola Cañamero, Lola Ruiz y Maribel), quiénes son más que compañeros por diversos motivos. Gracias por el apoyo en el trabajo diario, los ánimos y las risas compartidas que han permitido que este camino sea menos complicado. Gracias Inma por tu disposición, dedicación, paciencia y enseñanza desde siempre. Por otro lado, también quiero agradecer a mis compañeros del Hospital Clínic de Barcelona, Antonio, Joan, Rosa, Fede, Paula, Rocío, Marina y Joaquim, quiénes a pesar de mi corta estancia en dicho centro, me otorgaron su cercanía y trato como una más de su equipo.

Agradezco también a mis amigas y amigos de allí y de aquí, y a los que han ido apareciendo a lo largo de este camino, por escucharme, acompañarme, animarme y estar pendientes de mí hasta llegar al final de esta meta. Y muchas gracias a ti por todo lo anterior, pero también por transmitirme tranquilidad y resaltar mi fortaleza cuando más me ha hecho falta.

Por último, Augusto y Nelly, mis padres, gracias porque entre innumerables cosas me han inculcado la importancia del esfuerzo y perseverancia a través de su ejemplo, me

han incentivado a proponerme y alcanzar metas, y sobre todo agradezco que siempre crean en mí sin límites. Espero no defraudarlos. Ustedes, junto a mis hermanos Gabriela, Sofía y Augusto, constituyen el pilar fundamental de mi vida, sin su apoyo, nuestro amor y unión incondicionales no podría estar donde estoy ahora.



A mis padres y hermanos



ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	xxiii
RELACIÓN DE FIGURAS.....	xxvi
RELACIÓN DE TABLAS.....	xxx
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS (RAF).....	3
1.1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS RAF.....	3
1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RAF.....	5
1.1.2.1. Las RAF en el medio hospitalario.....	6
1.1.2.2. Las RAF en el paciente ambulatorio y la población general.....	6
1.1.2.3. Las RAF en la edad pediátrica.....	7
1.1.2.4. Las RAF en los ancianos.....	8
1.1.3. FACTORES DE RIESGO DE LAS RAF.....	8
1.1.3.1. Factores relacionados con el fármaco y el tratamiento.....	8
1.1.3.2. Factores relacionados con el paciente.....	9
1.2. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS (RHF).....	11
1.2.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS RHF.....	11
1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RHF.....	12
1.2.3. PATOGÉNESIS DE LAS RHF.....	13
1.2.3.1. Reacciones mediadas por mecanismos inmunológicos específicos: reacciones alérgicas.....	13
1.2.3.1.1. Interacción de los fármacos con el sistema inmune.....	13
1.2.3.1.2. Clasificación de las reacciones mediadas por mecanismos inmunológicos.....	17
1.2.3.2. Reacciones mediadas por mecanismos no inmunológicos: hipersensibilidad no alérgica.....	21
1.3. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A AINE.....	22
1.3.1. CLASIFICACIÓN Y CONSUMO DE LOS AINE.....	22
1.3.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS AINE SEGÚN SU CAPACIDAD DE INHIBICIÓN COX-1 Y COX-2.....	24

1.3.3. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A AINE.....	27
1.4. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD SELECTIVA A AINE.....	30
1.4.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RS.....	30
1.4.2. INMUNOFISIOPATOLOGÍA DE LAS RS.....	31
1.4.2.1. Inmunofisiopatología de la SNIUAA.....	31
1.4.2.2. Inmunofisiopatología de la SNIRD.....	33
1.4.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS RS.....	34
1.4.3.1. Manifestaciones clínicas de la SNIUAA.....	34
1.4.3.2. Manifestaciones clínicas de las SNIDR.....	35
1.4.4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	40
1.4.4.1. La HC.....	42
1.4.4.2. Pruebas cutáneas.....	42
1.4.4.3. Métodos in vitro.....	43
1.4.4.4. PEC.....	46
1.4.5. HISTORIA NATURAL DE LAS RS.....	47
1.4.6. TRATAMIENTO DE LAS RS A AINE.....	47
1.4.6.1. Evitación del fármaco implicado.....	48
1.4.6.2. Desensibilización.....	48
2. JUSTIFICACIÓN.....	49
3. OBJETIVOS.....	55
3.1. OBJETIVOS GENERALES.....	57
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	57
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	59
4.1. ÁMBITO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	61
4.2. GRUPO DE ESTUDIO.....	62
4.3. ASPECTOS ÉTICOS.....	63
4.4. ESTUDIO ALERGOLÓGICO.....	64
4.4.1. HISTORIA CLÍNICA.....	65
4.4.2. PRUEBAS CUTÁNEAS.....	68

4.4.2.1. Pruebas PCI y PID	68
4.4.2.2. PEP o prueba del parche	71
4.4.3. PEC ORAL A SIMPLE CIEGO CONTROLADA CON PLACEBO.....	71
4.4.4. TAB A METAMIZOL.....	73
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	77
5. RESULTADOS	79
5.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, NÚMERO DE EPISODIOS, FÁRMACOS IMPLICADOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS RS	81
5.1.1. CARÁCTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	81
5.1.2. NÚMERO DE EPISODIOS.....	82
5.1.3. FÁRMACOS IMPLICADOS.....	83
5.1.3.1. Grupos farmacológicos implicados	83
<i>5.1.3.1.1. Distribución de los grupos farmacológicos por sexo</i>	84
<i>5.1.3.1.2. Distribución de los grupos farmacológicos por tramo de edad</i>	86
<i>5.1.3.1.2.1. Grupos farmacológicos y tramo de edad en el conjunto de RS</i>	86
<i>5.1.3.1.2.2. Grupos farmacológicos y tramo de edad en las SNIUAA</i>	90
<i>5.1.3.1.2.3. Grupos farmacológicos y tramo de edad en las SNIDR</i>	94
5.1.3.2. AINE individuales dentro de cada grupo farmacológico implicado	96
<i>5.1.3.2.1. Distribución de los AINE individuales por sexo</i>	97
<i>5.1.3.2.2. Distribución de los AINE individuales por tramos de edad</i> ...99	
<i>5.1.3.1.2.1. AINE individuales y tramo de edad en el conjunto de RS</i>	100
<i>5.1.3.1.2.2. AINE individuales y tramo de edad en las SNIUAA</i>	104
<i>5.1.3.1.2.3. AINE individuales y tramo de edad en las SNIDR</i>	107
5.1.4. INTERVALO ENTRE LA PRIMERA REACCIÓN Y LA PRIMERA EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES.....	108
5.1.5. ENTIDADES CLÍNICAS.....	111
5.1.5.1. Descripción general de las entidades clínicas en las RS	111
5.1.5.2. Entidades clínicas y grupo farmacológico	112

5.1.5.2.1. <i>Entidades clínicas y grupo farmacológico en el conjunto de RS</i>	112
5.1.5.2.2. <i>Entidades clínicas y grupo farmacológico en las SNIUAA</i>	113
5.1.5.2.3. <i>Entidades clínicas y grupo farmacológico en las SNIDR</i>	117
5.1.6. PERIODO DE LATENCIA: INTERVALO ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO Y LA REACCIÓN.....	118
5.1.6.1. Periodo de latencia y entidad clínica	118
5.1.6.1.1. <i>Periodo de latencia y entidad clínica en las SNIUAA</i>	118
5.1.6.1.2. <i>Periodo de latencia y entidad clínica en las SNIDR</i>	120
5.1.6.2. Periodo de latencia y grupo farmacológico	122
5.1.6.2.1. <i>Periodo de latencia y grupo farmacológico en las SNIUAA</i>	122
5.1.6.2.2. <i>Periodo de latencia y grupo farmacológico en las SNIDR</i>	125
5.1.7. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL NÚMERO DE PACIENTES CON RS.....	126
5.2. CO-MORBILIDADES ASOCIADAS A LAS RS	129
5.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LAS RS	132
5.3.1. DIAGNÓSTICO DE LAS RS MEDIANTE LA HC.....	133
5.3.2. DIAGNÓSTICO DE LAS RS MEDIANTE LAS PC.....	137
5.3.2.1. PC a metamizol en las SNIUAA	137
5.3.2.1.1. <i>PCI a metamizol</i>	139
5.3.2.1.2. <i>PID a metamizol</i>	140
5.3.2.1.3. <i>Comparación PCI positiva y PID positiva</i>	142
5.3.2.2. PC en las SNIDR	143
5.3.2.2.1. <i>PID a metamizol con lectura tardía en las SNIDR</i>	144
5.3.2.2.2. <i>PEP en las SNIDR</i>	145
5.3.3. DIAGNÓSTICO DE LAS RS MEDIANTE LA PEC.....	147
5.3.3.1. La PEC en las SNIUAA	147
5.3.3.1.1. <i>PEC en las SNIUAA inducidas por pirazolonas</i>	147
5.3.3.1.2. <i>PEC en las SNIUAA no inducidas por pirazolonas</i>	149
5.3.3.2. La PEC en las SNIDR	151

5.3.4. UTILIDAD DE LA PEC CON 1 G DE AAS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS REACCIONES INMEDIATAS A AINE (RC Y SNIUAA).....	153
5.4. ESTUDIO DE MARCADORES DE ACTIVACIÓN EN EL TAB EN LAS SNIUAA A METAMIZOL.....	155
6. DISCUSIÓN.....	161
6.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, NÚMERO DE EPISODIOS, FÁRMACOS IMPLICADOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS RS.....	164
6.1.1. APECTOS DEMOGRÁFICOS.....	165
6.1.2. FÁRMACOS IMPLICADOS.....	166
6.1.3. INTERVALO ENTRE LA PRIMERA REACCIÓN Y LA PRIMERA EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES.....	171
6.1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	172
6.1.5. PERIODO DE LATENCIA: INTERVALO ENTRE LA ADMINISTRACIÓN FÁRMACO Y LA REACCIÓN.....	174
6.1.6. EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL NÚMERO DE PACIENTES CON RS.....	175
6.2. CO-MORBILIDADES.....	176
6.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	179
6.3.1. LA HC.....	179
6.3.2. DIAGNÓSTICO MEDIANTE PC.....	180
6.3.3. DIAGNÓSTICO MEDIANTE PEC.....	181
6.4. ESTUDIO DE MARCADORES DE ACTIVACIÓN EN EL TAB EN LAS SNIUAA.....	182
7. CONCLUSIONES.....	185
8. ANEXOS.....	189
8.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE PEC A MEDICAMENTOS DE LA UGC DE ALERGOLOGÍA DEL HRUM.....	191

8.2. FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO DEL BIOBANCO DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA.....	195
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	201
10. AVALES DE LA TESIS DOCTORAL: ARTÍCULOS Y COMUNICACIONES.....	223
10.1. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS.....	225
10.2. COMUNICACIONES A CONGRESOS.....	225



ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAS: Ácido acetilsalicílico.

AbMo: Anticuerpo monoclonal.

AE: Angioedema.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

AINE: Anti-inflamatorios no esteroideos.

APC: Aloficocianina.

BAS: Basófilo.

BIFAP: Base de datos para Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria.

BL: Betalactámicos.

BLT: Receptor de LTB₄.

CFSE: Succinidil éster de carboxifluoresceína.

COX: Ciclooxygenasa.

CPA: Células presentadoras de antígeno.

CTL: Linfocito citotóxico.

CYP: Citocromo.

CysLT: Receptor de cisteinil leucotrienos.

DHD: Dosis diaria definida por mil habitantes y día.

DHET: Ácido dihidroxi-eicosatrienoico.

DP: Receptor de prostaglandina D₂.

DRESS: Síndrome de hipersensibilidad o erupción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (del inglés *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*).

DTA: Dosis total acumulada.

EAACI: Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (del inglés *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*).

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético.

EET: Ácidos epoxieicosatrienoicos.

EFM: Exantema fijo medicamentoso.

EMP: Exantema máculopapular.

ENDA: Grupo europeo de trabajo en alergia a fármacos (del inglés *European Network for Drug Allergy*).

EP: Receptor de prostaglandina E₂.

FITC: Isotiocianato de fluorosceína.
fMLP: Péptido quimiotáctico N-Formyl-Met-Leu-Phe.
FP: Receptor de prostaglandina F2.
HC: Historia clínica.
HETE: Ácido hidroxí-eicosatetraenoico.
HLA: Antígeno leucocitario humano (del inglés *human leukocyte antigen*).
HPETE: Ácido hidroperoxi-eicosatetraenoico.
HRUM: Hospital Regional Universitario de Málaga.
HSA: Albúmina sérica humana.
IBIMA: Instituto de Investigación Biomédica de Málaga.
IC: Rango intercuartílico.
IE: Índice de estimulación.
Ig: Inmunoglobulina.
IL: Interleuquina.
IMF: Intensidad media de fluorescencia.
IP: Receptor de prostaglandina I2.
LO: Lipooxigenasa.
LPS: Lipopolisacárido.
LT: Leucotrieno.
LTP: Proteína de transferencia de lípidos (del inglés *lipid transfer protein*).
LX: Lipoxina.
Lys: Lisina.
Mal d 10: *Malus domestica* (manzana).
MC: Mastocito.
Me: Mediana.
mPGES: Prostaglandina microsomal E2 sintasa.
NECD: Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (del inglés *NSAIDs-exacerbated cutaneous disease*).
NERD: Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (del inglés *NSAIDs-exacerbated respiratory disease*).
NIUA: Urticaria y/o angioedema inducido por AINE (del inglés *NSAIDs-induced urticaria/angioedema*).
NK: Células citocidas naturales (del inglés *natural killer*).

PBMC: Células mononucleares de sangre periférica.
PC: Prueba cutánea.
PCI: Prueba intraepidérmica.
PEAG: Pustulosis exantemática aguda generalizada.
PEC: Prueba de exposición controlada.
PEP: Prueba epicutánea.
PG: Prostaglandina.
PGI: Prostaciclina.
Pho d 2: *Phoenix dactylifera* (palmera).
p-i: Modelo de interacciones farmacológicas (del inglés *pharmacological interactions*).
PID: Prueba de intradermorreacción.
RAF: Reacciones adversas a fármacos.
RC: Reacciones de hipersensibilidad cruzada a AINE.
RCT: Receptor de linfocito.
RHF: Reacciones de hipersensibilidad a fármacos.
RS: Reacciones de hipersensibilidad selectiva a AINE.
SEAIC: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica.
SNIDR: Reacciones de hipersensibilidad tardía inducidas por un único AINE (del inglés *single-NSAID-induced delayed hypesensitivity reactions*).
SNIUAA: Urticaria/angioedema o anafilaxia inducida por un único AINE (del inglés *single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis*).
SSJ/NET: Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.
T reg: Linfocitos T reguladores.
TAB: Test de activación de basófilos.
Th: Linfocitos T colaboradores (del inglés *T helper lymphocytes*).
TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa.
TP: Receptor de tromboxano A₂.
TTL: Test de transformación de linfocitos.
TX: Tromboxano.
TXAS: Tromboxano sintasa.
UGC: Unidad de Gestión Clínica.
WAO: Organización mundial de alergia (del inglés *World Allergy Organization*).

RELACIÓN DE FIGURAS

Figura 1. Activación de los linfocitos T por fármacos. A) Selección del péptido y presentación al HLA. B) Activación de las células T por los fármacos.

Figura 2. Reacciones de Tipo I.

Figura 3. Reacciones de Tipo II.

Figura 4. Reacciones de Tipo III.

Figura 5. Reacciones de Tipo IV.

Figura 6. Metabolismo del ácido araquidónico.

Figura 7. Actividad e inhibición de COX-1 y COX-2.

Figura 8. Clasificación general de las reacciones de hipersensibilidad a AINE.

Figura 9. Inhibición de COX-1 e hipersensibilidad cruzada a AINE.

Figura 10. Mecanismo fisiopatológico de la SNIUAA.

Figura 11. Mecanismo fisiopatológico de las SNIDR.

Figura 12. EMP.

Figura 13. EFM.

Figura 14. Urticaria.

Figura 15. Dermatitis de contacto y por fotosensibilidad.

Figura 16. PEAG.

Figura 17. SSJ/NET.

Figura 18. Síndrome de hipersensibilidad o erupción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Figura 19. Algoritmo de la SEAIC para el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a AINE.

Figura 20. Algoritmo de la EAACI para el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a AINE.

Figura 21. Algoritmo de la EAACI para el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a AINE utilizando la prueba de provocación.

Figura 22. Algoritmo diagnóstico de las RS.

Figura 23. Técnica de PCI a metamizol.

Figura 24. Esquema de la PEC.

Figura 25. Fundamentos del TAB.

Figura 26. Realización del TAB.

Figura 27. Frecuencia de episodios en los pacientes con SNIUAA y SNIDR.

Figura 28. Frecuencia de episodios de cada grupo de AINE en los pacientes con RS.

Figura 29. Episodios inducidos por los principales grupos de AINE en las RS en función del tramo de edad.

Figura 30. Evolución con la edad de los episodios inducidos por los principales grupos de AINE en el global de RS.

Figura 31. Episodios inducidos por los principales grupos de AINE en las SNIUAA en función del tramo de edad.

Figura 32. Evolución con la edad de los episodios inducidos por los principales grupos de AINE en la SNIUAA.

Figura 33. Episodios inducidos por los diferentes AINE en el conjunto de RS.

Figura 34. Intervalo entre la primera reacción y la primera visita en función del grupo farmacológico implicado para el global de las RS.

Figura 35. Intervalo entre la primera reacción y la primera visita en los principales AINE implicados en la SNIUAA.

Figura 36. Entidades clínicas inducidas en el conjunto de RS.

Figura 37. Entidades clínicas inducidas en las SNIUAA.

Figura 38. Entidades clínicas inducidas en las SNIDR.

Figura 39. Participación de las pirazolonas, los arilpropiónicos y los arilacéticos en las diferentes entidades clínicas inducidas en las SNIUAA.

Figura 40. Participación de las pirazolonas, los arilpropiónicos y los arilacéticos en las diferentes entidades clínicas inducidas en las SNIUAA.

Figura 41. Entidades clínicas y periodo de latencia en las SNIDR.

Figura 42. Grupos de AINE y periodo de latencia en las SNIDR.

Figura 43. Evolución del número de pacientes con RS en el tiempo.

Figura 44. Evolución del número de pacientes con SNIUAA en el tiempo.

Figura 45. Evolución del número de pacientes con SNIDR en el tiempo.

Figura 46. Evolución del número de pacientes con RS en el tiempo en función del grupo de AINE.

Figura 47. Evolución del número de pacientes diagnosticados de SNIUAA en el tiempo en función del grupo de AINE.

Figura 48. Evolución del número de pacientes diagnosticados de SNIDR en el tiempo en función del grupo de AINE.

Figura 49. Otras patologías asociadas a las RS a AINE.

Figura 50. Otras patologías asociadas a las SNIUAA.

Figura 51. Resultados de PCI a los alérgenos inhalantes en los pacientes con RS.

Figura 52. Resultados de PCI a los alérgenos alimentarios en los pacientes con RS.

Figura 53. Algoritmo diagnóstico de las RS.

Figura 54. Diagnóstico por HC y tramos de edad en las RS.

Figura 55. Diagnóstico por HC y primera reacción en las RS.

Figura 56. Entidades clínicas en los pacientes con SNIUAA y SNIDR diagnosticados por historia clínica.

Figura 57. Diagnóstico por historia clínica y grupos de AINE implicados en las RS.

Figura 58. Diagnóstico por historia clínica y AINE individuales implicados en las RS.

Figura 59. PID positiva a metamizol en paciente con anafilaxia.

Figura 60. PEP positiva a metamizol en paciente con EMP por este AINE.

Figura 61. PEP positiva a diclofenaco y aceclofenaco en un paciente con EMP por diclofenaco.

Figura 62. Comportamiento del CD63 y del CD203c en el grupo de pacientes y sujetos control en presencia y ausencia del metamizol (control negativo).

Figura 63. Índice de estimulación para el CD63 e incremento de la IMF del CD203c en el grupo de pacientes y sujetos control en presencia de las tres concentraciones de metamizol ensayadas.

Figura 64. Correlación entre los marcadores CD63 y CD203c.

Figura 65. Curva ROC para el índice de estimulación del CD63 y para el incremento de la IMF del CD203c en el grupo de pacientes y sujetos control en presencia de una concentración de metamizol de 5 mg/ml.

Figura 66. Positividad para los marcadores CD63 y CD203c en pacientes y controles.

Figura 67. Marcadores de activación del basófilo CD63 (IE) y CD203c (Δ IMF) en pacientes con reacciones anafilácticas y urticarias, y controles.

Figura 68. Correlación entre las variaciones en los marcadores de activación del basófilo CD63 y CD203c.

Figura 69. Positividad para los marcadores CD63 y CD203c en pacientes en función de la manifestación clínica.

Figura 70. Utilización de AINE en España durante el periodo 2000-2012.

RELACIÓN DE TABLAS

Tabla I. Clasificación de los principales AINE en función de su estructura química.

Tabla II. Clasificación de los principales AINE según su capacidad de inhibición de COX 1 y COX-2.

Tabla III. Clasificación de la EAACI de las reacciones de hipersensibilidad a AINE.

Tabla IV. Alérgenos testados en PCI para la determinación del estado atópico.

Tabla V. Esquema de la PEC con el AINE implicado.

Tabla VI. Comparación entre el número de episodios inducido por cada grupo de AINE en SNIUAA y SNIDR.

Tabla VII. Distribución de frecuencias de los diferentes grupos de AINE en función del sexo para el conjunto de RS.

Tabla VIII. Distribución de los grupos de AINE según del sexo en SNIUAA y SNIDR.

Tabla IX. Distribución del número de episodios producidos por cada grupo farmacológico en función de la edad para el conjunto de RS.

Tabla X. Distribución del número de episodios producidos por cada grupo farmacológico en función de la edad en la SNIUAA.

Tabla XI. Distribución del número de episodios producidos por cada grupo farmacológico en función de la edad en la SNIDR.

Tabla XII. Distribución del número de episodios producidos por cada AINE individual en SNIUAA y SNIDR.

Tabla XIII. Distribución del número de episodios producidos por cada AINE individual en función del sexo para el conjunto de RS.

Tabla XIV. Distribución del número de episodios producidos por cada AINE individual en función del sexo para las SNIUAA.

Tabla XV. Distribución del número de episodios producidos por cada AINE individual en función del sexo para las SNIDR.

Tabla XVI. Distribución del número de episodios producidos por cada AINE individual en función del rango de edad para el conjunto de las RS.

Tabla XVII. Distribución del número de episodios producidos por cada AINE individual en función del rango de edad para las SNIUAA.

Tabla XVIII. Distribución del número de episodios producidos por cada AINE individual en función del rango de edad para las SNIDR.

Tabla XIX. Intervalo de tiempo transcurrido entre la primera reacción y la primera visita en función del grupo farmacológico implicado para el global de las RS.

Tabla XX. Intervalo de tiempo transcurrido entre la primera reacción y la primera visita en función del grupo farmacológico implicado comparando SNIUAA y SNIDR.

Tabla XXI. Entidades clínicas inducidas por cada uno de los grupos de AINE en el conjunto de RS.

Tabla XXII. Entidades clínicas inducidas por cada uno de los grupos de AINE en las SNIUAA.

Tabla XXIII. Entidades clínicas inducidas por cada uno de los grupos de AINE en las SNIDR.

Tabla XXIV. Intervalos de reacción entre la administración del fármaco y la aparición de la sintomatología clínica en las SNIUAA y SNIDR.

Tabla XXV. Intervalos de reacción entre la administración del fármaco y entidades clínicas en las SNIUAA.

Tabla XXVI. Número de episodios inducidos por cada grupo de AINE e intervalos de reacción en las SNIUAA.

Tabla XXVII. Métodos diagnósticos de las RS.

Tabla XXVIII. Resultados de las PC en los pacientes SNIUAA por metamizol.

Tabla XXIX. Resultados de PCI en los pacientes SNIUAA por metamizol.

Tabla XXX. Resultados de PID en los pacientes SNIUAA por metamizol.

Tabla XXXI. Pacientes SNIUAA por metamizol diagnosticados por PCI o PID.

Tabla XXXII. Pacientes SNIDR diagnosticados por PC.

Tabla XXXIII. Pacientes SNIDR diagnosticados por PEP.

Tabla XXXIV. Métodos/pruebas que permitieron el diagnóstico definitivo en los pacientes SNIUAA por pirazonas.

Tabla XXXV. Métodos/pruebas que permitieron el diagnóstico definitivo en los pacientes SNIUAA por AINE no pirazonas.

Tabla XXXVI. Métodos usados para el diagnóstico definitivo en los pacientes SNIDR.

Tabla XXXVII. Características clínicas y demográficas de los pacientes con SNIUAA a los que se realizó la PEC con 1 g de AAS.

1. INTRODUCCIÓN.



1.1.REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS (RAF).

1.1.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS RAF.

Primum non nocere.
Hipócrates (460-370 a. C.).

Cualquier sustancia capaz de producir un efecto terapéutico también puede provocar un efecto indeseado o adverso. De hecho, las RAF pueden ser consideradas como una de las principales causas de enfermedad iatrogénica (1, 2). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, una RAF es *“una respuesta nociva y no intencionada a un medicamento, que ocurre en el ser humano con dosis utilizadas normalmente para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica”* (3).

La definición anterior no incluye los fallos terapéuticos, los envenenamientos accidentales o intencionados, el abuso o los errores en la administración de los fármacos, ni las reacciones debidas a un seguimiento inadecuado de las indicaciones médicas (4). Por ello, Edwards y Aronson definieron una RAF como *“una reacción perjudicial o desagradable, relacionada con el uso de un producto medicinal, que permite predecir el riesgo de una administración futura y que justifica la prevención o el tratamiento específico, o una alteración de la dosis, o la retirada del producto”* (5). Por otro lado, la directiva europea 2010/84/EU incluye en la definición de las RAF los efectos nocivos y no intencionados que resulten de los errores en la administración de un fármaco y su uso fuera de la autorización de comercialización, incluyendo el abuso y mal uso del medicamento (6). De esta forma se introdujo en la Unión Europea un marco legal que permitiría una fármaco-vigilancia adecuada y la regulación de los productos medicinales.

Rawlins y Thomson clasificaron las RAF en dos grandes categorías desde un punto de vista farmacológico: de tipo A, dependientes de la dosis y predecibles, y de tipo B, o independientes de la dosis e impredecibles. Sin embargo, no todas ellas podían incluirse en estos dos tipos, por lo que posteriormente se añadieron cuatro más (5):

1. Tipo A. Son las más comunes, se relacionan con la acción farmacológica, por lo que usualmente son dosis dependientes, y no suelen ser causa de muerte. Son ejemplos de este tipo de reacciones los siguientes:

- *Efectos tóxicos.* Son secundarios a una sobredosis del fármaco, accidental o deliberada, o resultado de alguna alteración en el metabolismo y la excreción normal del fármaco. Un ejemplo es el síndrome serotoninérgico producido por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
- *Efectos secundarios.* Son una consecuencia indirecta de la acción farmacológica primaria del fármaco que puede interpretarse como otra enfermedad en vez de asociarse con el fármaco. Esto es lo que ocurre cuando el *Clostridium difficile* florece en el tracto intestinal debido al tratamiento antimicrobiano con clindamicina.
- *Efectos colaterales.* Son acciones farmacológicas terapéuticamente indeseables que se producen a dosis habituales, como ocurre con la sedación producida por antihistamínicos, sobre todo los de primera generación.
- *Interacción farmacológica.* Es la modificación del efecto de un fármaco por la administración previa o simultánea de otro, un fenómeno que aumenta con el número de fármacos empleados de forma simultánea. Un ejemplo es la aparición de arritmias por la interacción entre el antihistamínico astemizol y el ketoconazol (7).

2. Tipo B. No se relacionan con la acción farmacológica y son poco frecuentes. Además de las reacciones de hipersensibilidad, que se detallarán más adelante, incluyen:

- *Idiosincrasia.* Se debe a deficiencias enzimáticas o metabólicas. Un ejemplo es la hemólisis producida tras la toma de fármacos como antimaláricos similares a la primaquina en pacientes con déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (8).

- *Intolerancia*. Es un efecto farmacológico característico de un fármaco, que aumenta cuantitativamente, y se produce por una dosis inusualmente pequeña del fármaco. Un ejemplo es el *tinnitus* a dosis bajas de salicilatos o quinina.

3. Tipo C. También denominadas reacciones “crónicas”, son dependientes de la dosis y del tiempo. Son infrecuentes y se relacionan con la dosis acumulativa del fármaco. Un ejemplo es la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal producido por corticoesteroides.

4. Tipo D. También conocidas como reacciones “tardías”, ya que se producen un tiempo después de iniciado el tratamiento farmacológico. Son poco frecuentes y usualmente son dependientes de la dosis. Un ejemplo es la discinesia tardía producida por fármacos neurolépticos.

5. Tipo E. Son reacciones infrecuentes y que aparecen un tiempo después de haber finalizado el tratamiento (retirada del fármaco). Ejemplos son el síndrome de abstinencia a opioides y la isquemia miocárdica por abandono de beta-bloqueadores.

6. Tipo D. Son frecuentes, dependientes de la dosis y se producen por un fallo terapéutico inesperado. Un ejemplo es el uso de una dosis inadecuada de anticonceptivos orales cuando se utilizan con enzimas inductoras específicas.

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RAF.

A pesar de los esfuerzos para prevenirlas, las RAF son eventos frecuentes en la práctica clínica, tanto en el ámbito hospitalario como extrahospitalario. Se ha descrito que entre el 5% y 10% las RAF requieren un ingreso hospitalario o se producen durante él o tras el alta médica. Estudios realizados en Estados Unidos (EEUU), Reino Unido y Portugal señalan que el número total de hospitalizaciones debidas a RAF se ha incrementado a lo largo de los años (9).

Los datos epidemiológicos disponibles varían en función del diseño del estudio (prospectivo, retrospectivo, transversal, observacional, cohortes, casos y controles, etc.), la población analizada (adulto y/o infantil; pacientes hospitalizados o ambulatorios;

multicéntricos), de la definición y sub-clasificación de las RAF que se considere y, finalmente, del hecho de que no todas ellas se notifican, sobre todo si no son graves (10, 11). Además, se ha de considerar que los datos se fundamentan en fuentes diversas, mayoritariamente de la historia clínica (personal médico o no), o de los sistemas de detección espontáneos, como ocurre con la tarjeta amarilla utilizada en países como el Reino Unido y España (12, 13). En el caso de los datos obtenidos a partir de la historia clínica (HC), la graduación de la gravedad de las RAF también dependerá del juicio del profesional que la evalúe (14, 15).

1.1.2.1. Las RAF en el medio hospitalario.

Las estimaciones de la frecuencia de las RAF en el medio hospitalario son las mejor descritas ya que, además de estar mejor documentadas, son motivo de estudio por los sistemas de fármaco-vigilancia debido al elevado coste sanitario que suponen. El 5% de los ingresos hospitalarios se deben a una RAF (11, 16, 17), aunque el porcentaje podría ser mayor, siendo también responsables de la muerte del 0.15% de los pacientes ingresados (18), una cifra similar a la publicada unos años antes (19). Además, se ha descrito un aumento del 2.4% por año en la mortalidad asociada a RAF en pacientes hospitalizados en algunas poblaciones (9). Por otro lado, hasta en el 22% de los ingresos hospitalarios se produce una RAF, con una mortalidad del 0.32% (11). Un meta-análisis en población española concluyó que el 13% de adultos hospitalizados desarrollaron una RAF, con una mortalidad del 0.1% (20). Un estudio retrospectivo y observacional reciente realizado en nuestro país ha determinado que el 22.2% de las muertes de pacientes hospitalizados tenía asociada una RAF (21).

1.1.2.2. Las RAF en el paciente ambulatorio y la población general.

Aunque los estudios son escasos, se ha descrito que alrededor de un 7% de la población general sufre una RAF (22), siendo responsables de 100000-200000 muertes al año en EEUU y Europa (23). El principal inconveniente para establecer su incidencia y prevalencia es la infra-notificación, que es mayor aún que en el medio hospitalario, estimándose en torno al 90%, aunque la mayoría de las RAF no sean graves o se relacionen con medicamentos de reciente comercialización (24, 25). Por otro lado, se

estima que más del 50% de los medicamentos aprobados para su venta producirán RAF previamente no detectadas (26).

La notificación espontánea de las RAF es el método más utilizado en fármaco-vigilancia. El Sistema Español de Fármaco-vigilancia, integrado por centros autonómicos coordinados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se encarga del desarrollo del Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos. Desde 2010 se habilitó que los pacientes o sus familiares puedan hacer uso de este sistema a través de una plataforma oficial (13).

1.1.2.3. Las RAF en la edad pediátrica.

La fisiología de la población infantil difiere de la de los adultos, entre otros factores, en los sistemas de absorción, metabolismo, transporte y eliminación de fármacos (27), por lo que es preciso adaptar las dosis terapéuticas a la superficie corporal o peso (28). Esto da lugar a variaciones en la potencia, eficacia o toxicidad de los fármacos, haciendo que la población infantil sea más susceptible a presentar RAF (29).

El número de ensayos clínicos con fármacos utilizados en niños es limitado, lo que conduce a la prescripción fuera de indicación de numerosos medicamentos, partiendo del concepto erróneo de que un niño es un adulto pequeño (23, 30). En una revisión sistemática que incluía estudios realizados en 31 países, en su mayoría de Europa y América, se estableció una incidencia de 0.4% a 10.3% de las RAF como causa de ingreso hospitalario y del 0.6% a 16.8% en niños hospitalizados. Los fármacos antiepilépticos y anti-infecciosos fueron los grupos más frecuentemente implicados en las RAF que requirieron hospitalización o que se produjeron durante el ingreso, mientras que los fármacos anti-infecciosos y los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) fueron los más frecuentemente asociados a las RAF en los pacientes ambulatorios (31).

En el periodo 2004-2009 el Sistema Español de Fármaco-vigilancia recibió 4279 notificaciones espontáneas de RAF en pacientes pediátricos, representando el 7% del total de notificaciones recibidas (23). La tasa de RAF fue de 165 por millón, siendo mayor a la registrada en Dinamarca, aunque inferior a otros países europeos (32, 33). Por otra

parte, mientras que en un análisis del periodo 1982-1991 el 4.7% de las RAF en niños fueron graves (34), en el periodo 2004-2009 dicho porcentaje fue del 37% (23).

1.1.2.4. Las RAF en los ancianos.

La polifarmacia es frecuente en la población anciana (35, 36) y se ha asociado a un mayor uso inapropiado de fármacos, a la falta de adherencia al tratamiento y a una mayor frecuencia de RAF (37, 38). Se estima que anualmente entre un 5-35% de adultos mayores desarrollan una RAF, que son responsables de un 10% de los ingresos hospitalarios en este grupo (39). En los adultos de edades entre 65 y 84 años las RAF representan casi la mitad de las hospitalizaciones (45.6%), con un incremento anual estimado del 5.1% (9). Esto datos concuerdan con otros previos en población española (40). Por otro lado, el 10% de estos pacientes desarrolla RAF durante su estancia hospitalaria, pudiendo llegar este porcentaje al 39% en los que presentan multimorbilidades (36).

La alta incidencia de RAF en ancianos también puede deberse a cambios fisiológicos que afectan a la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos (41). Por otro lado, hasta un 6% de ellos desconoce los riesgos de toxicidad, los efectos secundarios o las interacciones potenciales entre los fármacos que consumen, factores que pueden contribuir al desarrollo de RAF (42).

1.1.3. FACTORES DE RIESGO DE LAS RAF.

El riesgo de presentar una RAF varía entre los individuos de una misma población expuesta a un fármaco, pudiendo diferenciarse entre factores relacionados con el fármaco y la pauta de tratamiento, y factores relacionados con los pacientes.

1.1.3.1. Factores relacionados con el fármaco y el tratamiento.

- **Polimedición e interacciones farmacológicas.** El número y gravedad de las RAF aumenta con el número de fármacos. La polimedición no sólo incluye a los medicamentos prescritos (en ocasiones por distintos médicos y para una misma patología) sino también a los consumidos por automedicación.

La polimedición es más frecuente en adultos mayores, debido a la prevalencia de plurimorbilidades (35, 36, 43). La interacción farmacológica es la modificación del efecto de un fármaco como consecuencia de la administración de otro, pudiendo verse afectadas tanto la farmacodinámica como la farmacocinética (44). En el primer caso se incluyen las RAF que resultan de un efecto antagonista o de sinergia, mientras que las segundas se relacionan con la inducción o inhibición del metabolismo enzimático hepático o de otro órgano, alteraciones de la absorción gastrointestinal, alteración de la unión a proteínas plasmáticas y competición en la excreción renal (45).

- **Vía de administración y dosis.** Para muchos fármacos se considera que la administración parenteral, sobre todo si es rápida, es un factor de riesgo, y se asocia, además, a una mayor gravedad (46, 47). La prescripción de una dosis inadecuada (sobredosificación) también favorece la aparición de RAF (48).
- **Errores terapéuticos,** que incluyen errores de dosis, vía de administración, así como en la elección del fármaco (48).

1.1.3.2. Factores relacionados con el paciente.

- **Variables biológicas.** Los niños y los ancianos son especialmente susceptibles de presentar RAF, a lo que puede contribuir el desconocimiento existente debido a los escasos ensayos clínicos con fármacos disponibles en estas poblaciones. Además, la absorción y metabolismo de los medicamentos son distintos (23, 30, 41). Ejemplos de ello son la hipoalbuminemia neonatal que implica realizar una modificación de las dosis de los AINE, ya que son fármacos de alta unión a proteínas (49), y la disminución del porcentaje de agua corporal en los ancianos, que facilita que los fármacos hidrosolubles alcancen altas concentraciones en sangre (48). Otra variable biológica de gran importancia es el sexo. Así, las mujeres tienen un menor peso corporal y tamaño de los órganos, más tejido adiposo, diferente motilidad gastrointestinal y menor filtrado glomerular, además de situaciones fisiológicas exclusivas como la gestación, menstruación y menopausia (50). Todas estas características hacen que la farmacocinética y farmacodinámica pueda diferir

de las del sexo masculino. Por otro lado, se han descrito RAF que sólo aparecen en uno de los sexos, como la afectación de la colchicina en la fertilidad del sexo masculino pero no en el femenino (51). El peso y la distribución de grasa corporal también se han descrito como factores de riesgo. Así, por ejemplo, los sujetos con obesidad almacenarán mayor cantidad de fármacos liposolubles, favoreciendo una liberación más lenta al torrente sanguíneo, incluso hasta varios días después de que el paciente haya suspendido el fármaco (48).

- **Embarazo.** Algunos de los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo pueden afectar la farmacocinética y farmacodinámica. Por ejemplo, la absorción y excreción de los fármacos pueden alterarse debido a que la motilidad, acidez y tono del sistema gastrointestinal disminuyen (52). Además, los fármacos no sólo pueden afectar a la madre sino también al embrión; por lo que sus efectos en la organogénesis fetal pueden conducir a teratogénesis y dismorfogénesis (53).
- **Disfunción renal y hepática.** Pueden determinar que sea necesario ajustar las dosis terapéuticas, ya que se verán afectados el metabolismo y eliminación de los fármacos. La disminución del aclaramiento de creatinina se ha asociado específicamente a RAF producidas por fármacos cardiovasculares, como la digoxina (46). También se ha descrito que la disfunción renal crónica afecta a la disposición de fármacos fundamentalmente metabolizados en el hígado (54).
- **Comorbilidades.** A mayor número de comorbilidades mayor riesgo de padecer RAF (55, 56).
- **Predisposición genética.** Se han descrito factores genéticos que predisponen a la aparición de RAF debido a alteraciones en la farmacocinética, como son los polimorfismos en genes implicados en el metabolismo, el transporte y receptores de fármacos (57). También se ha descrito que determinados alelos del sistema HLA (antígeno leucocitario humano, del inglés *human leukocyte antigen*) pueden ser determinantes en la aparición de RAF, como ocurre con

el alelo HLA-B*1502, frecuente en algunas poblaciones asiáticas, cuyos portadores tienen un mayor riesgo de desarrollar el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET) por carbamazepina (OR=113.4) (58).

- **Hábitos nocivos.** El alcohol interfiere en el metabolismo de muchos fármacos, favoreciendo la aparición de RAF o de que estas sean más graves o tóxicas (59). Por ejemplo, la toma conjunta de AINE y alcohol en pacientes con úlcera péptica o gastritis puede dar lugar a hemorragia digestiva. El consumo crónico de alcohol transforma algunos fármacos en sustancias tóxicas que dañan el hígado y otros órganos (60). El tabaco tiene efectos sobre el metabolismo hepático, ya que induce que las enzimas hepáticas actúen como potentes inductores de isoenzimas 1A1, 1A2 y posiblemente 2E1, del citocromo P-450 (CYP) (48). Muchos fármacos son sustrato de CYP1A2, de tal forma que el tabaco favorece su metabolismo dando lugar a una disminución significativa de sus efectos farmacológicos, por lo que es necesario incrementar las dosis terapéuticas, favoreciendo la aparición de RAF (61).
- **Antecedentes** de una RAF previa (10).

1.2. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A FÁRMACOS (RHF).

1.2.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS RHF.

El término hipersensibilidad se refiere a la presencia de síntomas o signos objetivamente reproducibles, desencadenados por la exposición a un estímulo específico a dosis toleradas habitualmente en un sujeto normal (62). Por lo tanto, las RHF son un tipo de RAF, clásicamente consideradas como reacciones de tipo B por ser en su mayoría de impredecibles.

Estas reacciones pueden estar mediadas o no por mecanismos inmunológicos (reacciones alérgicas y no alérgicas, respectivamente). En ambos casos la clínica puede ser similar, por lo que muchos pacientes se catalogan como alérgicos sin serlo realmente (63).

Los mecanismos que participan en las alérgicas están mediados por anticuerpos específicos o células como los linfocitos T (64). Estas reacciones no se presentan como consecuencia de un efecto farmacológico esperado y pueden ocurrir a dosis menores de las requeridas para desarrollar un efecto terapéutico. Finalmente, suelen dar lugar a un grupo heterogéneo pero finito de entidades clínicas y se resuelven en un intervalo esperado, frecuentemente días después de la interrupción del fármaco implicado.

Las RHF no alérgicas suelen reproducir la sintomatología característica de una reacción alérgica, pero sin poderse identificar un mecanismo inmunológico específico (62). Suelen ser impredecibles y clásicamente se denominaron pseudoalérgicas o anafilactoides. Son consecuencia de un efecto farmacológico del medicamento implicado, que puede dar lugar a diferentes procesos, como la liberación inespecífica de histamina (opioides, medios de contraste, vancomicina, etc.), acumulación de bradikinina (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), activación del complemento (medios de contraste, protamina) y activación de la síntesis de leucotrienos (AINE) (64).

1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RHF.

A pesar de que las RHF son causa de mortalidad, morbilidad e implican altos costes para el sistema público de salud, es difícil establecer su epidemiología debido a que se utilizan diferentes definiciones y metodología diagnóstica. Por otro lado, su incidencia varía en el tiempo debido a cambios en los patrones de consumo, la introducción de nuevos fármacos y la retirada de otros, así como nuevas indicaciones terapéuticas de fármacos ya existentes (65). No obstante, se ha podido establecer que las RHF representan la tercera parte del total de RAF, afectan a un 7% de la población general y hasta a un 20% de los pacientes hospitalizados, y son causa del 8% de ingresos hospitalarios (22, 66, 67). En un meta-análisis que incluyó 33 estudios prospectivos realizados entre 1966 y 1996 se estimó que el 23.8% las RAF eran de etiología alérgica (19).

En España la alergia a fármacos es la tercera causa de consulta en los servicios de Alergología, precedida por la rinitis y el asma alérgicos (68, 69). En 2015, un 18.7% de los pacientes consultaron por sospecha de una RHF alérgica, siendo los antibióticos betalactámicos (BL) y los AINE los más frecuentemente implicados (69).

En la Clínica Mayo en EEUU el 12.8% de los casos de anafilaxia registrados durante un periodo de tres años fueron causados por fármacos (70). Durante el periodo 1974-1994 se registraron en Holanda un total de 345 casos de anafilaxia por fármacos y otros 485 casos probables (71). Un estudio prospectivo en pacientes con fiebre reumática tratados mensualmente con penicilina G administrada registró que el 3.2% de los pacientes desarrolló RHF, siendo anafilácticas el 0.2% (72). En Italia, en un estudio retrospectivo, los AINE y los antibióticos fueron las causas más frecuentes de los casos de anafilaxia que requirieron un ingreso hospitalario (49%), seguidos por los casos debidos a la picadura de insectos (73).

1.2.3. PATOGÉNESIS DE LAS RHF.

Los mecanismos inmunológicos implicados en este tipo de reacciones pueden estar mediados por mecanismos inmunológicos específicos o no.

1.2.3.1. Reacciones mediadas por mecanismos inmunológicos específicos: reacciones alérgicas.

Existen dos mecanismos fundamentales, los mediados por anticuerpos y los mediados por células T.

1.2.3.1.1. Interacción de los fármacos con el sistema inmune.

Debido a que los linfocitos T reconocen, por lo general, péptidos de al menos siete aminoácidos, se han propuesto varias hipótesis para describir como pueden reconocer moléculas de tamaño pequeño, como los fármacos, y dar lugar a una respuesta inmunológica.

En la actualidad tres modelos intentan explicar esta interacción (74-76): (i) el modelo del hapteno (o prohapteno), según el cual los fármacos o sus metabolitos modifican proteínas propias mediante su unión covalente, dando lugar a conjugados hapteno-proteína que son reconocidos como antígenos *de novo* (77, 78); (ii) el modelo de interacciones farmacológicas con receptores inmunológicos (modelo p-i, del inglés *pharmacological interactions*), que sugiere que los fármacos pueden formar complejos

fármaco-HLA (más a menudo) o complejos fármaco-receptor de linfocitos T mediante unión no covalente, y que estos complejos generan directamente una respuesta de las células T sin unirse a un ligando peptídico específico (79); (iii) el modelo del repertorio antigénico alterado, que sugiere que los fármacos o sus metabolitos se unen al HLA y alteran el repertorio habitual de antígenos peptídicos que pueden ser presentados por las moléculas del sistema HLA, lo que da lugar a la activación de los linfocitos T (Figura 1) (76).

Estos tres modelos no son mutuamente excluyentes y pueden coexistir. Además, el denominado “modelo de señales de peligro” propone que algunas señales (por ejemplo, compuestos químicos, citoquinas o virus) son requeridos para dirigir a las células presentadoras de antígeno (CPA) en su presentación (78).

a) Modelo hapteno/prohapteno. Descrito a principios del siglo pasado por Landsteiner y Jacobs (36), sigue siendo considerado la vía principal de interacción de algunos fármacos con el sistema inmune para generar una reacción alérgica (80). Un fármaco o su metabolito se unen covalentemente a una proteína portadora para formar un aducto fármaco-proteína (81), en el que tanto la estructura química del fármaco como la proteína portadora se comportan como determinante antigénico (82, 83). El complejo hapteno-proteína es procesado por las CPA y presentado en el seno de moléculas del sistema HLA a los linfocitos T, siendo reconocido como extraño por dichas células y desencadenándose una respuesta inmune (84-88).

El modelo del hapteno ha sido estudiado en detalle en la alergia a BL (86, 87, 89, 90). Estos antibióticos se unen a residuos de Lys de proteínas circulantes, fundamentalmente a la albúmina sérica, a la transferrina y a las cadenas ligeras y pesadas de la inmunoglobulina (Ig) E (91). Estudios recientes han demostrado, además, que los BL pueden modificar de forma selectiva proteínas celulares (87, 89, 92).

Una variante de este modelo es el del prohapteno, que se fundamenta en el hecho de que la mayor parte de los fármacos implicados en las RHF no son reactivos *per se* sino que requieren su activación metabólica para generar intermediarios que puedan reaccionar con las proteínas transportadoras. La activación de prohaptenos ha sido estudiada en detalle en la hipersensibilidad a sulfametoxazol (89, 93, 94).

En definitiva, de acuerdo con el modelo hapteno/prohapteno, los fármacos capaces de dar lugar a una reacción de hipersensibilidad pueden inducir respuestas mediadas por anticuerpos IgE específicos o por células T, sin que estas se asocien a un único tipo de alelo HLA.

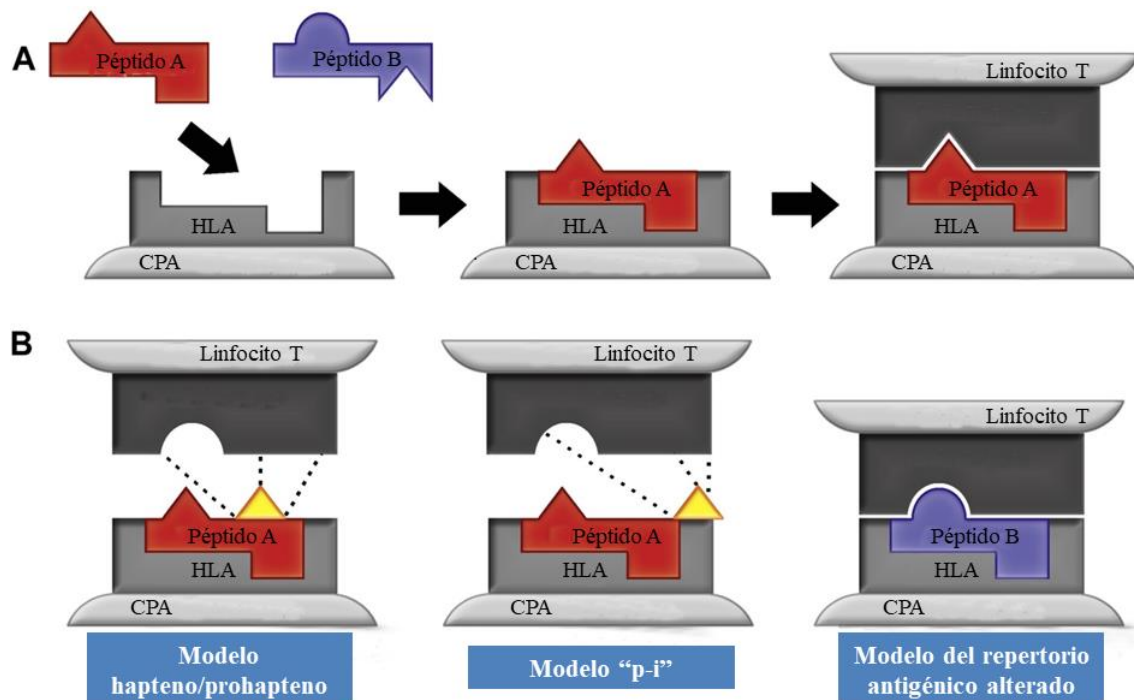


Figura 1. Activación de los linfocitos T por fármacos. A) *Selección del péptido y presentación al HLA.* Los péptidos antigénicos se unen a las proteínas del sistema HLA en el interior de las CPA. En la figura se muestra que el péptido A puede unirse al HLA mientras que el péptido B no puede, por lo que es excluido del repertorio de ligandos presentados en el contexto de este alotipo HLA. B) *Activación de las células T por los fármacos.* El modelo hapteno/prohapteno sostiene que el fármaco se une a una proteína y el complejo fármaco-proteína es procesado, generando péptidos haptinizados que son presentados por el HLA. Dicho complejo es reconocido como un antígeno de novo que estimula una respuesta de las células T (como ocurre con la unión de la penicilina a la albúmina sérica). El modelo "p-i" propone que una molécula de pequeño tamaño puede unirse al HLA o al receptor del linfocito T de forma no covalente para estimular de forma directa a los linfocitos T, como puede ocurrir con el alopurinol y el alelo HLA-B*58:01, y la carbamazepina y el alelo HLA-B*15:02. El modelo del repertorio antigénico alterado sostiene que una molécula de pequeño tamaño puede unirse de manera no covalente al HLA y modificar su especificidad de su unión a péptidos, lo que daría lugar a la presentación de nuevos ligandos peptídicos que generarían una respuesta inmunológica. Modificado de White et al. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(2):219-34.

b) Modelo de interacción farmacológica (no covalente) con receptores inmunológicos (modelo "p-i"). Trata de explicar cómo algunos fármacos inducen RHF sin necesidad de procesamiento antigénico, ya que algunas de ellas pueden aparecer después de la primera exposición a un fármaco o tras un intervalo demasiado pequeño

(95). De acuerdo con este modelo, algunos fármacos interactúan de forma no covalente (fuerzas de van der Waals, enlaces de hidrógeno o interacciones electrostáticas) con las moléculas del sistema HLA o con el receptor del linfocito T (RCT), de manera independiente del péptido, creando antígenos *de novo* y activando a los linfocitos T sin que exista procesamiento antigénico (95). Cuando estas interacciones entre el fármaco y los receptores inmunológicos tienen suficiente afinidad, pueden dar lugar a una respuesta inmune. Cuando la unión del fármaco se produce a regiones complementarias del RCT se habla de modelo “p-i RCT” mientras que cuando se producen preferentemente a moléculas HLA se habla de “p-i HLA” (96).

La interacción de un fármaco con el HLA o el RCT es selectiva, es decir, específica para una molécula en concreto del HLA o para un RCT en particular, ya que sólo algunas secuencias aminoacídicas y estructuras tridimensionales permiten una unión no covalente con suficiente fortaleza (97). Esto explica la naturaleza idiosincrática de las RHF de acuerdo con el modelo “p-i”, porque se producen en determinados individuos, y porque los portadores de ciertos alelos HLA estén sujetos a un mayor riesgo.

Aunque las células pueden expresar receptores que no se relacionan con la actividad biológica del fármaco, de acuerdo con el concepto “p-i”, las únicas responsables de la sintomatología (reacciones tardías) son las células T (98).

c) Modelo del repertorio antigénico alterado. También se fundamenta en la interacción no covalente del fármaco con las moléculas HLA de las CPA, pero en este caso el fármaco interactúa con la zona de unión del antígeno en el HLA, ocupando parte del espacio que habitualmente está disponible para el anclaje del antígeno. Cuando se produce la interacción, el fármaco altera las preferencias de unión al péptido del HLA, cambiando el motivo de unión al péptido y permitiendo la entrada de un nuevo conjunto de péptidos propios que son reconocidos como extraños por las células T circulantes (99). Este modelo es consistente con una variante que se ha propuesto (modelo de conformación alterada) para las reacciones a alopurinol y para el síndrome de hipersensibilidad a abacavir (100-102).

Hasta el momento, sólo la interacción entre el abacavir y el alelo *HLA-B*57:01* ha sido resuelta a nivel mecanicista (100-102). El abacavir se une de forma no covalente

y dependiente de la concentración al surco de unión al péptido del *HLA-B*57:01*, incorporándose específicamente en el bolsillo de unión F. Esto da lugar a un cambio en la forma y en la química del surco de unión al antígeno, alterando de esta manera el repertorio de péptidos endógenos que no se unirían en al *HLA-B*57:01* en ausencia del fármaco. Así, el abacavir controla la selección de nuevos péptidos endógenos que son reconocidos ahora como extraños por las células T, activando a aquellos linfocitos T específicos del abacavir (103) y dando lugar a una respuesta inmunológica primaria y policlonal (100). Se ha demostrado que tanto las células T CD8 vírgenes como de memoria reaccionan frente al abacavir, una característica compartida con las células T aloreactivas. Además, la inducción de células que reaccionan frente al abacavir es independiente de señales co-estimuladoras y de la maduración de CPA o de células dendríticas (100, 104).

Además, también se ha observado que la carbamazepina, cuya hipersensibilidad se ha asociado a la presencia del alelo *HLA-B*15:02*, puede unirse a este alotipo, produciendo alteraciones en el repertorio de péptidos propios que son presentados. No obstante, la magnitud del cambio de repertorio inducido por carbamazepina es alrededor de un 15% menor que el observado para el abacavir (102).

1.2.3.1.2. Clasificación de las reacciones mediadas por mecanismos inmunológicos.

La clasificación de Coombs y Gell agrupa estas reacciones en cuatro categorías en función del mecanismo inmunológico predominante, designadas como Tipos I a IV (105). No obstante, cuando se propuso se desconocía la heterogeneidad funcional de las células T, por lo que posteriormente esta dicha clasificación fue modificada (84, 106). En cualquier caso, se ha de tener en cuenta que esta clasificación es una simplificación de sucesos complejos y que el sistema inmune con frecuencia combina distintas vías para actuar ante la presencia de un patógeno, en este caso un fármaco. Por otro lado, como se ha indicado anteriormente, estas reacciones requieren de una fase previa de sensibilización, que describiremos más adelante cuando nos refiramos a las reacciones inmunológicas inducidas por AINE, en las que se centra esta Tesis Doctoral.

a) **Reacciones de Tipo I: mecanismo mediado por IgE.** Se producen cuando un antígeno específico se une a receptores de IgE de alta afinidad presentes en mastocitos y basófilos, conduciendo a la liberación de mediadores como histamina, triptasa, leucotrienos (LT) y prostaglandinas (PG), que dan lugar a los síntomas de la anafilaxia, la urticaria y el angioedema (AE). Estas reacciones necesitan de una fase previa de sensibilización a un complejo de hapteno/molécula transportadora, que hace que los linfocitos B se transformen en células plasmáticas productoras de IgE (107) (Figura 2).

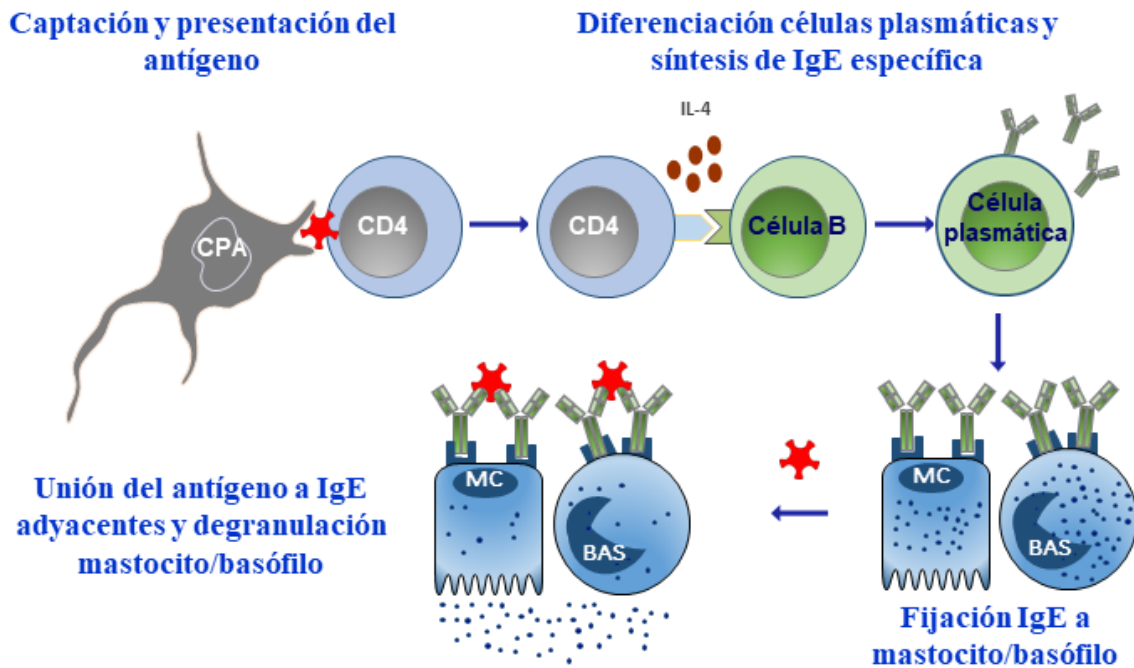


Figura 2. Reacciones de Tipo I. CD4, linfocito CD4; IL, interleuquina; MC, mastocito; BAS, basófilo.

b) **Reacciones de Tipo II: mecanismo citotóxico mediado por IgG.** El daño celular se produce por tres mecanismos que dan lugar a la destrucción celular o secuestro hepático y esplénico. El primero de ellos consiste en la activación de la vía clásica del complemento, que lleva a la lisis celular como consecuencia de la unión de las proteínas C3b o C3d a la superficie de las células diana o la vía alterna del complejo de ataque a membrana C5b-C9. Los dos restantes se basan en la acción directa de los fagocitos, que conduce a la opsonización de la célula y a su fagocitosis, y en la acción de las células citocidas naturales (células NK, del inglés *natural killer*), que lisan a las células que presentan los anticuerpos unidos (IgM y, sobre todo, IgG). Entre estas reacciones se incluyen la anemia hemolítica inducida por fármacos como penicilinas, levodopa, metildopa y quinidina (Figura 3).

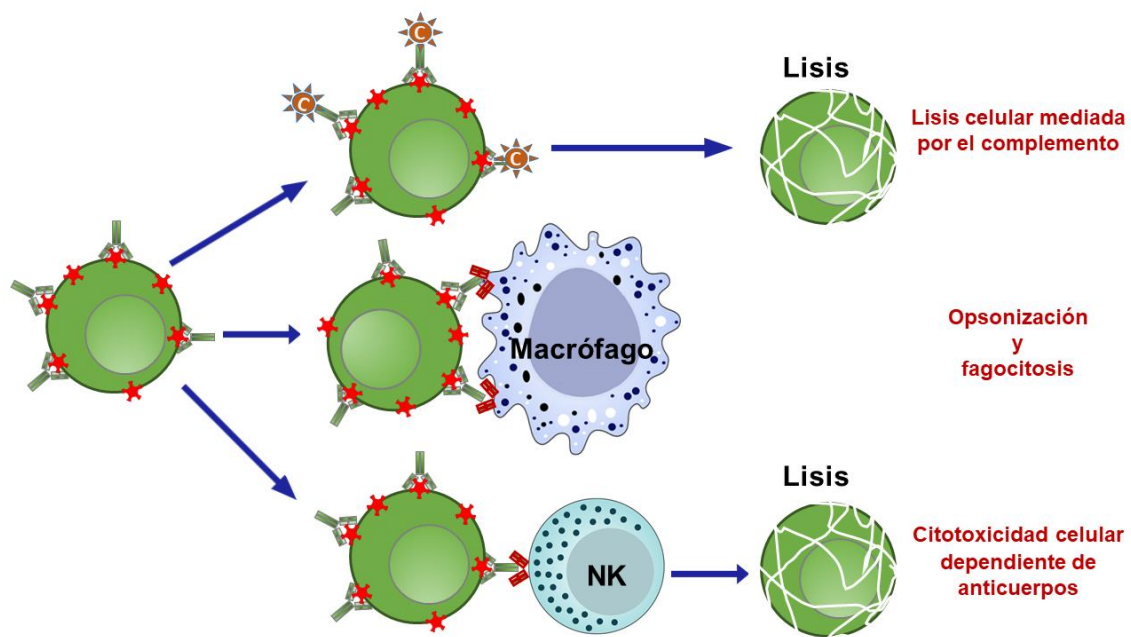


Figura 3. Reacciones de Tipo II.

c) **Reacciones de Tipo III: depósito de inmunocomplejos mediado IgG o IgM.**

Durante el tratamiento con un fármaco se pueden formar inmunocomplejos (IgG o IgM) que normalmente serían eliminados por las células del retículo endotelial sin producir síntomas de hipersensibilidad. Sin embargo, bajo circunstancias que se desconocen se desarrolla una alteración en el aclaramiento de estos inmunocomplejos y existe un déficit relativo de algunos componentes del sistema de complemento, conllevando a su depósito y reclutamiento de células inflamatorias en los tejidos, principalmente polimorfonucleares y anafilotoxinas producidas por el sistema de complemento (C3a y C5a). La enfermedad del suero fue la primera descrita por este mecanismo (Figura 4).

d) **Reacciones de Tipo IV: hipersensibilidad tardía mediada por células T.**

Estas reacciones se han clasificado en cuatro subtipos en función de las citocinas producidas, el patrón diferencial entre linfocitos colaboradores Th1 y Th2 (Th, del inglés *T helper*) y la participación de diferentes células inflamatorias como monocitos, eosinófilos o neutrófilos (84, 108) (Figura 5).

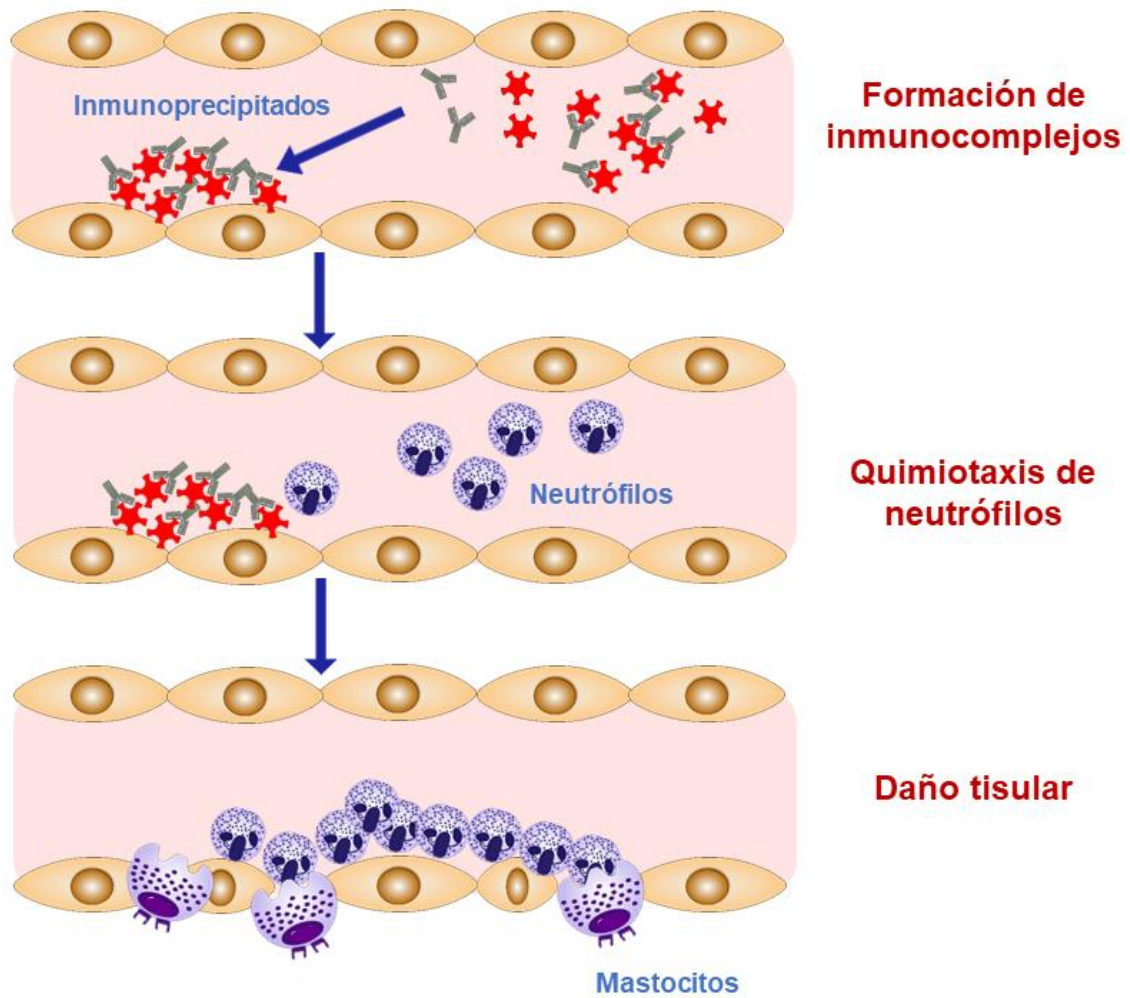


Figura 4. Reacciones de Tipo III.

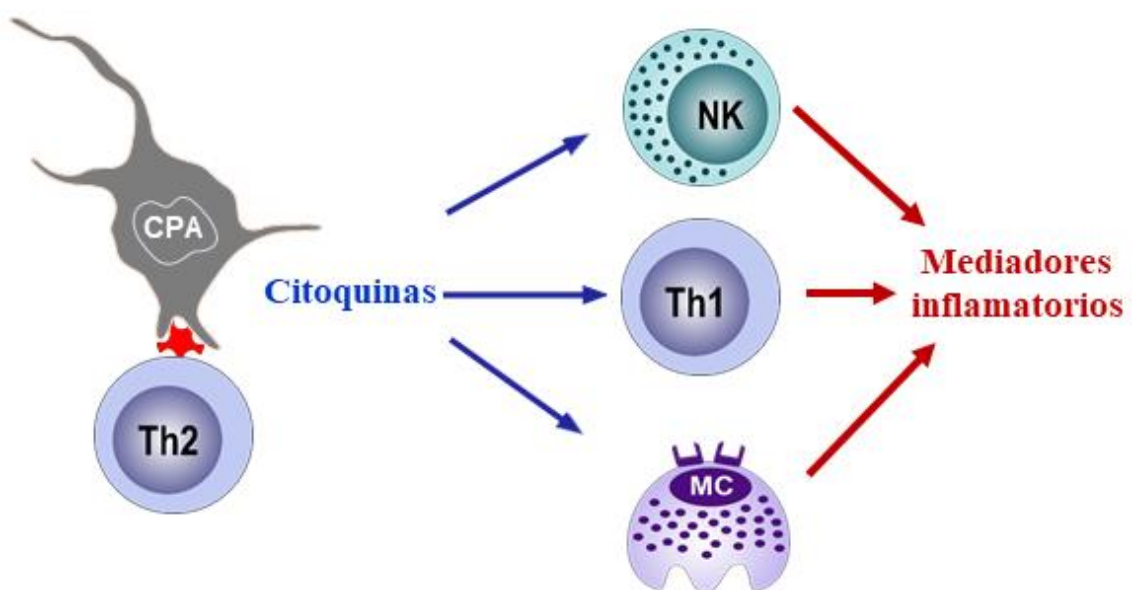


Figura 5. Reacciones de Tipo IV.

- *Reacciones de Tipo IVa.* Mediadas por linfocitos Th1, que activan a los monocitos mediante la secreción de IFN- γ . También conducen a la fijación del complemento en los isotipos de anticuerpos asociados en las reacciones de Tipo II y III (IgG1, IgG3) y a la activación de células CD8. Un ejemplo es la dermatitis de contacto.
- *Reacciones de Tipo IVb.* Mediadas por linfocitos Th2, que producen citoquinas IL-4, IL-5 e IL-13, con la estimulación consiguiente de células B (producción de IgE e IgG4), desactivación de macrófagos e inflamación eosinofílica. Un ejemplo es el exantema máculopapular (EMP) con infiltración de eosinófilos.
- *Reacciones de Tipo IVc.* Mediadas por linfocitos T efectores con actividad citotóxica, que producen la lisis de las células de los tejidos afectados a través de la liberación de perforina/granzima y FasL. Los linfocitos T citotóxicos pueden ser CD4+, si el antígeno es presentado por moléculas HLA clase II, o CD8+, si lo es por moléculas HLA clase I. Este tipo de mecanismo ocurre en muchas de las RHF tardías. Un ejemplo es el exantema ampolloso.
- *Reacciones de Tipo IVd.* Las células T cumplen el papel de promover inflamación de patrón neutrofílico. La producción de CXCL8 produce el reclutamiento de neutrófilos, y la de GM-CSF previene su apoptosis. Un ejemplo es la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG).

1.2.3.2. Reacciones mediadas por mecanismos no inmunológicos: hipersensibilidad no alérgica.

Los fármacos pueden activar a las células efectoras de la respuesta alérgica (mastocitos, eosinófilos, basófilos y neutrófilos), sin que se produzca un reconocimiento antigénico, es decir, sin que se evidencie la participación de anticuerpos o de células T específicos.

Los AINE son uno de los grupos farmacológicos que con mayor frecuencia producen este tipo de hipersensibilidad, aunque también lo hacen otros fármacos tales

como los medios de contraste radiológico, los relajantes musculares, y los antibióticos como quinolonas y vancomicina. Las RHF a AINE serán tratadas posteriormente.

1.3. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A AINE.

1.3.1. CLASIFICACIÓN Y CONSUMO DE LOS AINE.

Los AINE son uno de los grupos farmacológicos más utilizados en la práctica clínica, debido a sus múltiples indicaciones terapéuticas entre las que se encuentran el tratamiento del dolor, traumatismos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, entre otras más. Su elevado uso se ha mantenido en el tiempo, aunque los patrones de consumo hayan podido variar en el tiempo. Su uso se ve favorecido, además, porque en la mayoría de los países pueden obtenerse sin prescripción médica. De hecho, su consumo sigue aumentando en los países desarrollados (109, 110).

El ácido acetilsalicílico (AAS) fue el primer fármaco de esta familia en ser utilizado. Fue sintetizado en 1897 por los laboratorios Bayer, cuando se consiguió acetilar el grupo fenol del ácido salicílico y se comercializó como aspirina.

El AAS tiene como componente principal la salicina, obtenida de la corteza del sauce, que ya era utilizada en el año 1500 a. C., como se recoge en documentos históricos de la cultura egipcia (Papiro de Ebers), para el tratamiento del dolor inespecífico. El uso de la corteza de sauce continuó a lo largo de los siglos, siendo también recomendado incluso por Hipócrates en la antigua Grecia o en la época romana por Plinio el Viejo. A partir de la Edad Media, la corteza de sauce quedó relegada como tratamiento curativo siendo el opio el analgésico más utilizado por la clase médica, teniendo que pasar muchos años hasta que en 1783 Johan Buchner descubriera el principio activo de la corteza de sauce al que llamó Salicina (de *salix*) (111).

El consumo de AAS se ha incrementado del 30.2% al 40.2% durante el período 2005-2011 (109), predominando su consumo en sujetos mayores de 45 años, debido a su prescripción como tratamiento de enfermedades cardiovasculares o de prevención de sus factores de riesgo.

Grupo farmacológico		Fármacos
Derivados de ácido salicílico	Acetilados	AAS.
	No acetilados	Salsalato, diflunisal, salicilato sódico.
Ácidos propiónicos		Ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, oxaprozina, suprofeno.
Ácidos acéticos	Arilacéticos	Diclofenaco, aceclofenaco, nabumetona, ketorolaco, etodolaco.
	Indolacéticos	Indometacina, sulindaco.
Ácidos enólicos	Pirazolonas	Metamizol (dipirona), propifenzona, fenilbutazona.
	Oxicams	Piroxicam, meloxicam, lornoxicam, tenoxicam.
Ácidos antranílicos (fenamatos)		Ác. mefenámico, ác. meclofenámico, ác. flumifenámico, ác. tolfenámico.
Para-aminofenoles		Paracetamol.
Inhibidores selectivos de la COX-2		Celecoxib, etoricoxib.

Tabla I. Clasificación de los principales AINE en función de su estructura química. Aunque las pirazolonas son considerados AINE en el entorno clínico, tienen poca potencia de inhibición de la ciclooxigenasa (COX)-1 y escasos efectos anti-inflamatorios. Algo similar ocurre con el paracetamol cuya actividad anti-inflamatoria es escasa.

Además del AAS, muchos han sido los grupos de AINE sintetizados. Estos se clasifican en función de su estructura química tal como se indica en la Tabla I.

En España, los AINE más consumidos son el metamizol y el ibuprofeno (112, 113), siendo este último también el más consumido en otros países como Alemania, EEUU y Dinamarca (114-116). Sin embargo, otros estudios como el realizado en 15 países, identificó al diclofenaco como el más consumido (117).

El consumo de AINE puede variar en función del sexo, siendo las mujeres las mayores consumidoras de AINE diferentes al AAS, aunque este consumo tiende a igualarse con la edad. El consumo también se ha relacionado con el nivel educativo, siendo este mayor cuanto más alto es este último (118).

1.3.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS AINE SEGÚN SU CAPACIDAD DE INHIBICIÓN COX-1 Y COX-2.

El mecanismo de acción de los AINE consiste en la inhibición de la enzima COX-1, que se ocupa de la oxidación del ácido araquidónico para dar lugar a la síntesis de mediadores inflamatorios. El ácido araquidónico es un ácido graso poli-insaturado de 20 carbonos que se libera de la membrana fosfolipídica como consecuencia de diversos estímulos celulares. Se metaboliza por tres vías que dan lugar a la formación de diferentes tipos de eicosanoides, que participan en la homeostasis y en la inflamación (Figura 6). La primera de las vías es la de la COX, que cataliza la formación de PG, prostaciclina (PGI) y tromboxanos (TX). La segunda vía es la de la enzima lipooxigenasa (LO), que da lugar a la formación de LT y lipoxinas (LX), específicamente a través de 5-LO y 15-LO, respectivamente. La tercera vía está mediada por enzimas de la familia del CYPP450, que dan lugar a la formación de ácidos epoxieicosatrienoicos (EET).

La enzima COX aparece en varias isoformas, COX-1 y COX-2. La COX-1, formalmente prostaglandina-endoperóxido sintasa 1, está codificada por un gen situado en el cromosoma 1, se encuentra en todas las células del organismo y es la responsable de la producción de prostanoides con acciones célula-específicos y con funciones fisiológicas de homeostasis. Así, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal la PGI₂ protege el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica y estimula la producción del jugo gástrico; PGD₂, PGE₂ y PGI₂ son mediadores del tono vascular, produciendo vasodilatación, mientras que el TXA₂ actúa como vasoconstrictor (119). La COX-2, codificada por un gen distinto al de la COX-1 (cromosoma 9), no se encuentra de forma habitual en los tejidos, sino que su expresión es inducida por citoquinas pro-inflamatorias producidas por distintas células o por endotoxinas (como el lipopolisacárido bacteriano). Así, por ejemplo, la expresión de COX-2 en macrófagos es estimulada por el IFN- γ y el TNF- α . Mientras que la expresión de COX-1 puede aumentar hasta 2-3 veces bajo determinados estímulos la de COX-2 puede hacerlo hasta 20 veces durante un proceso inflamatorio (120, 121).

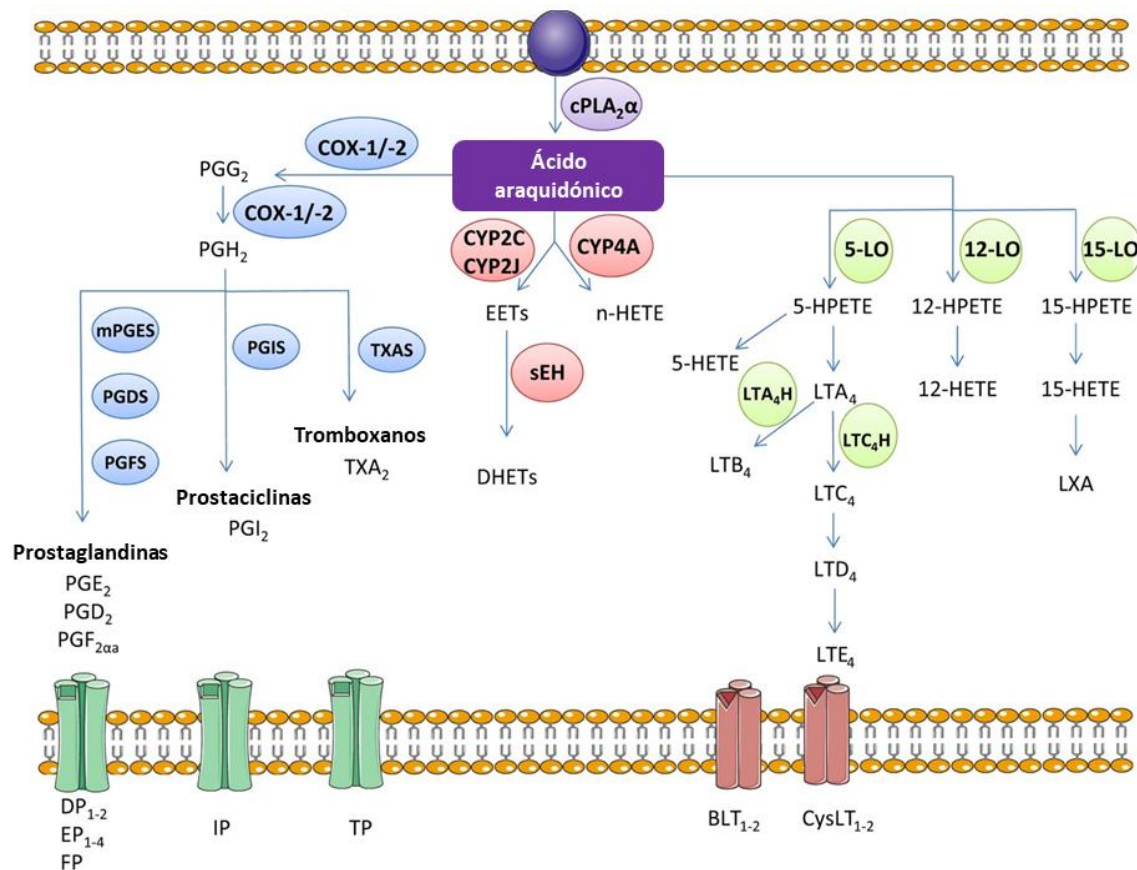


Figura 6. Metabolismo del ácido araquidónico. BLT, receptor de LTB_4 ; $cPLA_2\alpha$, fosfolipasa citosólica $A_2\alpha$; $CysLT$, receptor de cisteinil LT; DHET, ácido dihidroxi-eicosatrienoico; DP, receptor de PGD_2 ; EP, receptor de PGE_2 ; FP, receptor de PGF_2 ; HETE, ácido hidroxieicosatetraenoico; HPETE, ácido hidroperoxi-eicosatetraenoico; IP, receptor de PGI_2 ; mPGES, prostaglandina microsomal E_2 sintasa; sEH, epóxido hidrolasa soluble; TP, receptor de TXA_2 ; TXAS, tromboxano sintasa. *Modificado de Meirer et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2014;114(1):83-91.*

La masa molecular de las dos isoformas es similar, como lo son los sitios de unión de los AINE (121, 122). No obstante, mientras que los efectos antiinflamatorios se producen por la inhibición de la COX-2, algunos de sus efectos secundarios, como la toxicidad renal o la alteración de la mucosa gástrica, se deben a la inhibición de la COX-1. El grado de acción de los AINE sobre la COX-1 comparado con el de la COX-2 explica la variabilidad de la producción de efectos secundarios de los diferentes AINE en dosis terapéuticas. Mientras más favorable sea la *ratio* de actividad COX-2/COX-1 de un AINE, más potente será la actividad anti-inflamatoria y menores los efectos secundarios. Teniendo en cuenta este hecho, la industria farmacéutica ha desarrollado fármacos inhibidores selectivos de COX-2 (122, 123) (Figura 7).

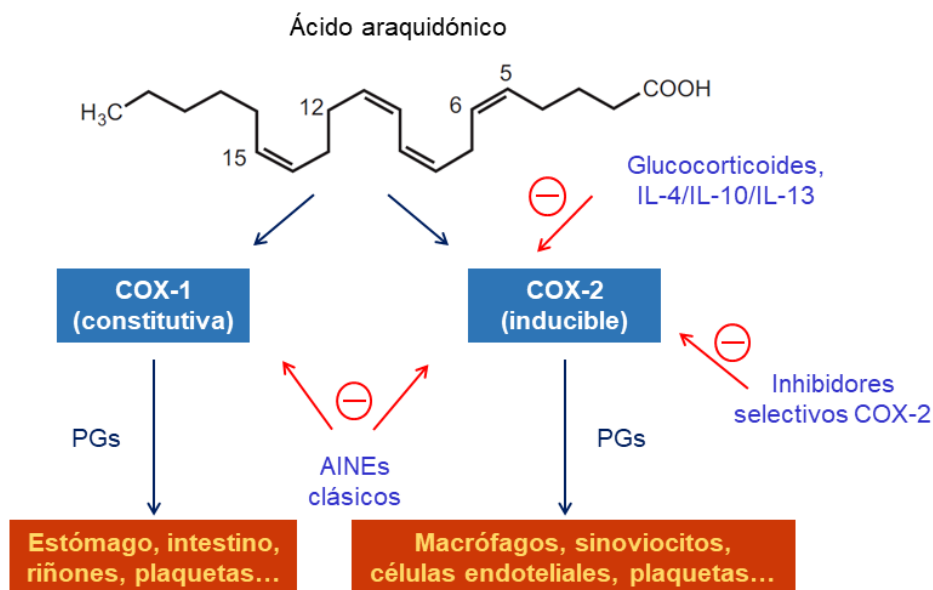


Figura 7. Actividad e inhibición de COX-1 y COX-2.

Los AINE pueden clasificarse en función de su potencia de inhibición de COX-1 y COX-2 (Tabla II).

Tipo de inhibición COX		Fármacos
Inhibidores potentes de COX-1 y COX-2		AAS, ibuprofeno, fenoprofeno, naproxeno, ketorolaco, diclofenaco, indometacina, piroxicam, ác. mefenámico, etodolaco.
Inhibidores débiles de COX-1 y COX-2		Paracetamol, salsalato.
Inhibidores selectivos COX-2	Parcialmente selectivos	Meloxicam, nabumetona.
	Altamente selectivos	Celecoxib, etoricoxib.

Tabla II. Clasificación de los principales AINE según su capacidad de inhibición de COX 1 y COX-2.

Finalmente, se ha identificado una posible variante de la COX-1, denominada COX-3, que se expresa fundamentalmente en el sistema nervioso central y el músculo cardíaco de mamíferos, incluidos los humanos (124-126). La relevancia de la expresión de COX-3 así como su inhibición por ciertos AINE aún continúa en estudio (127, 128).

1.3.3. CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A AINE.

El gran consumo de AINE en cualquier tramo de edad hace que la frecuencia de las RHF a estos fármacos sea elevada, pudiendo llegar a ser la causa de hasta un 10% de los ingresos hospitalarios debido a las que podrían haber sido prevenidas (129).

Aunque no existen estudios precisos de prevalencia, si se dispone de series de casos en los que se evidencia a los AINE como la causa principal de las RHF (65, 130). Así, se ha descrito que en el 50% de las RHF con un diagnóstico confirmado los AINE eran los medicamentos responsables, y también se ha descrito que son la principal causa de anafilaxia por fármacos.

Las RHF a AINE varían tanto en su mecanismo fisiopatológico como en sus características clínicas (Figura 8), incluyendo desde reacciones leves hasta otras que pueden suponer una amenaza para la vida del paciente. Por otro lado, en ocasiones puede ser difícil distinguirlas entre sí e incluso de otros tipos de RAF. Esto supone un reto diagnóstico para los alergólogos, por lo que a través de los años se ha intentado homogeneizar criterios y establecer una clasificación única de estas reacciones que facilite su diagnóstico y el manejo clínico de los pacientes (131).

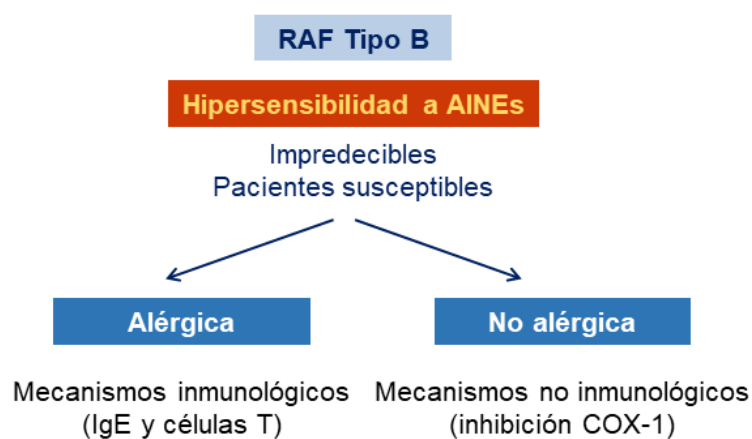


Figura 8. Clasificación general de las reacciones de hipersensibilidad a AINE.

La última clasificación de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI, del inglés *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) de la

hipersensibilidad a AINE, basada en la elaborada por Stevenson *et al.* (131), ha sido ampliamente aceptada (132). Como aquella, también tiene en consideración la manifestación clínica, la presencia de otra patología subyacente, y la reactividad cruzada con otros inhibidores de la COX-1. De esta manera, se diferencia entre reacciones de hipersensibilidad cruzada (RC) y reacciones de hipersensibilidad selectiva (RS). Las reacciones del primer grupo son las más frecuentes y en ellas los pacientes desarrollan diferentes episodios a AINE no relacionados químicamente, y su mecanismo no es inmunológico (hipersensibilidad no alérgica). En las del segundo grupo los pacientes presentan episodios ante un único AINE o ante diferentes AINE del mismo grupo, siendo los de diferentes grupos farmacológicos bien tolerados, y su mecanismo es inmunológico (hipersensibilidad alérgica). Además de los fármacos frente a los que se desarrollan estas reacciones, el intervalo temporal en el que éstas se producen tras la ingesta del fármaco (inmediatas o tardías) puede reflejar el mecanismo subyacente, ya sea inmunológico (mediado por IgE o por células T en las RS) o no inmunológico (RC) (132). La EAACI reconoce en la actualidad tres fenotipos diferentes inducidos por RC y dos fenotipos por RS a AINE (132) (Tabla III).

Tipo de reacción	Manifestación clínica	Temporalidad	Enfermedad de base	Reactividad cruzada	Mecanismo putativo
NERD	Obstrucción bronquial, disnea y/o síntomas nasales	Aguda (usualmente inmediata o hasta varias horas después de la exposición)	Asma y/o rinosinusitis	Sí	Inhibición de COX-1
NECD	Habones y/o AE		Urticaria crónica		
NIUA	Habones y/o AE		Inicio tardío (usualmente >24 horas de la exposición)	No	No
SNIUAA	Habones/AE/anafilaxia	Mediado por linfocitos T			

Tabla III. Clasificación de la EAACI de las reacciones de hipersensibilidad a AINE.

Estos cuadros clínicos tienen las siguientes características:

- **Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE** (NERD, del inglés *NSAIDs-exacerbated respiratory disease*), que se manifiesta principalmente

como obstrucción bronquial, disnea y congestión nasal/rinorrea, en sujetos con enfermedades respiratorias crónicas de base (asma/rinosinusitis/pólipos nasales). Previamente ha sido denominada *triada de aspirina*, *síndrome de Samter*, *síndrome de Widal* y *asma inducida por aspirina*.

- **Enfermedad cutánea exacerbada por AINE** (NECD, del inglés *NSAIDs-exacerbated cutaneous disease*), que se manifiesta con habones y/o AE, en sujetos con historia de urticaria crónica espontánea. Previamente se denominó *urticaria inducida por aspirina* y *enfermedad cutánea exacerbada por aspirina*.
- **Urticaria/AE inducido por AINE** (NIUA, del inglés *NSAIDs-induced urticaria/angioedema*), que se manifiesta con habones y/o AE, en sujetos sin otra patología de base.

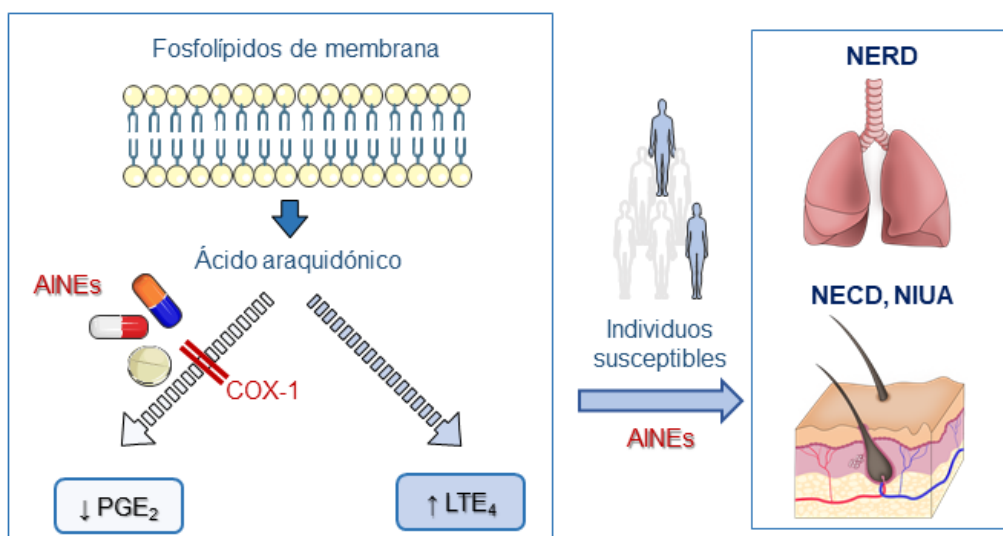


Figura 9. Inhibición de COX-1 e hipersensibilidad cruzada a AINE.

Como se ha indicado, el mecanismo subyacente en las RC no es inmunológico sino farmacológico, es decir, se relaciona con la inhibición de la COX-1. De acuerdo con la denominada “hipótesis de la COX-1”, la inhibición de esta enzima dirige el metabolismo del ácido araquidónico desde la síntesis de prostaglandinas hacia la de LT cisteinílicos (LTC₄, LTD₄ y LTE₄), que, en individuos susceptibles, dan lugar a una reacción (133, 134). Este modelo patogénico fue propuesto para la el asma inducida por aspirina (133) y se fundamentó en la existencia de niveles elevados de estos LT tras

administración de aspirina (135-139), extendiéndose después a la NECD y a la NIUA (140, 141) (Figura 9).

- **Urticaria/AE o anafilaxia inducida por un único AINE** (SNIUAA, del inglés *single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis*): reacciones inmediatas a un único AINE o a varios AINE del mismo grupo químico, que se manifiestan como urticaria, AE y/o anafilaxia.
- **Reacciones de hipersensibilidad tardía inducidas por un único AINE** (SNIDR, del inglés *single-NSAID-induced delayed hypersensitivity reactions*): reacciones de hipersensibilidad a un único AINE que aparecen usualmente a las 24-48 horas de la administración de un único AINE o de varios AINE del mismo grupo. Pueden producir cuadros cutáneos leves como la urticaria, el EMP y el exantema fijo medicamentoso (EFM), y cuadros de mayor gravedad como el síndrome de hipersensibilidad con eosinofilia y síntomas sistémicos, la PEAG y el complejo SSJ/NET. También pueden producir reacciones órgano-específicas, que afectan fundamentalmente al riñón y al hígado.

A pesar de su utilidad, esta clasificación no tiene en consideración otros fenotipos de RC y RS, como es el caso de las denominadas reacciones mixtas, en las que coexiste afectación cutánea y respiratoria, o el de las reacciones de hipersensibilidad selectiva a múltiples AINE (142-147).

Esta Tesis Doctoral se ocupará del estudio de las RS a AINE, que, aunque menos frecuentes, son las que inducen reacciones de mayor gravedad, siendo potencialmente fatales.

1.4. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD SELECTIVA A AINE.

1.4.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RS.

Como se ha indicado, las RS a AINE se producen frente a un único AINE o frente a varios AINE del mismo grupo farmacológico, con independencia de la potencia inhibitoria de la COX-1. Aunque las RC son las más comunes y han sido estudiadas en

mayor detalle, las RS son también de gran relevancia, con una prevalencia que varía del 0.1% al 3.6% en sujetos que consumen AINE (143, 144), habiéndose descrito en algunas poblaciones como las más frecuentes (148). En la población española se ha descrito que las RS representan hasta un 30% del total de la hipersensibilidad a AINE (146).

Después de la NIUA, la SNIUAA es la entidad clínica más frecuente inducida por hipersensibilidad a AINE, seguida muy de cerca por las reacciones mixtas (145, 146). La SNIUAA incluye a la anafilaxia como manifestación clínica, que es la reacción alérgica inmediata más grave (144). De hecho, los AINE son la principal causa de anafilaxia inducida por fármacos, un lugar anteriormente ocupado por los BL (149, 150). Los AINE más frecuentemente implicados en la SNIUAA son el metamizol y el ibuprofeno, seguidos del diclofenaco, el AAS y el paracetamol (151-153).

La prevalencia de las SNIDR se desconoce, aunque se ha descrito que las reacciones con clínica cutánea de tipo exantema, dermatitis de contacto y la fotosensibilidad, son las más frecuentes. Cualquier AINE puede producir este tipo de reacciones, aunque los derivados propiónicos, el metamizol, los oxicams y los inhibidores de COX-2 son los más frecuentemente implicados, pudiendo también inducir reacciones graves como el complejo SSJ/NET (144, 153).

1.4.2. INMUNOFISIOPATOLOGÍA DE LAS RS.

Las RS se producen por mecanismos inmunológicos mediados por IgE o por células T, considerándose reacciones tipo I o IV de acuerdo con la clasificación de Coombs y Gell, respectivamente (105). Las primeras son reacciones inmediatas, ya que suelen desencadenarse durante los primeros 60 minutos tras la toma del AINE, mientras que las segundas son reacciones tardías, ya que suelen aparecer después de 24 horas.

1.4.2.1. Inmunofisiopatología de la SNIUAA.

Como se ha indicado, debido a su pequeño tamaño molecular los fármacos se comportan como haptenos, es decir, ellos o sus metabolitos necesitan unirse a macromoléculas, fundamentalmente proteínas, para dar lugar a una respuesta inmunológica, lo que requiere de una primera fase de sensibilización (Figura 10). Una

vez formado, el complejo hapteno-proteína es procesado por las células presentadoras de antígeno, que lo presentarán a los linfocitos T CD4 y los activarán. Una vez activados, estos linfocitos interactuarán con las células B, que sufrirán un proceso de expansión clonal y se convertirán en células plasmáticas productoras de IgE específica del complejo hapteno-proteína. Esta inmunoglobulina es secretada al torrente sanguíneo, donde sensibilizará a los basófilos circulantes y a los mastocitos tisulares al fijarse a través de su región Fc al receptor de alta afinidad presente en la superficie de ambas células. Esta primera fase es clínicamente asintomática.

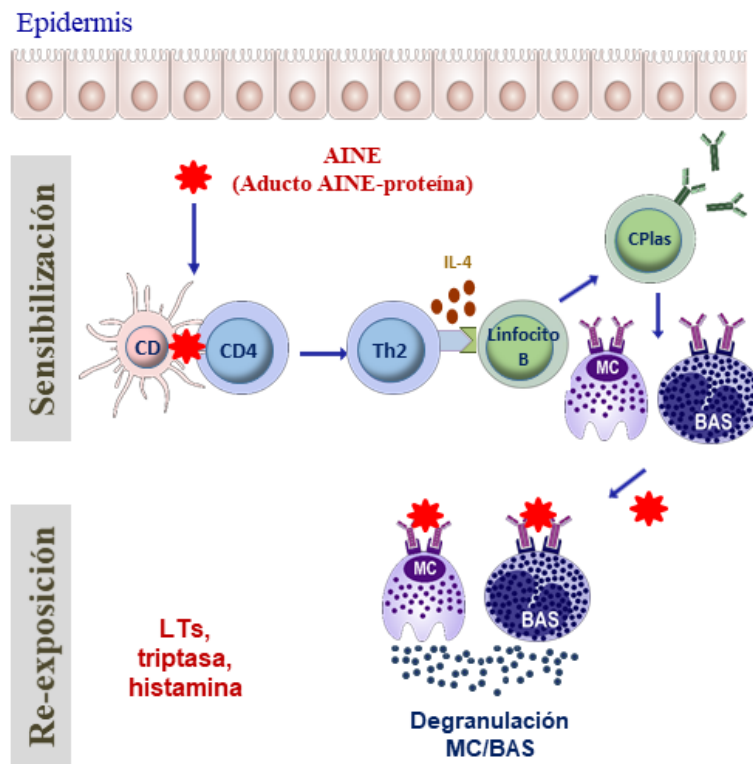


Figura 10. Mecanismo fisiopatológico de la SNIUAA.

Con una nueva exposición al fármaco se produce la denominada fase efectora. En ella el complejo hapteno-proteína se une a dos moléculas adyacentes de IgE en la superficie de basófilos y mastocitos, activándose una cascada de señalización intracelular que conduce a la liberación de mediadores vasoactivos como histamina, PGD₂, LTC₄, factores quimiotácticos de eosinófilos y basófilos, factor activador de plaquetas y bradicinina. Esta fase es la que desencadena la aparición de sintomatología (149, 154, 155).

1.4.2.2. Inmunofisiopatología de la SNIRD.

De acuerdo con la clasificación de Coombs y Gell, las SNIDR pueden ser reacciones citotóxicas mediadas por anticuerpos IgG o IgM fármaco-específicos (reacciones tipo II), por inmunocomplejos (tipo III) o por mecanismos celulares (tipo IV) (156, 157). Aunque los AINE pueden inducir cualquier entidad clínica mediada por células T (84, 158, 159), en la clasificación de la EAACI se consideran únicamente las de tipo IV (132). Como se ha descrito anteriormente, estas últimas se dividen en cuatro subtipos, IVa, IVb, IVc y IVd, cada uno caracterizado por la participación de células específicas: monocitos, eosinófilos, neutrófilos o células T citotóxicas. No obstante, puede producirse un solapamiento de cualquiera de estos mecanismos dando lugar a las manifestaciones clínicas de las SNIDR.

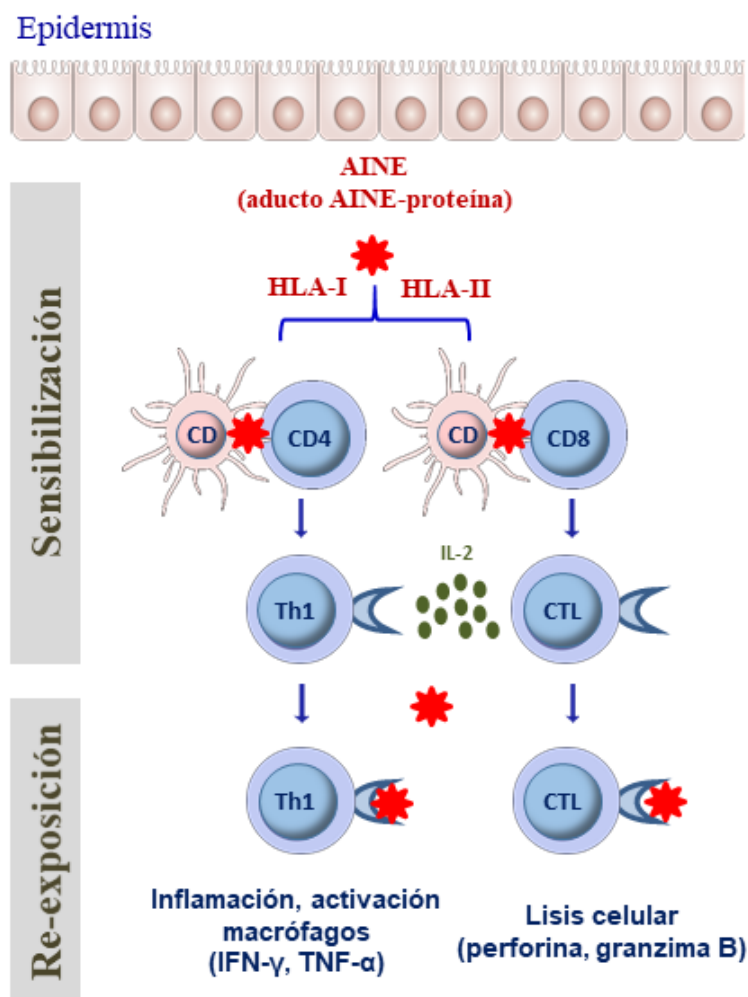


Figura 11. Mecanismo fisiopatológico de las SNIDR. TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; CTL, linfocito citotóxico.

En estas reacciones, las células T CD4+ y CD8+ fármaco-específicas reconocen a los fármacos implicados a través de receptores T dependientes del HLA. Estudios funcionales e inmunohistoquímicos de células T reactivas a fármacos en pacientes con distintos tipos de exantemas han descrito que la existencia de diferentes subpoblaciones de células T desencadenan diferentes presentaciones clínicas. Por ejemplo, en el EMP, células T CD4 perforina+ y granzima B- eliminan a los queratinocitos activados; mientras que linfocitos T CD8 citotóxicos presentes en la epidermis se asocian con la formación de lesiones vesiculares y ampollosas. Además, los linfocitos T fármaco-específicos inducen reacciones cutáneas inflamatorias a través de la liberación de distintas citoquinas y quimiocinas, como, por ejemplo, IL-5, interferón e IL-8 (84) (Figura 11).

1.4.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS RS.

Las manifestaciones clínicas son variadas y dependen del mecanismo inmunológico implicado.

1.4.3.1. Manifestaciones clínicas de la SNIUAA.

La SNIUAA aparece durante los primeros 60 minutos tras la administración del fármaco, predominando la afectación cutánea, y con manifestaciones que varían desde el AE localizado y cuadros urticariales leves hasta otras más graves como el edema laríngeo y la anafilaxia (132, 152, 160).

Se ha descrito que más de la mitad de pacientes con RS han presentado más de un episodio con un único AINE o varios episodios con AINE del mismo grupo farmacológico, y que la última reacción presentada fue más grave que las previas (146, 149). Aunque de forma infrecuente, se han descrito algunos pacientes con SNIUAA que únicamente manifiestan síntomas respiratorios al tiempo que toleran inhibidores potentes de COX-1, que podrían ser confundidos con NERD (161).

Un estudio observacional reciente ha mostrado que los AINE son la principal causa de anafilaxia, representando el 48% del total, siendo los principales responsables el metamizol, el diclofenaco y el AAS (149). Todos ellos desencadenaron reacciones de grado III y IV, de acuerdo con la escala de reacciones sistémicas de la WAO (149, 158,

162). En otro estudio los AINE más frecuentemente implicados fueron el diclofenaco y el celecoxib (152), Sin embargo, las pirazolonas son la causa más frecuente de SNIUAA en aquellos países donde están disponibles, como España, produciendo frecuentemente reacciones sistémicas de tipo anafilaxia (146, 163, 164).

Los AINE del grupo de los arilpropiónicos también se han descrito como la causa principal de la SNIUAA, aunque ocupan el segundo lugar en aquellos países donde se comercializan las pirazolonas. A pesar de la variedad de cuadros clínicos que puede producir (151), el ibuprofeno induce con mayor frecuencia urticaria y/o AE mientras que el naproxeno y el dexketoprofeno inducen más frecuentemente anafilaxia y urticaria/AE (165, 166).

Otros AINE frecuentemente implicados en la SNIUAA son el diclofenaco, que suele producir reacciones anafilácticas, los inhibidores selectivos de COX-2 y el paracetamol, de los cuales se han publicado algunas series de casos (152, 167-169).

Recientemente se ha descrito otro fenotipo de RS de aparición inmediata al que se ha denominado *Reacciones Inmediatas Selectivas a Múltiples AINE*. Los pacientes con este tipo de reacciones presentan episodios con los mismos síntomas de las reacciones SNIUAA pero que se desencadenan por fármacos de 2 o incluso 3 grupos farmacológicos diferentes de AINE y presentan tolerancia a AAS comprobada mediante una prueba de exposición controlada (PEC) (147, 170). La prevalencia de este fenotipo es desconocida y es probable que algunos pacientes sean diagnosticados de RC si no se les ha realizado una PEC con AAS.

1.4.3.2. Manifestaciones clínicas de las SNIDR.

En estas reacciones la temporalidad entre la administración del fármaco y la aparición de síntomas, así como el cuadro clínico, su evolución y severidad, muestran una gran variabilidad. Por otro lado, incluyen desde reacciones leves hasta reacciones graves con riesgo de muerte. Los síntomas suelen aparecer tras las primeras 24 horas de la administración del AINE, aunque se ha descrito que pueden hacerlo incluso semanas después de iniciado un nuevo tratamiento, aunque en el caso de la re-exposición a un fármaco tolerado previamente los síntomas pueden aparecer más precozmente (84, 171).

Las SNIDR cursan con afectación cutánea, siendo el exantema la entidad clínica más frecuente, y en una proporción menor pueden aparecer reacciones con síntomas órgano específicos y/o sistémicos, siendo éstos cuadros clínicos más graves. Dentro de estas reacciones podemos destacar:

a) *EMP*. Es el tipo de exantema más frecuente y su sintomatología suele ser leve. Suele aparecer a los siete días de la exposición al AINE y se resuelve al suspender el tratamiento en un intervalo similar. Clínicamente se presenta como una erupción cutánea que combina lesiones maculares y papulares (pequeñas y no pustulosas), por lo que suele describirse como morbiliforme (Figura 12). Los pacientes pueden referir prurito moderado a intenso, así como fiebre (172). Los AINE del grupo arilpropiónicos, específicamente el ibuprofeno y naproxeno, y las pirazolonas, son los AINE que causan con mayor frecuencia el EMP (164, 173).



Figura 12. EMP.

b) *EFM*. Los AINE son una de las principales causas de esta entidad, que se caracteriza por la presencia de una o más lesiones en forma de parches eritematosos y circulares, que se resuelven dejando hiperpigmentación. La re-exposición al fármaco implicado produce reaparición de las lesiones en la misma localización de la original, con posibilidad de aparición de lesiones adicionales (Figura 13) (174).

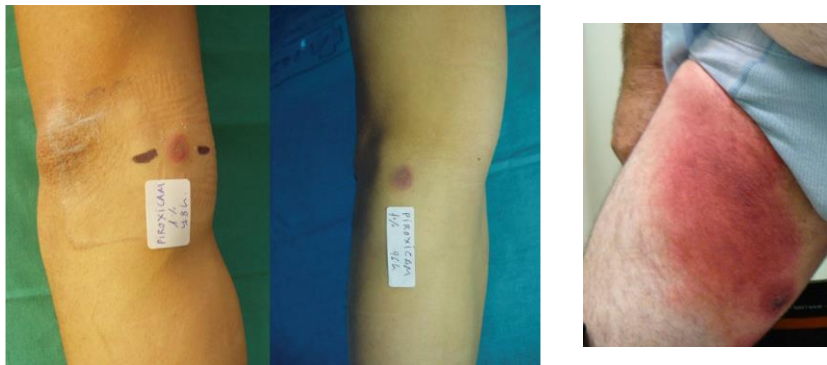


Figura 13. EFM.

c) *Urticaria no inmediata*. Esta entidad se diferencia de la urticaria de los pacientes con NIUA por la temporalidad entre la exposición al AINE y la aparición de las lesiones, ya que suele ser de varias horas, incluso 24 horas después de la administración del fármaco (Figura 14).



Figura 14. Urticaria.

d) *Dermatitis de contacto y fotosensibilidad*. Los AINE de administración tópica son una de las principales causas de dermatitis de contacto por fármacos, siendo el ketoprofeno, el diclofenaco y el etofenamato los más frecuentemente implicados. La exposición a rayos ultravioleta tras el contacto cutáneo con el fármaco desencadena la aparición de eritema, lesiones pápulo-vesiculares y prurito localizados en el área donde se administró el AINE (175, 176) (Figura 15).



Figura 15. Dermatitis de contacto y por fotosensibilidad.

e) *PEAG*. Se caracteriza por la aparición de lesiones pustulosas (estériles y subcorneales en la epidermis), asociadas a fiebre, leucocitosis y en ocasiones eosinofilia, que suelen resolverse rápidamente al interrumpir el tratamiento (Figura 16). Los AINE principalmente implicados son la nimesulida, los arilpropiónicos (ibuprofeno y naproxeno), el AAS y el celecoxib (177).



Figura 16. PEAG.

f) *Reacciones ampollosas graves: SJS/NET*. Son reacciones poco frecuentes, teniendo una incidencia entre 1.1 y 7.1 casos por millón de personas-año, y potencialmente fatales (178). Los síntomas pueden ocurrir después de 1-8 semanas de iniciado el tratamiento con el fármaco causante. El cuadro se suele iniciar con una erupción generalizada que progresa en días a ampollas con posterior pérdida de continuidad de la epidermis. Es frecuente la afectación de mucosas (conjuntival, oral, genital, etc.) y en los casos más graves puede desarrollarse hepatitis y nefritis. En función del porcentaje de piel afectada, se denomina SSJ (menos del 10% de la superficie corporal

total del paciente), solapamiento SSJ/NET (10%-30%) y NET (mayor del 30%) (Figura 17). Los AINE del grupo oxicams y los inhibidores selectivos de COX-2 son causa frecuente de este tipo de reacciones (179, 180).



Figura 17. SSJ/NET.



Figura 18. DRESS.

g) *Síndrome de hipersensibilidad o erupción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos* (DRESS, del inglés *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*). Se considera una reacción grave caracterizada por la presencia de fiebre, erupción cutánea, linfadenopatías, alteraciones hematológicas (principalmente hipereosinofilia y linfocitosis atípica) y afectación de varios órganos, que se manifiesta como hepatitis, insuficiencia renal, neumonitis y carditis (Figura 18). Los síntomas del DRESS aparecen entre 2-8 semanas tras la toma del fármaco y los síntomas pueden

empeorar incluso al suspender el tratamiento con el fármaco implicado. Los AINE más frecuentemente implicados son ibuprofeno, ácidos acéticos, fenilbutazona y celecoxib (177, 181).

1.4.4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.

La participación de un mecanismo inmunológico implicado en las RS a AINE no siempre puede ser demostrada mediante pruebas específicas, por lo que en muchas ocasiones sólo se dispone de evidencias indirectas, como pueden ser las características clínicas de la reacción y la tolerancia comprobada a AINE inhibidores potentes de COX-1 de un grupo farmacológico diferente al implicado. En la actualidad no se dispone de herramientas *in vivo* e *in vitro* con sensibilidad suficiente para establecer un diagnóstico. Por lo tanto, el objetivo principal de un estudio alergológico es establecer si el paciente presenta una reacción de hipersensibilidad selectiva o cruzada.

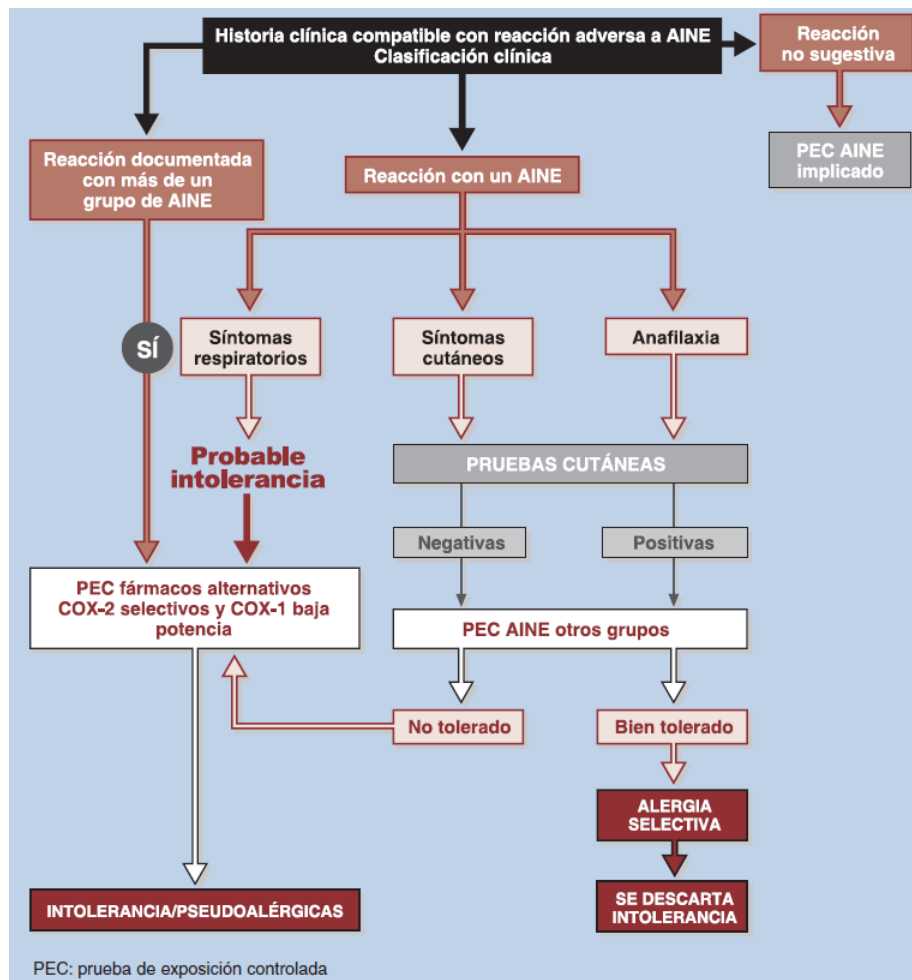


Figura 19. Algoritmo de la SEAIC para el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a AINE.

Para ello se siguen los algoritmos diagnósticos propuestos por entidades de referencia como la EAACI y la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) (Figuras 19, 20 y 21).

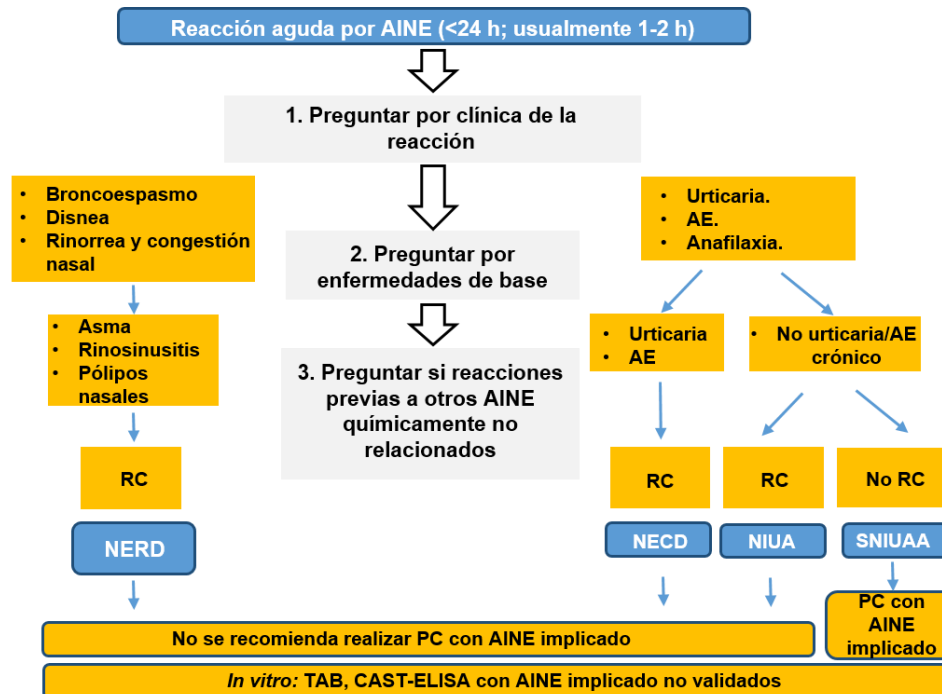


Figura 20. Algoritmo de la EAACI para el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a AINE. PC: prueba cutánea.

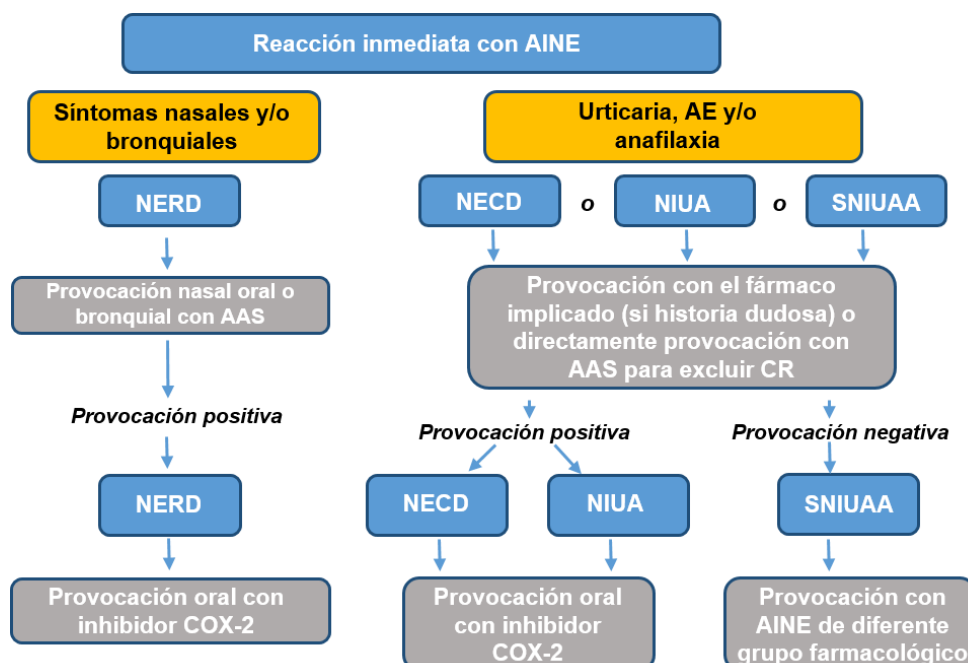


Figura 21. Algoritmo de la EAACI para el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a AINE utilizando la prueba de provocación.

1.4.4.1. La HC.

La HC es fundamental en el diagnóstico de estas reacciones. En ella deben consignarse el AINE implicado en cada episodio y el número de episodios, las manifestaciones clínicas, así como el intervalo de tiempo transcurrido desde la toma del fármaco y la aparición de los síntomas. Además, se debe registrar la exposición previa y posterior a otros AINE (incluyendo los nombres específicos y sus dosis). Los pacientes deben ser interrogados, además, sobre su tolerancia al AAS y/u otros inhibidores potentes de COX-1 (182).

En el documento consenso de la EAACI sobre el diagnóstico y manejo de la hipersensibilidad a AINE, se indica que el diagnóstico de SNIUAA se basa en una historia de síntomas inducidos por un único grupo de AINE en un paciente sin antecedentes de enfermedad crónica cutánea (un nivel de recomendación D). Este diagnóstico será más consistente si el paciente refiere tolerancia a AINE de estructura química diferente (también con un nivel de recomendación D). Con respecto a las reacciones de tipo SNIDR, se describe que el diagnóstico está principalmente basado en la HC, sin especificar un grado de recomendación (132).

Por último, aunque no se ha estudiado en detalle el grado de correlación entre el número de episodios y la probabilidad de la PEC positiva (el *gold standard* del diagnóstico), la existencia de 2 o más episodios con un único AINE junto a la tolerancia a inhibidores potentes de COX-1, asociados o no a pruebas *in vivo/in vitro* positivas, permiten el diagnóstico de las RS (146).

1.4.4.2. Pruebas cutáneas.

Las PC a fármacos son las pruebas más comúnmente utilizadas para evaluar la sensibilización. Sin embargo, no existe un consenso internacional único de cómo realizarlas y de interpretarlas. Por ello, se requieren estudios multicéntricos que permitan establecer las concentraciones de los distintos fármacos y la especificidad y sensibilidad de las PC. No existe información fidedigna sobre el procedimiento más adecuado a seguir y el valor diagnóstico de estas pruebas en el caso de los AINE, aunque su sensibilidad es baja. Las PC a utilizar variarán en función del tipo de RS a estudiar:

a) **SNIUAA.** Se utilizan la prueba intraepidérmica (PCI) y la prueba de intradermoreacción (PID) con lectura inmediata de su resultado (a los 15-20 minutos). La PCI con AINE parece tener un bajo potencial de producir reacción cutánea por irritación, y aunque su sensibilidad es baja, su especificidad es mayor del 95%. Por otro lado, se ha descrito, con un nivel de evidencia bajo, que la PID a concentraciones mayores de 0,1 mg/mL podría producir irritación (183). Las PC tienen un riesgo potencial de producir reacciones sistémicas, sobre todo la PID y las realizadas con pirazolonas (184, 185). Estos últimos fármacos mencionados, son los AINE para los que más se ha evidenciado una mayor utilidad de las PC (grado de recomendación C), aunque con su sensibilidad máxima es del 50% (163, 186, 187).

Con otros AINE se pueden realizar las PC pero con un grado de recomendación D según la EAACI (132), ya que no se ha comprobado su utilidad en grandes series de casos (157, 188). Además, tal y como se ha descrito con otros fármacos como los BL, la positividad de las PC disminuye en el tiempo, por lo que deben realizarse con el menor intervalo de tiempo posible desde ocurrido el episodio (182, 184).

b) **SNIDR.** Para este tipo de reacciones se utiliza la PID con lectura tardía (a las 24 horas), que es particularmente útil en el caso de que el fármaco responsable sea el metamizol (189, 190).

Las pruebas epicutáneas (PEP) o del parche son también de utilidad. La EAACI recomienda mezclar los AINE en vaselina a una concentración máxima del 10% para evitar falsos positivos por irritación cutánea. De hecho, se ha descrito que pacientes tolerantes a celecoxib tienen resultados positivos cuando se ha este se usa sin diluir (183, 191). En el caso del estudio de EFM, se recomienda realizar PEP en el lugar de aparición de las lesiones a estudio. Es importante tener en cuenta que tanto la PID como la PEP tienen una baja sensibilidad para el diagnóstico de estas reacciones, pero su especificidad es alta (132, 189).

1.4.4.3. Métodos *in vitro*.

Así como no existen protocolos estandarizados para las PC con AINE, no se dispone de pruebas *in vitro* estandarizadas, habiéndose desarrollado únicamente

prototipos experimentales para algunos AINE, sobre todo para el grupo de las pirazolonas. Además de estas pruebas *in vitro*, también se ha descrito el uso de la determinación de mediadores como histamina y triptasa durante la fase aguda de la reacción con el fin de apoyar la existencia de un mecanismo inmunológico (192).

En general, las pruebas *in vitro* para el estudio de las RS tienen una sensibilidad baja por lo que no pueden utilizarse como única herramienta diagnóstica, teniendo siempre relevancia la existencia de una HC congruente con una RHF.

a) **Determinación de IgE específica.** Dado que la SNIUAA se ha descrito como mediada por anticuerpos IgE específicos, se ha intentado desarrollar inmunoensayos que permitan su titulación, sin que estas pruebas se puedan validar para el diagnóstico de las reacciones inducidas por todos los AINE (153, 157, 158). De hecho, sólo se han publicado estudios que han identificado IgE específica a pirazolonas, AAS y paracetamol. Así, se han detectado niveles significativamente elevados de IgE específica a propifenazona (pirazolona) en el 58% de los pacientes con una historia de anafilaxia por este AINE, donde se incluían incluso pacientes con un resultado negativo en la PC. Además, el diagnóstico de SNIUAA se confirmó en el 96% de los pacientes gracias a la utilización conjunta de las PC y la determinación de IgE específica (163). Con respecto a lo publicado sobre AAS y el paracetamol, los trabajos se han basado en resultados de casos de pacientes aislados, por lo que se consideran como hallazgos anecdóticos (188, 193). También se ha intentado identificar anticuerpos IgE específicos a diclofenaco en pacientes con historia de RS, aunque los resultados han sido hasta ahora infructuosos (194).

b) **Test de activación de basófilos (TAB).** El TAB se ha descrito como una prueba adecuada en el estudio de las reacciones alérgicas inmediatas a fármacos y, que puede integrarse en el algoritmo diagnóstico. La combinación de una anamnesis correcta y de estudios *in vitro* como el TAB reducen la necesidad de realizar una PEC. Así, en un trabajo reciente se ha establecido una especificidad de 95% y una sensibilidad de 22% para el TAB con AINE, incluyendo paracetamol, derivados del ácido propiónico y AAS. Debido a la alta especificidad encontrada, los autores sugirieron que el TAB podría ser una prueba *in vitro* de primera línea para definir el diagnóstico y/o manejo terapéutico (195). También se dispone de información sobre la utilidad del TAB en la SNIUAA a

metamizol, la pirazolona más frecuentemente implicada en estas reacciones, habiéndose determinado una sensibilidad del 42%-54% y una especificidad del 85%-100% (184). La sensibilidad puede incrementarse si se usan metabolitos del metamizol, demostrándose así que estos juegan un papel importante en la activación de basófilos específicos (187). Además, se ha descrito la importancia de realizar esta prueba durante los primeros seis meses de ocurrida la SNIUAA, ya que posteriormente los resultados tienden a ser negativos (184, 196).

c) **Determinación de histamina y triptasa.** La determinación de mediadores inflamatorios durante la fase aguda de la reacción ayuda en la identificación del mecanismo responsable (192). La triptasa es la principal proteasa de mastocitos y se libera durante la activación de estas células, por lo que su elevación en sangre se ha correlacionado con el mecanismo inmunológico implicado en la SNIUAA (IgE), pudiendo observarse sobre todo una marcada elevación de la triptasa sérica en la anafilaxia (157, 197). La histamina es también otro mediador que se ha considerado en el estudio de la hipersensibilidad inmediata a fármacos, dado que es liberada principalmente por mastocitos y basófilos.

En los estudios en SNIUAA donde se ha analizado el valor de la elevación de triptasa e histamina, como por ejemplo en reacciones a derivados de arilpropiónicos, se ha observado que ambos mediadores pueden elevarse significativamente, aunque esto no siempre ocurre, y su elevación no se corresponde con la gravedad de la reacción, por lo que no pueden considerarse marcadores definitivos de una reacción alérgica (165, 192).

d) **Test de transformación de linfocitos (TTL).** El TTL es una prueba que permite determinar la proliferación de linfocitos en respuesta a la interacción con un fármaco (hapteno). La realización de TTL requiere de experiencia en técnicas de estudios celulares y equipos de alto coste, por lo que su aplicabilidad en la práctica clínica habitual es complicada.

Se han publicado resultados de esta prueba en reacciones a diversos fármacos, incluyendo AINE como diclofenaco, celecoxib y paracetamol, determinándose que su sensibilidad es baja, por lo que un TTL negativo no excluye la existencia de una RS. Sin

embargo, un resultado positivo puede tener relevancia en el diagnóstico de las RS (198, 199).

1.4.4.4. PEC.

La PEC o también llamada prueba de provocación, permite realizar el diagnóstico diferencial entre las RC y las RS, al comprobar la tolerancia a inhibidores potentes de COX-1, siendo el AAS el recomendado, y la indometacina en el caso de que este último fuera el implicado (132, 182). La dosis total acumulada (DTA) de AAS que es habitualmente administrada en la PEC es de 500 mg. De no realizarse esta prueba, los pacientes deberían evitar todos los AINE, lo que daría lugar a un sobre-diagnóstico y limitaría los beneficios que tendría el paciente al recibir tratamiento con aquellos AINE a los que no tiene hipersensibilidad (200).

Una vez establecido este diagnóstico diferencial, se ha de realizar una PEC con el AINE implicado, siempre y cuando el paciente haya presentado un solo episodio y/o este tenga una HC inconsistente con una RHF y la sintomatología no sea grave. Se ha observado que en sólo el 50% de los pacientes con sospecha de una RHF el resultado de la PEC fue positivo, lo que induce a pensar que en los pacientes con resultado negativo la reacción podría haberse estimulado por un cofactor ausente durante la realización de la prueba o que pudiera estar implicado un fármaco distinto a un AINE, así como un alimento o una infección viral aguda en el momento de la reacción. Actualmente se desconocen los parámetros clínicos que puedan predecir significativamente una PEC positiva en este tipo de reacciones (152).

La PEC está contraindicada en aquellos pacientes con clínica grave y, además, no debe realizarse si se ha obtenido un resultado positivo en una prueba cutánea y/o *in vitro* (148). Por otro lado, en la práctica clínica es posible evitar un único grupo de AINE debido a que éste puede ser reemplazado por otro que tenga el mismo efecto terapéutico (157, 182, 201).

1.4.5. HISTORIA NATURAL DE LAS RS.

En general, la historia natural de la hipersensibilidad a AINE ha sido estudiada fundamentalmente en las RC (202-204). Se dispone de poca información sobre la evolución natural de las RS a AINE, a pesar de que se desarrollen incluso desde la infancia y sean la causa principal de anafilaxia. Por ejemplo, se desconoce cuáles son los factores que determinen la aparición de uno u otro tipo de hipersensibilidad a AINE en la edad pediátrica. En niños, la proporción de RC *versus* RS varía desde un 25% hasta un 70%, mientras que en adolescentes y adultos es aproximadamente del 70% (146, 168, 170). Además, se ha descrito que en edades más tempranas la manifestación clínica más frecuente es el AE con o sin urticaria asociada, mientras que la anafilaxia lo es a partir de la adolescencia (205).

Actualmente no existen estudios con respecto a si las RS son RHF que se producen de forma transitoria a lo largo de la vida una vez que se manifiestan. Sin embargo, en el caso de las RS de tipo SNIUAA a metamizol, se ha observado cómo decrece la respuesta de los basófilos a dicho fármaco con el paso del tiempo. Gómez *et al.* realizaron un estudio en pacientes con diagnóstico confirmado de SNIUAA por metamizol mediante PC o PEC, observando que el 60% de los pacientes que habían tenido un TAB positivo en la primera evaluación (media de tiempo desde la reacción de 6.5 meses) presentó un resultado negativo 6 meses después (184). Este tipo de valoración se ha realizado en otros fármacos como los antibióticos BL, determinándose un 60% de negativización en un tiempo más prolongado (18 meses) (206). Se desconoce si esta negativización es equivalente a la remisión de RHF.

Una gran dificultad para establecer la evolución natural de las RH a AINE es que los estudios suelen centrarse en determinados grupos farmacológicos o en entidades específicas o son tan sólo evaluaciones generales de cómo ocurren las distintas entidades clínicas.

1.4.6. TRATAMIENTO DE LAS RS A AINE.

A continuación describiremos el manejo terapéutico a seguir en los pacientes con diagnóstico de RS.

1.4.6.1. Evitación del fármaco implicado.

Una vez confirmado el diagnóstico, el paciente deberá evitar exclusivamente el fármaco implicado así como aquellos con una estructura química similar, es decir todo el grupo farmacológico, pudiendo recibir tratamiento con el resto de AINE (132, 177).

Respecto a la reactividad cruzada entre AINE del mismo grupo, no se cuenta con datos suficientes para establecer qué pacientes deben evitar únicamente el fármaco o fármacos que desencadenaron la RS (165). La única forma de determinarlo es mediante la realización de PEC, lo cual no suele ser posible debido a la gravedad de las RS, al tiempo que se requiere para realizar la prueba y a la ausencia de predictores que aseguren que en el futuro no pueda ocurrir una RS.

Con excepción del AAS, debido a su efecto antiplaquetario, el efecto terapéutico de un grupo de AINE podrá ser reemplazado por otro de estructura química diferente o por fármacos de otro tipo (157, 201, 207).

1.4.6.2. Desensibilización.

La desensibilización a fármacos es el procedimiento mediante el cual se induce un estado temporal de tolerancia al fármaco responsable de producir una reacción. Consiste en la administración de dosis crecientes del fármaco hasta que se alcance la dosis terapéutica deseada y con tolerancia (208).

Este procedimiento no se recomienda en pacientes con RS, ya que no existe evidencia documentada de éxito en este tipo de hipersensibilidad y debido a que, como se ha mencionado en el apartado anterior, estos fármacos pueden ser reemplazados por otros con el mismo efecto terapéutico (157, 177, 207). Únicamente se han realizado procedimientos de desensibilización a AAS en pacientes con historia de RS que presentan complicaciones cardiovasculares, tales como un evento coronario agudo, y que, por lo tanto, precisan del efecto antiplaquetario de dicho fármaco (208, 209). En muchos de estos casos no se realiza un estudio alergológico completo previo a la desensibilización con AAS, pudiendo ser pacientes con RC y no ser pacientes con RS.

2. JUSTIFICACIÓN.



Aunque en España no se dispone de datos definitivos sobre su incidencia y prevalencia, las RHF son el motivo más frecuente de consulta en Alergología después de la rinitis y el asma (68, 69).

En la actualidad se acepta que los AINE son la causa más frecuente de RHF tanto en el ámbito intra como extra-hospitalario (65, 210). Desde la comercialización de la aspirina en 1889 se han sintetizado y comercializado un gran número de AINE con estructuras químicas no relacionadas, existiendo en la actualidad al menos 10 grupos farmacológicos diferentes. Los AINE son los fármacos de mayor consumo mundial, incluso aunque su patrón de consumo y comercialización puedan variar en función del país, ya que son empleados en cualquier rango de edad para tratar dolencias frecuentes debido a su amplia acción terapéutica, que incluye la analgésica, antipirética, antiinflamatoria y de inhibición plaquetaria (111, 121). Además, en muchos casos pueden adquirirse sin prescripción facultativa. Todo esto favorece la aparición de RHF en todos los tramos de edad, habiéndose descrito reacciones de este tipo con casi todos los grupos farmacológicos.

Las RHF producidas por los AINE incluyen un amplio espectro de entidades en lo que a su manifestación clínica y gravedad se refiere, lo que es un reflejo de la diversidad de mecanismos fisiopatológicos que participan en ellas. Por un lado, se encuentran, en términos generales, las RC, que se han asociado a un mecanismo dependiente de la inhibición de la enzima COX-1 y no a un mecanismo inmunológico y, por otro, las RS, que se atribuyen a mecanismos inmunológicos dependientes de anticuerpos IgE específicos o células T (131, 132).

Se ha estimado que en la población española las RS representan hasta un 30% de todas las reacciones de hipersensibilidad causadas a AINE, ocupando el segundo lugar después de las RC de tipo NIUA y seguidas muy de cerca de las reacciones con un patrón mixto con afectación cutánea y respiratoria simultáneas (146). A pesar de esto, no se dispone de estudios que se hayan ocupado de forma detallada de este tipo de reacciones.

Cualquier AINE puede dar lugar a una RS en sujetos susceptibles, incluidos los inhibidores de la COX-2, pero se ha descrito que los más frecuentemente implicados son el metamizol, el ibuprofeno, el diclofenaco, el AAS y el paracetamol. No obstante, pueden

existir variaciones en cada país, ya que el consumo de estos fármacos puede ser distinto e incluso algunos AINE pueden no estar comercializados. Además, aunque no se ha descrito ampliamente, el sexo y la edad pueden dar lugar a diferentes patrones de consumo y por lo tanto pueden producir variabilidad en las RS.

Por el momento no se conocen en profundidad los mecanismos inmunológicos que participan en las RS. Aunque se acepta ampliamente que las RS inmediatas se desencadenan por anticuerpos IgE específicos y las no inmediatas por linfocitos T, no siempre se han podido demostrar estos mecanismos en las reacciones producidas por los diferentes grupos farmacológicos de AINE (155, 157). La mayoría de estudios se han centrado en las RC, reacciones que están mediadas por un mecanismo diferente del de las RS, por lo que los hallazgos obtenidos en ellas no pueden extrapolarse o aplicarse a las RS. Todo esto repercute tiene su efecto sobre los protocolos diagnósticos, por lo que representan un reto en la práctica clínica.

Las pruebas *in vivo*, en concreto las PC, han demostrado, en general, tener una baja sensibilidad para el estudio de este tipo de reacciones (142, 189). Por otro lado, con respecto a la utilización de pruebas *in vitro*, sólo se han obtenido resultados de relevancia en las RS producidas por pirazonas (163). El paradigma de este tipo de pruebas es el TAB, técnica que ha sido empleada con éxito fundamentalmente con el metamizol, aunque aún no está validada ni disponible en la práctica clínica diaria (184, 187). Lo mismo ocurre para la prueba *in vitro* de tipo TTL, prueba que podría ser de utilidad en el diagnóstico de las RS no inmediatas.

La HC es una herramienta de relevancia para el diagnóstico de las RHF, y, en consecuencia, para el de las RS. Sin embargo, no existen suficientes estudios que analicen en profundidad las diferentes características clínicas de las RS y estimen su valor como herramientas diagnósticas y pronósticas de la utilidad de las pruebas *in vivo*, *in vitro* y/o PEC utilizando un número suficiente de casos.

La PEC es el *gold standard* para el diagnóstico de las RS. No obstante, la realización de la PEC con el AINE responsable implica un riesgo, ya que la anafilaxia es una de las manifestaciones más frecuentes de las RS, y supone un consumo importante de recursos, ya que requiere tiempo y personal entrenado. Por esta razón, en muchas

ocasiones no se realiza, lo que favorece que pueda persistir un diagnóstico erróneo. Por otra parte, para establecer el diagnóstico diferencial entre las RS y las RC siempre debe realizarse una PEC con AAS (o con indometacina en los casos donde el AAS sea el fármaco inductor de la reacción) (132, 182). Aunque la DTA de AAS que habitualmente se utiliza para ello es de 500 mg (146), es conocido que en la práctica clínica se llegan a utilizar dosis mayores sin que existan estudios que determinen cuál es la dosis suficiente para realizar el diagnóstico diferencial entre RS y RC.

Mención aparte merece el desconocimiento de la evolución natural de los pacientes con RS a AINE. Se ha descrito que la titulación de IgE específica a metamizol disminuye con el tiempo, observación hecha también en RHF a antibióticos BL, pero sin llegar a hacerse un estudio prospectivo con suficiente evidencia científica (184). También se ha planteado que la presencia de RS favorecería el desarrollo de RC a AINE o de enfermedades como la urticaria crónica. Tampoco está del todo claro el papel de la atopia o de otras enfermedades alérgicas en las RS.

Todo lo anterior justifica la necesidad de profundizar en el fenotipado de los pacientes con RS, ya que en última instancia permitirá una mejora de la metodología diagnóstica disponible. El estudio en profundidad de las RS nos permitirá conocer si existen diferencias entre los distintos grupos farmacológicos, con el fin de plantear nuevas herramientas diagnósticas, buscando siempre el beneficio de todos los pacientes que desarrollan episodios compatibles con reacciones de hipersensibilidad a AINE y la consecuente evitación innecesaria de estos fármacos.



3. OBJETIVOS.



3.1. OBJETIVOS GENERALES

1. Caracterizar fenotípicamente las Reacciones Selectivas a AINE.
2. Evaluar la asociación de las Reacciones Selectivas a AINE con otras patologías.
3. Analizar el valor de los diferentes métodos actualmente disponibles para el diagnóstico de Reacciones Selectivas a AINE.
4. Evaluar los marcadores de activación del Test de Activación de Basófilos en las Reacciones Selectivas Inmediatas por metamizol.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterización de las variables demográficas y clínicas de los pacientes con SNIUAA y SNIDR.

- 1.1. Identificar los grupos farmacológicos de AINE, así como los fármacos específicos inductores de las reacciones alérgicas, describiendo su frecuencia y distribución de acuerdo al sexo y edad de los pacientes.
- 1.2. Describir las entidades clínicas inducidas por los AINE, así como la relación de los intervalos de latencia tras la administración del fármaco e inicio de la reacción, en función de la entidad clínica y de los distintos grupos farmacológicos inductores de las reacciones alérgicas.
- 1.3. Describir la distribución de la proporción de pacientes diagnosticados de RS a lo largo del periodo de tiempo estudiado en esta Tesis Doctoral, buscando evidenciar si existen diferencias en función del sexo de los pacientes y de los grupos farmacológicos implicados.

2. Descripción de otras patologías presentes en los pacientes con RS.

- 2.1. Describir la proporción de co-morbilidades que se asocian a patología alérgica (urticaria crónica de base, rinitis, asma, poliposis nasal y alergia alimentaria o a otros fármacos) en los pacientes con RS.
- 2.2. Describir el estado atópico en los pacientes con RS.

- 3. Evaluar la utilidad de las distintas herramientas diagnósticas empleadas en las RS (HC, PC y PEC).**
 - 3.1. Analizar la utilidad de las PC de tipo PCI y PID en el diagnóstico de las RS por metamizol, así como de la PEP en el diagnóstico de las SNIDR.
 - 3.2. Comparar las distintas herramientas diagnósticas entre sí, así como las características clínicas de los pacientes diagnosticados con cada método en las RS.
 - 3.3. Analizar la utilidad de la PEC con 1 g de AAS en el diagnóstico diferencial entre RC y RS.

- 4. Evaluar la correlación entre los marcadores de activación del basófilo CD63 y CD203c, así como la especificidad y sensibilidad del TAB para cada marcador, en el conjunto de reacciones y en función de la entidad clínica en las SNIUAA por metamizol.**

4. MATERIAL Y MÉTODOS.



4.1. ÁMBITO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

Los pacientes incluidos en esta Tesis Doctoral, diagnosticados de RS a AINE, fueron seleccionados en la Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Alergología del Hospital Regional Universitario de Málaga (HRUM). La UGC de Alergología es el único centro de referencia de la provincia de Málaga, atiende a pacientes mayores de 14 años, y dispone de una unidad específica dedicada al estudio de alergia a fármacos.

Las muestras biológicas utilizadas fueron gestionadas por el Biobanco del HRUM-Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), que está integrado en el Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía y en la Plataforma Nacional de Biobancos (PT13/0010/0006-PT13/0010/0033), de acuerdo con los protocolos normalizados de uso habitual (ver Anexos). El trabajo experimental se realizó en el Laboratorio de Investigación del IBIMA, ubicado muy próximo tanto a la UGC de Alergología como al biobanco.

En esta Tesis Doctoral, que se ha realizado durante el periodo 2016-2019, se han incluido de forma retrospectiva aquellos pacientes con un diagnóstico confirmado de RS a AINE durante el periodo 1994-2016, de los que un grupo más reducido fueron también reevaluados de manera prospectiva. Además, se han incluido de forma prospectiva pacientes diagnosticados durante el periodo 2017-2019. En el primer caso se realizó una búsqueda en el Sistema de Información Integrado del Sistema Sanitario Público de Andalucía (DIRAYA), que permitió seleccionar a aquellos que cumplían los criterios de inclusión, que se detallan posteriormente, así como el acceso a su HC. Todos los pacientes consintieron dicho acceso, así como la utilización de la información contenida en su HC.

Para el diagnóstico de los pacientes se siguieron las directrices de la EAACI. En un número reducido de aquellos con reacciones SNIUAA a metamizol se realizó el TAB, previo consentimiento informado de los pacientes.

Toda la investigación realizada por nuestro grupo en el estudio de la hipersensibilidad a AINE ha contado con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de nuestro centro.

4.2. GRUPO DE ESTUDIO.

Se incluyeron pacientes mayores de 14 años con diagnóstico confirmado de RS a AINE que cumplieron uno de los siguientes criterios de inclusión:

- Presentar dos o más episodios (reacciones) con una clínica sugestiva de alergia a un único grupo farmacológico de AINE, con resultado positivo o negativo en una PC con el AINE implicado, y tolerancia comprobada por PEC a 500 mg de AAS.
- Presentar uno o más episodios de reacciones con una clínica sugestiva de alergia a un único grupo farmacológico de AINE, con resultado positivo en una PC o PEC con el AINE implicado, y tolerancia comprobada por PEC a 500 mg de AAS.

Fueron excluidos aquellos pacientes en los que se dieron cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Historia de reacción adversa a AINE no sugestiva de hipersensibilidad mediada por mecanismo inmunológico.
- No disponer de un diagnóstico definitivo por cualquier motivo (por ejemplo, contraindicación para la realización de PEC con el AINE implicado).
- Diagnóstico de hipersensibilidad a AINE por RC (mecanismo no inmunológico).

Tras finalizar el estudio alergológico y haber alcanzado el diagnóstico definitivo los pacientes seleccionados se clasificaron en dos grupos (132):

a) SNIUAA, si los síntomas de desarrollaron dentro de las 24 horas inmediatas a la toma del AINE.

b) SNIDR, si los síntomas se desarrollaron a partir de las 24 horas de la toma del AINE responsable.

En el TAB se incluyeron también, previo consentimiento informado, muestras de sujetos control, que carecían de antecedentes de hipersensibilidad a fármacos y que toleraban los AINE en el momento de ser incluidos.

4.3. ASPECTOS ÉTICOS.

Esta Tesis Doctoral se ha realizado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (Brasil, 2013), de la Asociación Médica Mundial, del Convenio del Consejo de Europa relativo a Derechos Humanos y Biomedicina, de la Declaración Universal de la UNESCO sobre Genoma Humano y Derechos Humanos, y de las Normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (BPCCPMP/ICH/135/95), así como con la aprobación del Comité Ético del HRUM.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para la realización del estudio alergológico a medicamentos en el contexto de la práctica clínica habitual, y dieron su aprobación para la utilización de la información contenida en su HC para fines de investigación. Los datos se registraron de forma anónima, conforme a las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre y Ley 15/1999 de 15 de diciembre). Para proteger la confidencialidad de la información personal de los participantes, se procedió de la siguiente forma:

- Los datos que pudieran identificar al participante se separaron del resto de la información recogida en la HC.
- De forma consecutiva a su inclusión en el estudio, se asignó a cada sujeto un número con el que se le identificó e incluyó en la base de datos.
- El análisis de la información se realizó siempre de forma agregada y nunca individual.

- La base de datos estuvo protegida electrónicamente con códigos que permitieron el acceso únicamente a la investigadora.
- Todos los investigadores colaboradores participantes se comprometieron a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información obtenida.

Las muestras biológicas obtenidas fueron almacenadas y custodiadas con las garantías de calidad, trazabilidad y confidencialidad que exige la legislación nacional (Ley de Investigación Biomédica 14/2007, RD 1716/2011, LOPD15/1999) en el Biobanco de IBIMA, tras firma del consentimiento específico de biobanco.

4.4. ESTUDIO ALERGOLÓGICO.

Como se ha indicado, los pacientes incluidos en este estudio fueron diagnosticados de RS a AINE de acuerdo con el protocolo diagnóstico de la UGC de Alergología del HRUM, que sigue las recomendaciones de las guías descritas por entidades de referencia, como la EAACI (132) y la SEAIC (<https://www.seaic.org/profesionales/biblioteca-virtual/recomendaciones-y-algoritmos>). Dicho protocolo implica en determinados casos la realización de pruebas *in vivo* e *in vitro*. En la Figura 22 se muestra de forma resumida el algoritmo diagnóstico utilizado.

El diagnóstico de RS a AINE se realizó partiendo de una HC compatible con síntomas de RHF (sean de aparición inmediata o tardía tras la administración de un AINE) y la comprobación de tolerancia a AINE diferentes al implicado, principalmente inhibidores potentes de COX-1, siendo el AAS el de referencia para establecer dicha tolerancia. Además, en las RS por metamizol se realizaron PC de tipo PCI o PID en el caso de la SNIUAA o SNIDR producida por dicho fármaco, y de tipo PEP a diferentes AINE en el caso de la SNIDR.

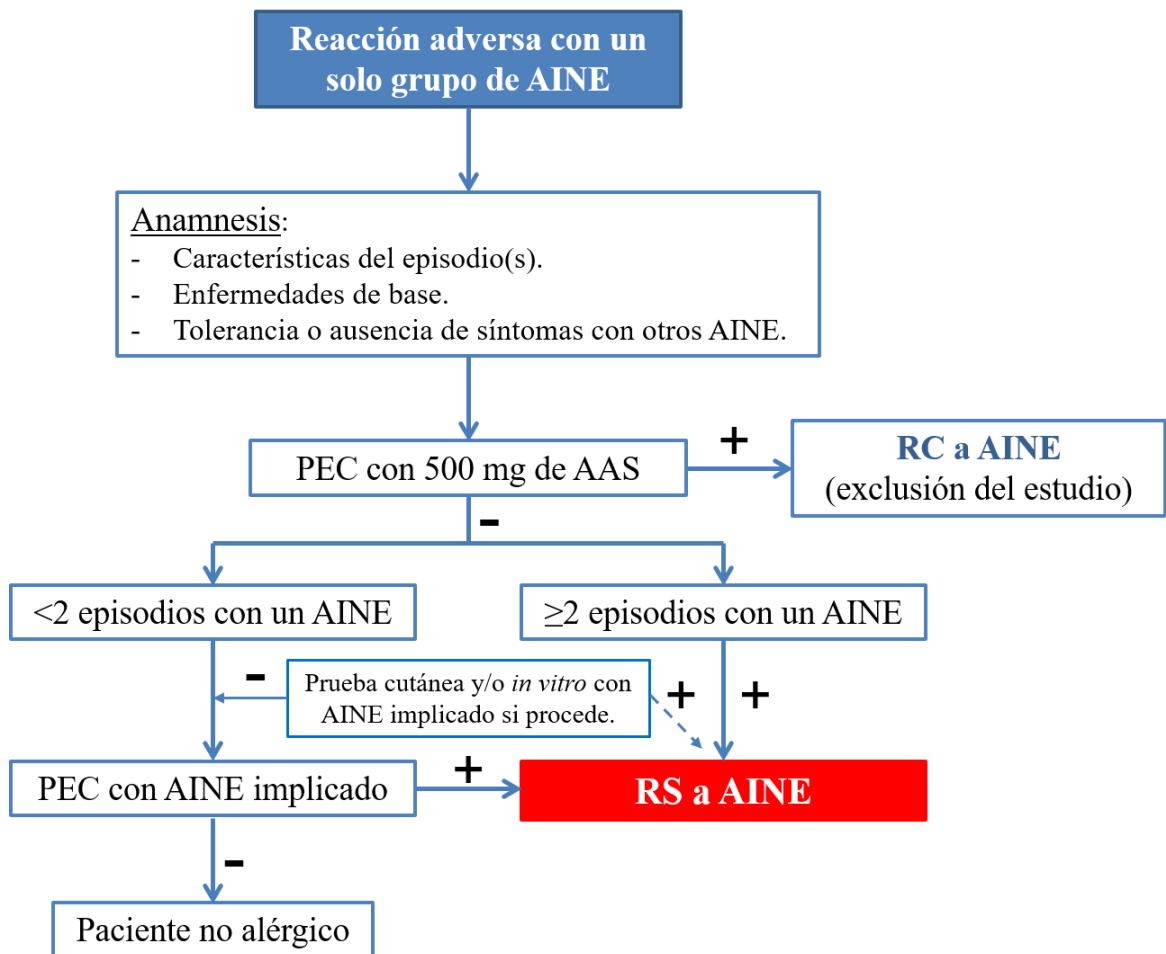


Figura 22. Algoritmo diagnóstico de las RS.

4.4.1. HISTORIA CLÍNICA.

La HC de cualquier tipo de RHF ha de incluir una anamnesis dirigida y detallada, haciendo hincapié en las características clínicas de las reacciones, la presencia de cofactores potenciales y la posible participación de otros inductores de la sintomatología, como son, por ejemplo, los alérgenos alimentarios.

Una vez incluidos los pacientes con diagnóstico confirmado de RS a AINE, se recogieron los siguientes datos de la HC:

- Datos demográficos: edad y sexo.

- Antecedentes personales: atopia y comorbilidades de interés alergológico (rinitis, asma, poliposis nasal, urticaria crónica, alergia a otros fármacos).
- Año en el que se realizó el diagnóstico.
- Episodios: número, fecha de aparición del primer y/o único episodio, así como fecha del último episodio si fueron más de uno, grupo farmacológico y nombre específico de fármaco(s) implicado(s) y dosis respectivas, síntomas, intervalo de tiempo transcurrido (minutos) entre la toma del AINE y la aparición de síntomas.
- Los síntomas descritos en la HC se registraron en la base de datos, consignándose las siguientes entidades clínicas:
 - a. **Anafilaxia.** Reacción grave, potencialmente fatal y de afectación sistémica, que se inicia rápidamente tras la exposición al fármaco (generalmente desde segundos hasta 60-180 minutos). La piel, el tracto respiratorio, el sistema cardiovascular y el gastrointestinal se pueden ver afectados de forma aislada o combinada. En el 90% de los casos se manifiesta a través de síntomas cutáneos, como prurito palmo-plantar-ótico-genital, y generalizado, junto a urticaria, AE, y/o manifestaciones a otro nivel, como el gastrointestinal (25-30%), con despeños diarreicos, dolor abdominal tipo cólico, vómitos, pirosis; respiratorio (45-50%), como broncoespasmo con tos repetitiva, disnea, sibilantes, o rinoconjuntivitis (30-35%) con estornudos en salva, hidrorrea, epífora, inyección conjuntival, y prurito naso ocular; o cardiovascular (30%), con hipotensión, mareo, síncope o diaforesis.
 - b. **Urticaria.** Reacción cutánea vascular con edema de la dermis que clínicamente tiene como lesiones elementales a los habones. Estas lesiones consisten en pápulas circunscritas de tamaño variable, casi siempre rodeadas por un eritema reflejo circundante, acompañadas de prurito o escozor, con una duración de entre 1 y 24 horas, que se resuelven sin dejar lesión residual.
 - c. **AE.** Edema de la dermis profunda y del tejido celular subcutáneo. Clínicamente se manifiesta como tumefacción del tejido suprayacente, con

afectación fundamentalmente de zonas donde la piel es más laxa, como en labios o párpados. El edema se asocia a sensación de hormigueo o dolor más que prurito, con eritema escaso o nulo y de resolución más lenta que la urticaria. Puede presentarse de forma aislada o asociarse a urticaria.

- d. **Rinitis.** Cuadro clínico cuyos principales síntomas son estornudos, rinorrea, prurito nasal y congestión nasal. No siempre se presentan todos los síntomas simultáneamente. En ocasiones se asocia prurito ocular, ótico y orofaríngeo.

- e. **Asma.** Cuadro de obstrucción de las vías respiratorias que se manifiesta clínicamente como tos, disnea, sibilancias (percibidas por el propio paciente o mediante la auscultación pulmonar) y opresión torácica. Su presentación clínica es variable, siendo lo más frecuente una combinación de estos síntomas y su intensidad puede variar.

- f. **EMP.** Suele aparecer en torno a los siete días tras la exposición al AINE, aunque este intervalo es variable, y resolverse al suspenderlo en un periodo similar. Clínicamente se presenta como una erupción cutánea que combina lesiones maculares y papulares (pequeñas y no pustulosas), por lo que suele describirse como morbiliforme. Las lesiones pueden confluír, respetando palmas, plantas y cara. Los pacientes pueden referir prurito moderado a intenso, así como fiebre. Finalmente, el exantema puede progresar hasta aparecer exfoliación o descamación. Otros exantemas pueden ser los de tipo descamativo y, cuando las lesiones son predominantemente vesiculares, de tipo ampolloso.

- g. **EFM.** Se caracteriza por lesiones bien delimitadas y de forma redonda u ovalada que varían en tamaño. Se suele iniciar con un edema y continuar con eritema, que se hiperpigmenta. Puede afectar mucosas. Tras la exposición repetida al fármaco causal recurren las lesiones exactamente en el mismo lugar y desarrollan hiperpigmentación postinflamatoria. Usualmente aparece una lesión aislada, pero pueden aumentar en cantidad con las consecuentes exposiciones al fármaco.

- h. Eczema de contacto.** La dermatitis o eczema de contacto es una reacción inflamatoria específica de la piel, producida por el contacto directo con agentes externos (AINE tópicos). Suele aparecer entre las 24 y 96 horas del contacto con el agente causal. La lesión elemental es la vesícula, aunque el cuadro se inicia con la aparición de eritema y edema en la zona de contacto, y se sigue cronológicamente de pápulas, vesículas, exudación y costras con descamación. Este cuadro cutáneo suele ser muy pruriginoso. Es frecuente la coexistencia de diferentes estadios evolutivos coincidentes en el tiempo. Se resuelve sin dejar cicatriz.
- i. SSJ/NET.** Los síntomas pueden aparecer 1-8 semanas tras la administración del fármaco causante. Se suele iniciar con una erupción generalizada eritematosa que progresa en días a bullas o vesículas, que se rompen y dejan área de piel denudada. Además, es frecuente la afectación de mucosas (conjuntival, oral, genital, etc.) y en los casos más graves puede desarrollarse hepatitis y nefritis. Se considera SSJ cuando la extensión de la piel afectada es menor del 10% de la superficie corporal total del paciente, solapamiento SSJ/NET cuando la afectación es del 10%-30%, y NET cuando es mayor a 30%.

4.4.2. PRUEBAS CUTÁNEAS.

Como parte del estudio alergológico de las RS se realizaron PC de tipo PCI, PID o PEP, siguiendo las recomendaciones del grupo ENDA (183, 189, 211). Las dos primeras pruebas se realizaron únicamente en los casos de RS a metamizol y la tercera en los casos de SNIDR a diferentes AINE.

4.4.2.1. Pruebas PCI y PID.

Se emplearon los siguientes materiales:

- Gel hidroalcohólico.
- Clorhexidina al 2%.
- Gasas.

- Bolígrafo dermatográfico.
- Lancetas de punta corta (1 mm), tipo puntura (Hollister-Stier y Miles, UK).
- Agujas hipodérmicas (0,50x16 mm; 25G x5/8") (B. Braun Medical S.A).
- Jeringas 1 ml.
- Solución inyectable de metamizol 0.4 g/ml.
- Extractos comerciales de alérgenos (Laboratorio ALK-abelló, Madrid, España).
- Suero glicerosalino al 50% (diluyente presente en todos los extractos) como control negativo
- Clorhidrato de histamina a 10 mg/ml como control positivo.
- Papel secante.

En los casos de SNIUAA por metamizol, la PCI fue la primera PC realizada. Para ello se aplicó una gota de metamizol a una concentración de 40 y de 400 mg/ml sobre la piel de la cara volar del antebrazo (previa limpieza de la piel) y, a continuación, se realizó una punción superficial con una lanceta de 1 mm sobre cada gota. Se realizó también la PCI con histamina (10 mg/ml) y solución salina como controles positivo y negativo, respectivamente. La lectura de la prueba se realizó a los 20 minutos, considerándose un resultado positivo si se producía una pápula igual o mayor de mm y mayor que el control negativo. Las gotas se colocaron con un espacio entre sí de al menos 2 cm para evitar la superposición de reacciones y evitar falsos positivos (Figura 23).



Figura 23. Técnica de PCI a metamizol.

Si la PCI era negativa se procedía a realizar una prueba de tipo PID. Para ello se inyectaron por vía intradérmica 0.02-0.05 ml de metamizol a concentraciones de 0.4 y 4

mg/ml y se marcaron las pápulas formadas con un bolígrafo dermatográfico. Al igual que en la PCI, también se utilizaron controles positivo y negativo en PID. La lectura de la prueba se realizó a los 20 minutos, considerándose un resultado positivo si se producía un incremento en el diámetro de la pápula de metamizol de 3 o más mm y con eritema asociado. En el caso de SNIDR a metamizol, la PID se realizó con lectura tardía, es decir a las 24 horas de realizada la prueba.

Si los pacientes referían reacciones graves, siguiendo las recomendaciones de la ENDA, tanto la PCI como la PID se realizaron con diluciones 1/10 y 1/100 por debajo de las establecidas.

Por otra parte, para la determinación del estado atópico se realizaron PCI a una batería de alérgenos inhalantes y alimentarios (Tabla IV), confirmándose su existencia con la obtención de un resultado positivo a por lo menos uno de los alérgenos testados.

Grupo	Alérgenos
Pólenes	<i>Pleum pratense, Cupressus arizonica, Olea europea, Platanus acerifolia, Artemisia vulgaris, Parietaria judaica, Plantago lanceolata, Salsola kali, Cynodon.</i>
Ácaros	<i>Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, Lepidoglyphus destructor, Blomia tropicalis</i>
Hongos	<i>Alternaria alternata</i>
Epitelios	<i>Canis familiaris</i> (perro), <i>Felis domesticus</i> (gato)
Alimentos	Profilina (Pho d 2), manzana (Mal d 10) y manzana norte, plátano, zanahoria, cacahuete, almendra, avellana, nuez, semilla de girasol, trigo, gliadina, gamba, tomate, apio, soja, lenteja, mostaza, sésamo, anacardo, castaña, kiwi, melón, naranja, cereza, aguacate, col, judía, lechuga, mandarina, piña, melocotón (LTP),
Otros	<i>Hevea brasiliensis</i> (látex), anisakis

Tabla IV. Alérgenos testados en PCI para la determinación del estado atópico.

4.4.2.2. PEP o prueba del parche.

Se emplearon los siguientes materiales:

- Bolígrafo dermatográfico.
- Cámaras Curatest.
- Vaselina.
- AINE en presentación en polvo y en pomada.

En primer lugar, se diluyó el AINE (presentación en polvo o en pomada) en vaselina. Aunque para esta prueba no existen concentraciones estandarizadas para todos los AINE, se realizaron diluciones al 5% y al 10% (189, 211, 212). Dichas diluciones se dispusieron en cámaras redondas de 8 mm de diámetro con placas de test absorbentes de algodón y viscosa (Curatest) que se encuentran sobre un adhesivo de poliacrilato libre de colofonia y derivados. Como control negativo se rellenó una cámara con vaselina. La PEP preparada se aplicó sobre piel intacta de la cara volar del antebrazo o de la parte superior de la espalda. A las 48 horas se retiró y unos 60 minutos después se realizó la lectura. Se consideró un resultado positivo la presencia de edema, eritema, pápulas y/o vesículas en la zona de contacto con el AINE testado. Si el resultado era negativo se realizó una segunda lectura a las 72 horas de colocado la PEP; en algunas ocasiones se realizó una tercera a las 96 horas.

4.4.3. PEC ORAL A SIMPLE CIEGO CONTROLADA CON PLACEBO.

Se utilizó el siguiente material:

- Cápsulas de placebo (reellenas con el antiácido almagato en polvo).
- Cápsulas vacías para simple ciego.
- Dosis crecientes del AINE a probar, preparadas en la farmacia del hospital.

Las PEC se realizaron en un mínimo de 3 días espaciados por una semana, siempre a simple ciego y controladas con placebo. De acuerdo con el algoritmo diagnóstico, este procedimiento se realizó de la siguiente manera (Figura 24):

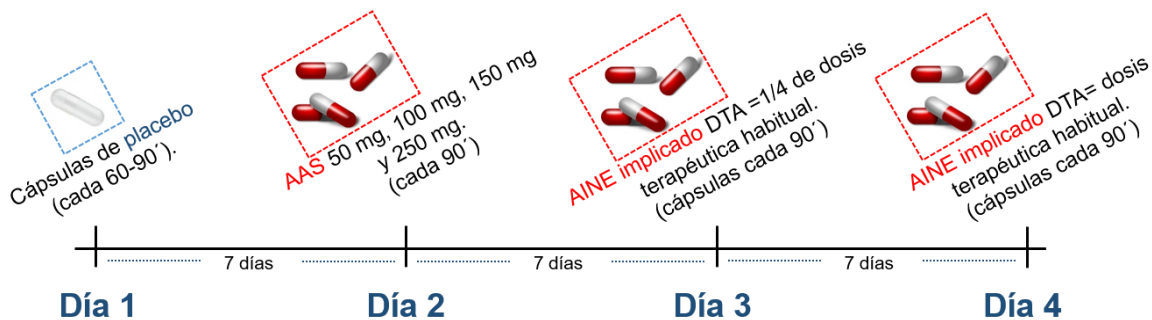


Figura 24. Esquema de la PEC.

Primer día. A todos los pacientes se les realizó una PEC con placebo el primer día. Para ello se administraron 3 cápsulas de forma sucesiva a intervalos de 90 minutos.

Segundo día. Se realizó una PEC con AAS, que se administró en dosis crecientes a intervalos de 90 minutos hasta alcanzar una DTA de 500 mg. Una vez comprobada su tolerancia, se entregaron al paciente cápsulas rojas que contenían 500 mg de AAS y que debían tomarse cada 8 horas durante 2 días en el domicilio. Este paso se realizó con el fin de descartar las RC (132, 182). Si el AINE implicado en la RS era el AAS, el diagnóstico diferencial se realizó con 50 mg de indometacina.

Tercer y cuarto días. La PEC con el AINE implicado en la RS se realizó en 2 días (tercer y cuarto día del esquema). El tercer día se administraron hasta 4 dosis crecientes a intervalos de 90 minutos hasta alcanzar la DTA equivalente a 1/4 de la dosis terapéutica habitual. El cuarto día, se administraron 3-4 dosis crecientes hasta alcanzar una DTA equivalente a la dosis terapéutica habitual del AINE (Tabla V). Si la DTA era tolerada, el paciente debía tomar un comprimido del AINE testado cada 8 horas durante 2 días en el domicilio. Esta prueba no se realizó en los pacientes con historia de reacciones previas graves y/o 2 o más episodios de características similares con el mismo AINE y/o un resultado positivo en una PC. Se consideró un resultado positivo si aparición de síntomas objetivos (por ejemplo, lesiones cutáneas y/o prurito generalizado, disnea, sibilantes, hipotensión, náuseas, vómitos, etc.), que en todos los casos fueron similares a los referidos en la HC.

Fármaco	1º día PEC	2º día PEC
Metamizol	5, 15, 50 mg	70, 70, 150, 300 mg
Dexketoprofeno	1, 5 mg	5, 10, 10 mg
Ibuprofeno	5, 20, 50 mg	75, 75, 150, 300 mg
Ketoprofeno	5, 10 mg	12.5, 12.5, 25 mg
Naproxeno	5, 25, 50 mg	75, 75, 150, 250 mg
Diclofenaco	5, 10 mg	12.5, 12.5, 25 mg
AAS	5, 20, 50, 50 mg	100, 200, 200 mg
Paracetamol	20, 30, 50, 100 mg	150, 150, 200, 500 mg
Lornoxicam	1, 1 mg	2, 2, 4 mg
Piroxicam	2.5, 2.5 mg	5, 5, 10 mg
Celecoxib	5, 15, 30 mg	25, 25, 50, 100 mg
Clonixinato de lisina	5, 10, 20 mg	31.25, 31.25, 62.5 mg
Nabumetona	20, 30, 50, 100 mg	150, 150, 200, 500 mg

Tabla V. Esquema de la PEC con el AINE implicado.

PEC con un 1 gr de AAS. Un total de 11 pacientes con diagnóstico definitivo de SNIUAA fueron seleccionados de forma prospectiva y aleatoria durante los meses de enero a marzo de 2019, es decir todos ellos tenían hecha una PEC con 500 mg de AAS que había resultado negativa y, además, tenían una PEC positiva con el AINE implicado. A todos ellos se les realizó una segunda PEC con AAS, pero a una DTA de 1 gramo a las 2 semanas de haberse realizado el diagnóstico SNIUAA. Esta PEC se realizó en un solo día y repartida en dos dosis. Además, se indicó a los pacientes tomar AAS 1 gr cada 8 horas durante 2 días en su domicilio.

4.4.4. TAB A METAMIZOL.

Las muestras sanguíneas utilizadas en el TAB, que procedían de un grupo de pacientes con SNIUAA a metamizol (n=21) y de un grupo control de sujetos sanos (n=16) se obtuvieron por venopunción.

Con el TAB se determina la presencia de IgE específica a metamizol y/o a sus metabolitos unidos a la superficie de los basófilos. Tras la incubación de las células con este fármaco se determina la activación de los basófilos a través del aumento de la expresión de CD63, que se expresa en superficie en caso de producirse la degranulación (Figura 25).

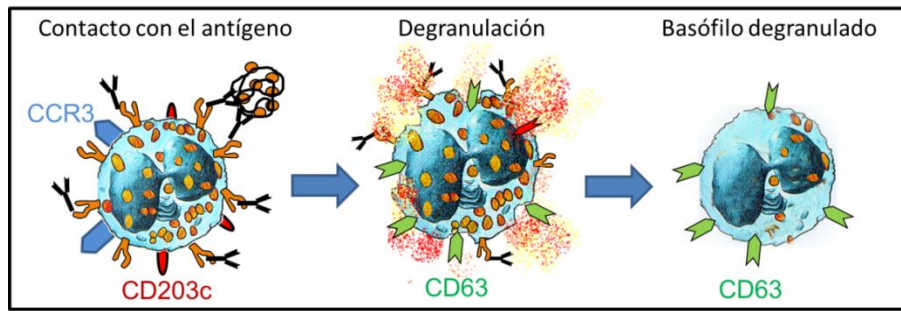


Figura 25. Fundamentos del TAB.

Para la obtención de la muestra se sangre se emplearon:

- Tubos con heparina lítica.
- Solución hidroalcohólica.
- Algodón.
- Jeringas de extracción.
- Cámaras de vacío.
- Camilla.
- Banda elástica.

Para el TAB se empleó el siguiente material:

- Tubos de poliestireno de 5 ml (BD Falcon TM; Becton Dickinson Erembodegem-Dorp 86, Erembodegem, Bélgica).
- Solución de estimulación complementada con IL-3 recombinante (rIL-3) (R&D system, Minneapolis, Minnesota, EEUU).
- Solución de lisis: BD FACS Lysing solution (Becton Dickinson Biosciences, San José, California, EEUU).
- Solución de lavado: tampón fosfato salino (PBS 1X)-Tween 20 al 0.1% (p/v).
- Control positivo de mecanismo no IgE mediado: fMLP (péptido quimiotáctico N-Formyl-Met-Leu-Phe) (Orpegen Pharma, Heidelberg, Alemania).
- Control positivo de mecanismo IgE mediado: Anti human IgE (BD Pharmigen).
- Anticuerpos monoclonales (AbMo) anti-humano CCR3 unido al fluorocromo aloficocianina (APC, *allophycocyanin*), CD203c unido al fluorocromo ficoeritrina (PE, *phycoerythrin*) y CD63 unido al fluorocromo unido al

fluoróforo isotiocianato de fluoresceína (FITC, *fluorescein isothiocyanate*), todos ellos de Biogend (San Diego, CA, EEUU).

- Metamizol (Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Alemania).

Se empleó el siguiente equipamiento:

- Centrífuga Megafuge 1.0R (Heraeus Instruments, Kendro laboratories).
- Citómetro de flujo FACSCalibur (Becton Dickinson).
- Baño de agua para incubación a 37°C (P-Selecta Unitronic-OR, Madrid, España).
- Centrífuga.
- Nevera.
- Cámara oscura.

El TAB se realizó siguiendo protocolos ya descritos (184) introduciendo algunas modificaciones. Se realizó con muestras de sangre completa de pacientes y controles utilizando concentraciones finales de metamizol de 1, 0.1 y 0.001 µg/ml de acuerdo con el siguiente protocolo (Figura 26):

1. **Degranulación.** A 100 µl de sangre heparinizada se añadieron 20 µl de solución de estimulación y 1.5 µl de anticuerpo anti-CCR3-APC, y se incubó durante 10 minutos en agitación a 37 °C en el baño de agua. A continuación, se añadieron 100 µl de solución de lavado al tubo de control negativo, 100 µl de anti-IgE humana o fMLP a los tubos que se usaron como control positivo y 100 µl del fármaco a diferentes concentraciones (1, 0.1 y 0.01 µg/ml). Estas concentraciones fueron elegidas mediante curvas dosis-respuesta y estudios de citotoxicidad. Las muestras fueron incubadas durante 30 minutos a 37 °C en agitación. La degranulación se detuvo mediante la incubación de las muestras a 4 °C durante 5 minutos.

2. **Marcaje.** Las células fueron marcadas con 1.5 µl de AbMo anti-CD203c-PE y CD63-FITC para caracterizar los basófilos y su activación, respectivamente, durante 20 minutos a 4 °C en oscuridad.

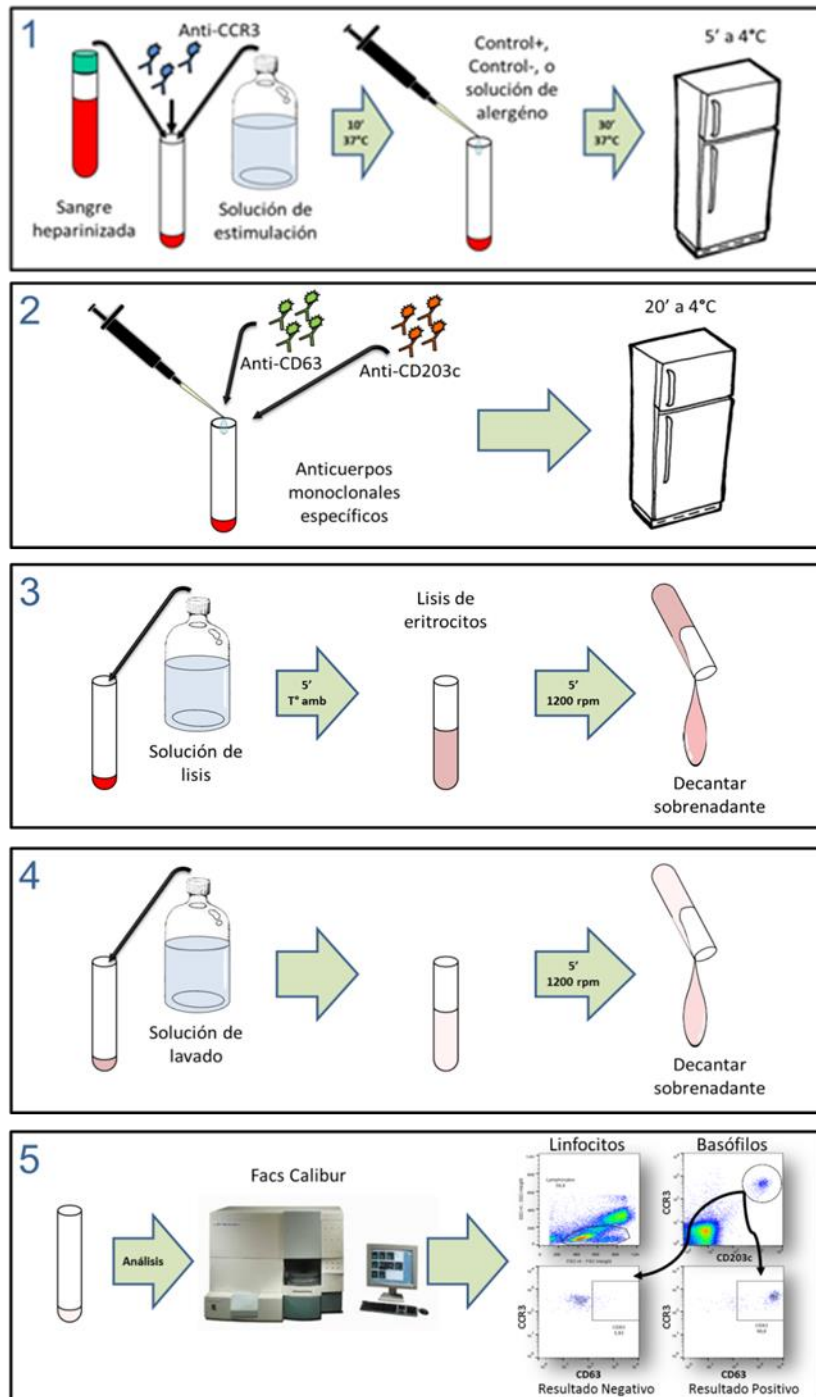


Figura 26. Realización del TAB.

3. **Lisis.** Se lisaron los glóbulos rojos añadiendo 2 ml de solución de lisis e incubando 5 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se centrifugaron las muestras durante 5 minutos a 250 g y se eliminaron los sobrenadantes por decantación.

4. **Lavado.** Se añadieron 3 ml de solución de lavado, se centrifugaron durante 5 minutos a 250 g y se eliminaron los sobrenadantes por decantación.

5. **Análisis:** Tras los lavados, las células fueron analizadas en el citómetro de flujo FACSCalibur, obteniéndose al menos 500 basófilos por muestra. Los resultados se analizaron mediante el programa CellQuest (BD Bioscience). Los basófilos fueron seleccionados como aquellas células CCR3+CD203c+ dentro de la nube de linfocitos. La activación se determinó mediante la expresión del marcador CD63.

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables que se han considerado en este estudio son las siguientes:

- a. **Variable principal.** La variable principal es el tipo de RS definida en el estudio alergológico realizado, es decir el diagnóstico de SNIUAA o de SNIDR.
- b. **Variabes secundarias.**
 - Variables relacionadas con el paciente: edad, sexo, atopia, enfermedades de base.
 - Variables relacionadas con los episodios: grupo farmacológico de AINE implicado, fármaco(s) específico(s) implicado(s) y dosis, año del primer y último episodio, número de episodios, síntomas de la reacción, intervalo de tiempo transcurrido entre la toma del fármaco y la aparición de síntomas (minutos). Además, se estratificaron las fechas de la primera reacción de todos los pacientes incluidos en decenios para valorar la existencia de cambios en el tiempo con respecto a los fármacos más frecuentemente implicados. Se realizó un análisis similar en función de la estratificación de la edad de los pacientes.
 - Variables relacionadas con las pruebas diagnósticas: año del diagnóstico, método que definió el diagnóstico, resultado en las pruebas PC y PEC, en el TAB, relación entre la clínica presentada y el método diagnóstico utilizado, relación entre el tiempo transcurrido entre la última reacción y el resultado en las PC, relación entre la clínica presentada en los episodios y un resultado positivo en la PEC.

Para el análisis estadístico se han utilizado los programas IBM SPSS 22.0 y GraphPad Prism 7.0. Se han introducido los datos en la correspondiente base de datos y para su tratamiento estadístico se han aplicado dentro del módulo analizar los procedimientos frecuencias para obtener las correspondientes tablas de frecuencias y porcentajes de cada una de las variables analizadas, así como los estadísticos descriptivos (media, desviación estándar, entre otras) de las variables cuantitativas y en caso de estas no ser normales se dan como medidas descriptivas la mediana y el rango intercuartil (P75-P25).

Para comprobar el supuesto de normalidad se han calculado los test de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk. En caso de no normalidad se emplearán las pruebas no paramétricas.

A continuación, para realizar los cruces entre variables se ha utilizado el procedimiento de tablas de contingencia, en aquellas que son categóricas o categorizadas obteniendo las frecuencias observadas en cada cruce, las esperadas bajo la hipótesis de independencia, sus correspondientes porcentajes, así como los residuos corregidos. Se ha utilizado el test X^2 o el test exacto de Fisher según se cumplan o no las condiciones de validez. Para las cuantitativas se ha empleado la t de Student o Welch para dos grupos o bien el test no paramétrico de Mann-Whitney en caso de no normalidad. En caso de no normalidad se ha empleado el test de Kruskal-Wallis seguido de sus comparaciones múltiples.

5. RESULTADOS.



5.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, NÚMERO DE EPISODIOS, FÁRMACOS IMPLICADOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS RS.

Esta Tesis Doctoral se ha realizado durante el periodo 2016-2019 y en ella se han incluido de forma retrospectiva pacientes con un diagnóstico confirmado de RS que se produjeron durante el periodo de 1994-2016, procedentes del registro de Alergia a Fármacos del HRUM, habiendo sido algunos de ellos también reevaluados prospectivamente. Se han incluido, además, pacientes evaluados de forma prospectiva durante el periodo 2017-2019.

De acuerdo con nuestros registros, en un total de 2105 pacientes se confirmó el diagnóstico de hipersensibilidad a AINE, de los que 1593 (75.7%) fueron incluidos en el grupo de las RC y el resto (512, 24.3%) en el de las RS. Dentro de las RC, 698 pacientes presentaron NIUA (43.8%), 431 se incluyeron en el grupo de los NERD (27.1%), 336 presentaron reacciones mixtas (21.1%) y 128 NECD (8%). No obstante, dado que las RC no son objeto de esta Tesis Doctoral, en adelante únicamente nos referiremos a las RS.

5.1.1. CARÁCTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

La edad de los pacientes estuvo comprendida entre los 13 y los 81 años, con una media de 43.44 ± 15.37 . De ellos, 342 eran mujeres (66.8%) y 170 hombres (33.2%).

Del total de pacientes, 461 presentaron SNIUAA y 51 SNIDR (90% y 10%, respectivamente). Dentro del grupo SNIUAA, 309 pacientes fueron mujeres y los restantes 152 varones (67.03% y 32.97%, respectivamente). Entre los que presentaron SNIDR 33 eran mujeres y 18 hombres (64.71% y 35.29%, respectivamente). No existieron diferencias de sexo entre los dos grupos considerados ($p=0.755$). En lo que a la edad se refiere, el rango del primer grupo fue de 13 a 81 años, con una media de 43 ± 15.3 años, mientras que en el segundo grupo fue de 15 a 76 años, con una media 47.4 ± 15.7 años, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas ($p=0.052$).

5.1.2. NÚMERO DE EPISODIOS.

Los pacientes presentaron un total de 1070 episodios (2.1 ± 1.28). Del este total, 975 fueron SNIUAA (91.1%) y 95 SNIDR (8.9%), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre el número de episodios por paciente entre las SNIUAA y las SNIDR ($p=0.595$). En la Figura 27 se presenta la frecuencia del número de episodios en ambas entidades. En los pacientes con SNIUAA la moda fue de 2 episodios, mientras que en los pacientes con SNIDR lo más frecuente fue presentar un único episodio.

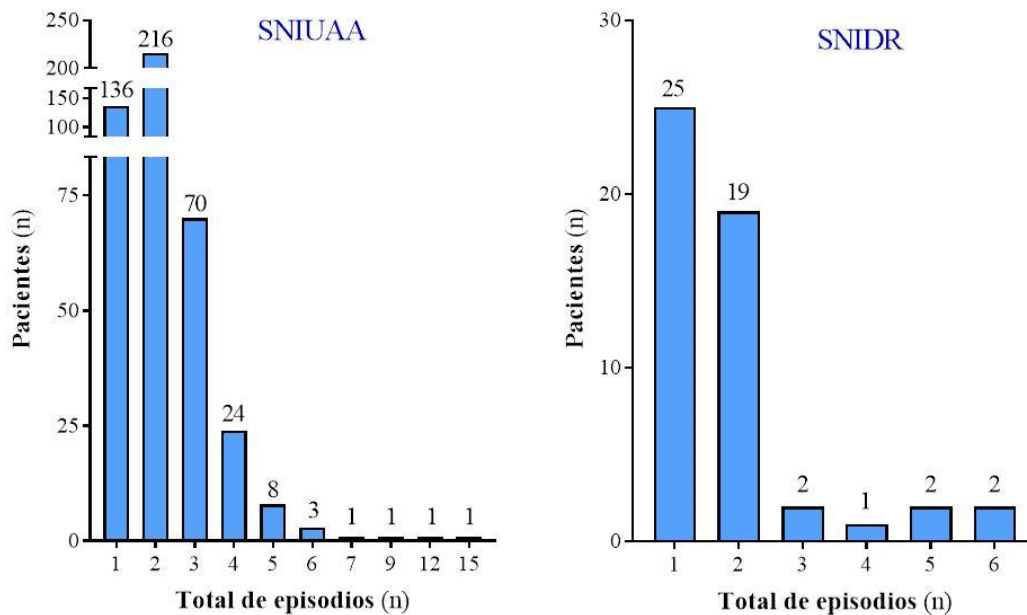


Figura 27. Frecuencia de episodios en los pacientes con SNIUAA y SNIDR.

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre el número total de episodios en función del sexo cuando se consideró el conjunto de RS ($p=0.152$), ni cuando se consideraron de manera independiente las SNIUAA ($p=0.195$) y las SNIDR ($p=0.632$). Del mismo modo, tampoco existieron diferencias entre hombres y mujeres en el número de episodios por paciente cuando las reacciones se consideraron en su conjunto ($p=0.149$) o de forma desagrupada ($p=0.132$ para SNIUAA y $p=0.915$ para SNIDR).

Al analizar el número total de episodios con la edad se observó que, aunque estadísticamente significativa ($p=0.09$), ambas variables mostraban una correlación negativa muy escasa (coeficiente $r_s=-0.117$). Al analizar dichas variables en función del

tipo de reacción, se observó que no existía en el caso de la SNIUAA ($r_s=-0.088$, $p=0.069$) y que sí se mantenía en la SNIDR ($r_s=-0.333$, $p=0.017$).

5.1.3. FÁRMACOS IMPLICADOS.

En este análisis se compararon en primer lugar los grupos farmacológicos implicados en las reacciones (arilpropiónicos, arilacéticos...) y en segundo lugar los diferentes AINE individuales de cada grupo farmacológico (ibuprofeno, diclofenaco...). Hemos incluido también al paracetamol, que es un analgésico no perteneciente al grupo de los AINE, ya que en la práctica clínica diaria su evaluación alergológica se realiza de forma conjunta con dichos

5.1.3.1. Grupos farmacológicos implicados.

Cuando se analizó en el conjunto global de RS qué grupos de AINE eran los responsables de los diferentes episodios se observó que los más frecuentemente implicados fueron las pirazolonas y los derivados arilpropiónicos (39.3% y 37.3%), seguidos de los para-aminofenoles (9.5%), los arilacéticos (8.2%) y los salicilatos (3.7%). El resto de grupos farmacológicos fueron responsables de un menor número de reacciones, como se detalla en la Figura 28.

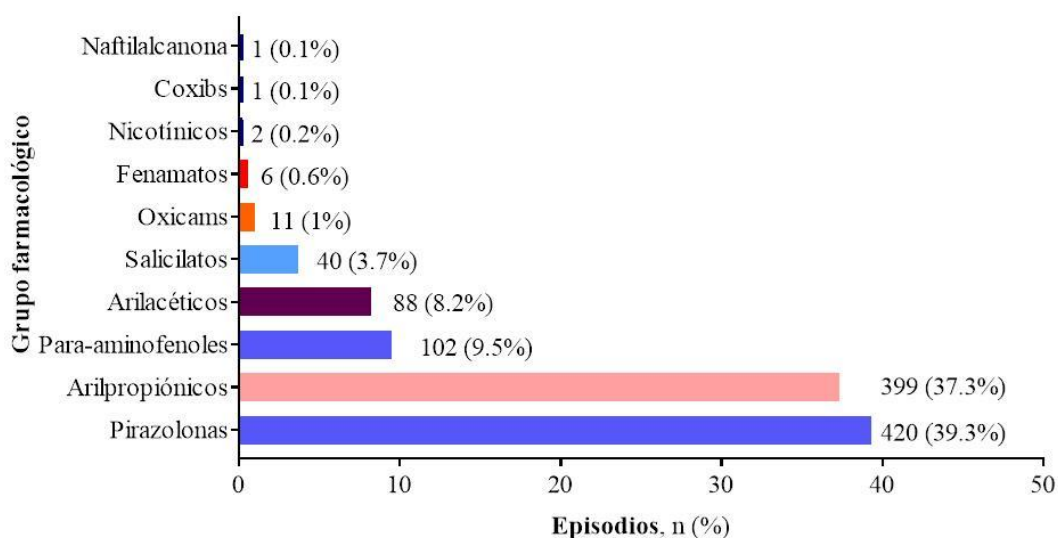


Figura 28. Frecuencia de episodios de cada grupo de AINE en los pacientes con RS.

Como se detalla en la Tabla VI, las pirazolonas fueron el grupo más frecuentemente implicado en la SNIUAA (40.3% del total de los episodios), seguidas muy de cerca por los arilpropiónicos (36.9%) y a mayor distancia por para-aminofenoles (9.4%), derivados arilacéticos (8.3%) y salicilatos (3.9%). En las SNIDR, los derivados arilpropiónicos fueron los principales responsables (41.1%), seguidos de pirazolonas (28.4%) y, como en el caso anterior, de para-aminofenoles (10.5%), derivados arilacéticos (7.3%) y salicilatos (2.1%). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre SNIUAA y SNIDR en el número de episodios inducido por pirazolonas (40.3% *versus* 28.4%, $p=0.024$), los oxicams (0.7% *versus* 4.2%, $p=0.001$) y los fenamatos (0.1% *versus* 5.2%, $p<0.001$) Tabla VI.

	SNIUAA		SNIDR		p
	Total episodios	Frecuencia (%)	Total episodios	Frecuencia (%)	
Pirazolonas	393	40.3	27	28.4	0.024
Arilpropiónicos	360	36.9	39	41.1	0.427
Para-aminofenoles	92	9.4	10	10.5	0.730
Arilacéticos	81	8.3	7	7.4	0.750
Salicilatos	38	3.9	2	2.1	0.379
Oxicams	7	0.7	4	4.2	0.001
Fenamatos	1	0.1	5	5.2	<0.001
Nicotínicos	2	0.2	-	-	NA
COXibs	-	-	1	1.1	NA
Naftilalcananona	1	0.1	-	-	NA

Tabla VI. Comparación entre el número de episodios inducido por cada grupo de AINE en SNIUAA y SNIDR.

5.1.3.1.1. Distribución de los grupos farmacológicos por sexo.

En la Tabla VII se muestra la distribución de frecuencias de los grupos de AINE responsables del conjunto de RS en función del sexo, no habiéndose encontrado diferencias significativas entre ambas variables ($p=0.383$). En mujeres y hombres los grupos de AINE más frecuentemente implicados fueron las pirazolonas (47.1% y 35.5%, respectivamente), los arilpropiónicos (29.8 y 35.9%, respectivamente) y los arilacéticos (9.6% y 8.8%, respectivamente).

	Mujeres, n (%)	Hombres, n (%)
Pirazonas	161 (47.1)	62 (35.5)
Arilpropiónicos	102 (29.8)	61 (35.9)
Arilacéticos	33 (9.6)	15 (8.8)
Para-aminofenoles	25 (7.3)	17 (10)
Salicilatos	12 (3.5)	9 (5.3)
Oxicams	4 (1.2)	3 (1.8)
Fenamatos	2 (0.6)	3 (1.8)
Nicotínicos	1 (0.3)	-
COXibs	1 (0.3)	-
Naftilalcananona	1 (0.3)	-

Tabla VII. Distribución de frecuencias de los diferentes grupos de AINE en función del sexo para el conjunto de RS.

Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en la SNIUAA en mujeres y hombres fueron las pirazonas (48.9% y 38.2%, respectivamente) y los arilpropiónicos (28.3% y 36.8%). Los arilacéticos ocuparon la tercera posición en mujeres (10%), un puesto que en hombres ocuparon los para-aminofenoles (9.9%) (Tabla VIII). No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de ninguno de los grupos y el sexo ($p=0.187$). En las SNIDR, los principales responsables de las reacciones fueron los arilpropiónicos (45.5% en mujeres y 27.8% en hombres), seguidos de pirazonas (30.3% en mujeres y 22.2% en hombres) y los arilacéticos (6.1% en mujeres y 16.7% en hombres) (Tabla VIII). Como anteriormente, tampoco se encontraron diferencias significativas entre la frecuencia de los diferentes grupos farmacológicos y el sexo ($p=0.218$).

	SNIUAA		SNIDR	
	Mujeres, n (%)	Hombres, n (%)	Mujeres, n (%)	Hombres, n (%)
Pirazonas	151 (48.9)	58 (38.2)	10 (30.3)	4 (22.2)
Arilpropiónicos	87 (28.2)	56 (36.8)	15 (45.5)	5 (27.8)
Arilacéticos	31 (10)	12 (7.9)	2 (6.1)	3 (16.7)
Para-aminofenoles	24 (7.8)	15 (9.9)	1 (3)	2 (11.1)
Salicilatos	10 (3.2)	9 (5.9)	2 (6.1)	-
Oxicams	4 (13)	1 (0.7)	-	2 (11.1)
Naftilalcananona	1 (0.3)	-	-	-
Nicotínicos	1 (0.3)	-	-	-
Fenamatos	-	1 (0.7)	1 (3)	2 (11.1)
COXibs	-	-	1 (3)	-

Tabla VIII. Distribución de los grupos de AINE según el sexo en SNIUAA y SNIDR.

5.1.3.1.2. Distribución de los grupos farmacológicos por tramo de edad.

5.1.3.1.2.1. Grupos farmacológicos y tramo de edad en el conjunto de RS.

En la Tabla IX se presenta el número total de episodios inducidos por los diferentes grupos farmacológicos de acuerdo con la edad para el conjunto de las RS. Para este análisis los pacientes se agruparon en tramos de edad con una amplitud de 10 años, excepto en la primera y última clase, que incluían a aquellos pacientes con una edad igual o inferior a 20 años y a aquellos mayores de 70 años, respectivamente. Debido al número de clases, sólo se consideraron los 5 grupos de fármacos más frecuentes: pirazolonas, arilpropiónicos, para-aminofenoles, arilacéticos y salicilatos. El número de episodios de acuerdo con la edad se ajustó a una distribución normal en todos los grupos de AINE ($p > 0.05$ en cada uno de ellos).

Grupo AINE	Nº episodios por tramo de edad							p
	≤20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>70	
Pirazolonas	12	53	75	127	95	39	21	<0.001
Arilpropiónicos	51	84	84	93	54	23	9	<0.001
Arilacéticos	3	4	9	28	29	12	3	<0.001
Para-aminofenoles	15	29	20	19	9	7	2	0.003
Salicilatos	3	6	13	10	5	-	3	0.218
p	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.004	0.001	0.003	

Tabla IX. Distribución del número de episodios producidos por cada grupo farmacológico en función de la edad para el conjunto de RS.

Cuando se analizó la participación de los grupos específicos de AINE en los diferentes tramos de edad, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para pirazolonas ($p < 0.001$), arilpropiónicos ($p < 0.001$), arilacéticos ($p < 0.001$) y para-aminofenoles ($p = 0.003$) (Tabla IX).

Con las pirazolonas las diferencias fueron significativas al comparar el rango de edad ≤ 20 años con los rangos 21-30 años ($p = 0.005$), 31-40 años ($p = 0.038$), 41-50 años ($p = 0.025$) y 51-60 años ($p = 0.009$). No obstante, no se encontraron diferencias significativas con los tramos de edad 61-70 años ($p = 0.67$) y > 70 años ($p = 0.195$). Con este grupo farmacológico el número de episodios registrado en los tramos de 61-70 años también fue significativamente mayor cuando se comparó con los de 21-30 años

($p=0.004$), de 41-50 años ($p=0.024$) y 51-60 años ($p=0.009$). Por su parte, el tramo de edad >70 años mostró aumentos significativos cuando se comparó con el de 21-30 años ($p<0.001$), el de 31-40 años ($p<0.001$), el de 41-50 años ($p<0.001$) y 51-60 años ($p<0.001$).

Con los derivados arilpropiónicos el comportamiento fue diferente al observado con las pirazolonas, con una tendencia general a disminuir con la edad (Tabla IX). No obstante, las diferencias fueron estadísticamente significativas únicamente cuando se comparó el primero de los tramos de edad con los de 21-30 años ($p<0.001$) y 41-50 años ($p=0.002$). Otras diferencias se encontraron al comparar los tramos de 21-30 años con los de 31-40 y 51-60 años ($p<0.001$ y $p=0.002$, respectivamente), y el de 31-40 años con los de 41-50 y 61-70 años ($p<0.001$ y $p=0.021$, respectivamente).

En el caso de los derivados arilacéticos, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de episodios en el rango ≤ 20 años respecto al resto de los considerados, excepto aquel que incluía a los pacientes con 41-50 años ($p=0.025$ respecto a 21-30 años; $p=0.003$ *versus* al de 31-40 años; $p=0.003$ respecto a 51-60 años; $p=0.004$ *versus* al de 61-70 años; y $p=0.034$ respecto al de >70 años). También se encontraron diferencias al comparar los rangos de edad de 41-50 respecto a los de 21-30 años ($p=0.01$), 31-40 años ($p=0.005$), 51-60 años ($p<0.001$), 61-70 años ($p<0.001$) y >70 años ($p=0.039$).

Por último, con los para-aminofenoles encontramos diferencias significativas al comparar el primer tramo de edad con los de 21-30 años ($p=0.012$) y 41-50 años ($p=0.006$). También se encontraron diferencias a comparar el rango 31-40 años con los de 21-30 años ($p=0.001$), 41-50 años ($p=0.001$) y 51-60 años ($p=0.049$).

En el siguiente análisis se quiso evaluar si existían diferencias en la participación de los diferentes grupos de AINE dentro de cada tramo específico de edad, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en todos ellos (Tabla IX). Dentro del primer tramo de edad (≤ 20 años), los derivados arilpropiónicos fueron los fármacos principalmente implicados en las reacciones, con diferencias significativas respecto a pirazolonas ($p=0.08$), arilacéticos ($p=0.05$), para-aminofenoles ($p=0.001$) y salicilatos ($p=0.005$). El número de episodios inducidos por las pirazolonas también fue mayor al de

arilacéticos y al de salicilados ($p=0.004$ para ambos). En el segundo tramo de edad los arilpropiónicos continuaron siendo los primeros inductores de RS, con diferencias significativas con respecto al resto de grupos farmacológicos ($p=0.003$ respecto a pirazolonas; $p=0.008$ respecto a arilacéticos; $p=0.001$ respecto a para-aminofenoles, y $p=0.05$ respecto a salicilatos). Aunque en el tramo de edad 31-40 años los arilpropiónicos continuaron siendo los AINE más frecuentemente implicados, no se encontraron diferencias con las pirazolonas ($p=0.273$) aunque sí respecto al resto de grupos farmacológicos ($p<0.001$ para todos). El hecho más destacable en el tramo de edad de 41-50 años consistió en un aumento significativo de los episodios inducidos por pirazolonas respecto a los arilpropiónicos ($p<0.001$), siendo estos últimos también más frecuentes que los inducidos por arilacéticos ($p=0.05$), para-aminofenoles ($p=0.048$) y salicilatos ($p=0.031$). En el rango 51-60 años las pirazolonas también fueron los principales responsables de las RS pero las diferencias no fueron significativas respecto a arilpropiónicos ($p=0.149$) aunque sí respecto al resto ($p=0.001$ en todos los casos). En este tramo de edad. En el intervalo 61-70 años sí existieron diferencias significativas entre pirazolonas y arilpropiónicos ($p=0.001$), y entre aquellas y arilacéticos ($p=0.05$) y para-aminofenoles ($p=0.035$). Finalmente, los episodios por pirazolonas fueron más frecuentes que los debidos a arilpropiónicos, arilacéticos, para-aminofenoles y salicilatos ($p=0.002$ en todos los casos) (Tabla IX).

Otra de las cuestiones que nos planteamos era si existían o no diferencias en el número medio de episodios inducidos por los diferentes grupos de AINE en función de la edad. Estos datos se representan en la Figura 29 para el conjunto de RS. Debido al número de clases, sólo se incluyeron los 5 grupos de fármacos más frecuentes. En el rango de edad 31-40 años se encontró un aumento significativo de la media de episodios debidos a los para-aminofenoles (3.5 ± 1.52 episodios) respecto a pirazolonas (1.88 ± 0.91 , $p=0.001$), a arilacéticos (1.8 ± 0.45 , $p=0.04$) y a salicilatos (1.63 ± 1.06 , $p=0.018$). En el tramo de edad entre los 51-60 años la media de episodios inducidos por los arilpropiónicos fue significativamente más elevada la de los arilacéticos (2.45 ± 1.06 y 1.71 ± 0.59 episodios, respectivamente; $p=0.013$), sin que existieran diferencias con ningún otro tipo de fármacos. Finalmente, en el rango de los 61-70 años, la media de episodios inducidos por los arilpropiónicos (2.56 ± 1.13 episodios) fue también superior respecto a las de pirazolonas (1.52 ± 0.85 episodios, $p=0.006$) y arilacéticos (1.5 ± 0.54 episodios, $p=0.029$).

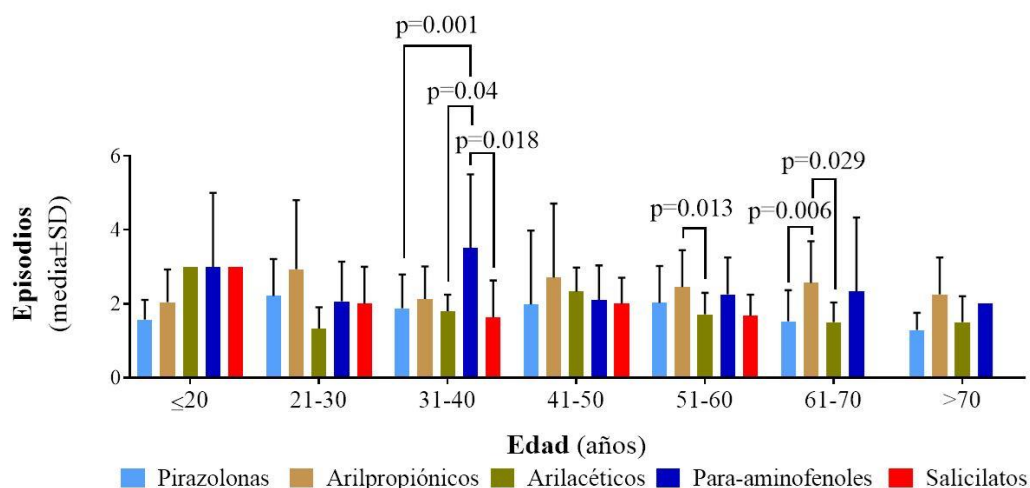


Figura 29. Episodios inducidos por los principales grupos de AINE en las RS en función del tramo de edad.

Cuando se analizó si existían diferencias en función de la edad en el número de episodios inducido dentro de cada grupo de AINE, se observó que la mayor variabilidad aparecía con las pirazolonas (Figura 30). La media de episodios registrados en el segundo rango de edad (21-30 años; 2.21 ± 1.35 episodios) fue mayor que la correspondiente a los rangos 61-70 años (1.52 ± 0.85 episodios; $p=0.032$) y >70 años (1.29 ± 0.47 episodios; $p=0.019$). Asimismo, las medias del número de episodios en los tramos 31-40 años y 51-60 años (1.88 ± 0.91 y 2.02 ± 1.07 episodios, respectivamente) también fueron significativamente más elevadas que la correspondiente al rango >70 años (1.29 ± 0.45 ; $p=0.025$ y $p=0.016$, respectivamente). Finalmente, la media de episodios en el rango 51-60 años también fue más elevada que la del intervalo 61-70 años ($p=0.041$). En el caso de los derivados arilpropiónicos, la media de la clase 21-30 años (2.93 ± 1.87 episodios) fue superior a la de las clases ≤20 y 31-40 años (2.04 ± 0.89 y 2.13 ± 0.82 episodios, respectivamente; $p=0.028$ y $p=0.027$). Con los derivados arilacéticos, la media fue mayor en la clase 41-50 años respecto a la clase ≤21-30 años (2.33 ± 0.65 y 1.33 ± 0.58 episodios, respectivamente; $p=0.031$) y a las clases 51-60 años y 61-70 años (1.71 ± 0.59 episodios y 1.5 ± 0.54 episodios, respectivamente; $p=0.012$ y $p=0.008$). Por último, en el caso de los para-aminofenoles existieron diferencias estadísticamente significativas entre el rango de edad 31-40 años (3.5 ± 1.52 episodios) respecto a las clases 21-30 años y 41-50 años (2.07 ± 1.07 y 2.11 ± 0.93 episodios, respectivamente; $p=0.027$ y $p=0.045$).

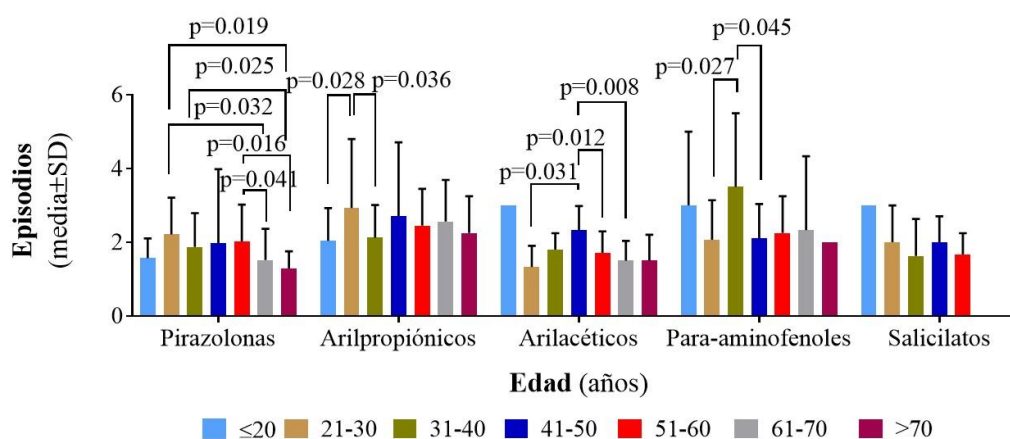


Figura 30. Evolución con la edad de los episodios inducidos por los principales grupos de AINE en el global de RS.

5.1.3.1.2.2. Grupos farmacológicos y tramo de edad en las SNIUAA.

De forma similar al análisis anterior, la Tabla X muestra la distribución de episodios en función de la edad de los pacientes con SNIUAA. En general, los episodios debidos a las pirazolonas aumentaron significativamente con la edad ($p < 0.001$), mientras que con los arilpropiónicos la tendencia fue la de disminuir ($p < 0.001$). Las variaciones en el caso de los arilacéticos y los para-aminofenoles fueron más heterogéneas ($p < 0.001$ y $p = 0.047$, respectivamente). Con los salicilatos no se encontraron diferencias significativas al comparar el número de episodios y los tramos de edad ($p = 0.212$) (Tabla X).

Grupo AINE	Nº episodios por tramo de edad							p
	≤20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>70	
Pirazolonas	10	49	67	125	91	34	19	<0.001
Arilpropiónicos	51	71	75	83	49	22	8	<0.001
Arilacéticos	3	4	7	28	27	9	3	<0.001
Para-aminofenoles	15	29	14	17	9	5	2	0.047
Salicilatos	3	6	11	10	5	-	3	0.212
p	<0.001	0.003	<0.001	0.001	0.002	0.002	0.001	

Tabla X. Distribución del número de episodios producidos por cada grupo farmacológico en función de la edad en la SNIUAA.

En un análisis más detallado se observa que en las pirazolonas el aumento fue significativo cuando se comparó el rango de edad ≤ 20 años con los rangos 21-30 ($p = 0.005$), 31-40 ($p = 0.005$), 41-50 ($p = 0.052$) y 51-60 ($p = 0.01$). Aumentos significativos también se encontraron en el número de episodios debidos a pirazolonas cuando se comparó el rango 21-30 años con 31-40 años ($p = 0.007$), 61-70 años ($p = 0.012$) y > 70 años

($p < 0.001$), así como al comparar el intervalo de 31-40 años con el de 51-60 ($p = 0.029$). Por el contrario, el número de episodios debidos a pirazolonas disminuyó al comparar el intervalo de < 70 años con los de 31-40 años ($p = 0.003$), 41-50 años ($p < 0.001$) y 51-60 años ($p < 0.001$). También fue menor el número de episodios a pirazolonas en el rango de 61-70 años comparado con el de 51-60 años ($p = 0.041$) (Tabla X).

La disminución del número de episodios que, en general, se había observado con los arilpropiónicos, era estadísticamente significativa al comparar el primer rango de edad con los de 21-30 años ($p < 0.001$), 41-50 años ($p = 0.001$), 51-60 años ($p = 0.005$) y 61-70 años ($p = 0.023$). También se observaron disminuciones significativas los rangos de edad de 21-30 años y 51-60 años ($p = 0.042$), y entre los rangos 31-40 41-50 ($p = 0.001$), 51-60 ($p = 0.08$) y 61-70 ($p = 0.023$) (Tabla X).

Con los derivados arilacéticos el número de episodios fue estadísticamente inferior al comparar el tramo de ≤ 20 años con los de 51-60 ($p = 0.005$), 61-70 ($p = 0.003$) y > 70 años ($p = 0.034$). Por otro lado, el tramo de edad que comprendía los 41-50 años mostró un mayor número de episodios al compararlo con los correspondientes a 21-30 años ($p < 0.001$), 31-40 años ($p = 0.02$) y > 70 años ($p = 0.039$), mientras que dicho número disminuyó al comparar con los tramos de 51-50 años (< 0.001) y 61-70 años ($p = 0.005$) (Tabla X).

Al igual que con en el análisis global de las RS, se quiso también evaluar si existían diferencias en la participación de los diferentes grupos de AINE dentro de cada tramo específico de edad en la SNIUAA, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en todos ellos (Tabla X), que de detallan a continuación.

En el tramo de edad ≤ 20 años los arilpropiónicos fueron los fármacos más frecuentemente implicados, con diferencias estadísticamente significativas respecto a pirazolonas ($p = 0.008$), arilacéticos ($p = 0.05$), para-aminofenoles ($p = 0.001$) y salicilatos ($p = 0.005$). También existió un número significativamente inferior de episodios debidos a las pirazolonas respecto a arilacéticos y salicilatos ($p = 0.007$ en ambos) y respecto a para-aminofenoles ($p < 0.001$).

En el tramo de edad que incluyó a los pacientes con 21-30 años, los arilpropiónicos fueron también los fármacos más frecuentemente implicados en la SNIUAA con diferencias significativas respecto al resto de los grupos farmacológicos (pirazolonas $p=0.022$; arilacéticos $p=0.008$; para-aminofenoles $p=0.005$; y salicilatos $p=0.05$). En ese mismo tramo de edad las diferencias entre pirazolonas y arilacéticos y salicilatos fueron también significativas ($p=0.05$ en ambas comparaciones).

En el intervalo 31-40 años los arilpropiónicos siguieron siendo los principales inductores de las SNIUAA, con diferencias significativas respecto a pirazolonas ($p=0.004$), arilacéticos ($p=0.038$), para-aminofenoles ($p=0.007$) y salicilatos ($p=0.05$). En dicho intervalo también se encontraron diferencias y el número de episodios entre las pirazolonas con los arilacéticos y los para-aminofenoles ($p=0.05$ y $p<0.001$, respectivamente), así como entre estos dos últimos grupos ($p=0.003$).

En el rango de edad 41-50 las pirazolonas fueron los principales responsables de las SNIUAA, un hecho que se mantuvo en el resto de tramos de edad, con diferencias significativas respecto al resto de grupos de AINE ($p<0.001$ para arilpropiónicos, y $p=0.005$ para arilacéticos, para-aminofenoles y salicilatos). Además, los arilpropiónicos estuvieron también más frecuentemente implicados que los arilacéticos ($p=0.038$), los para-aminofenoles ($p=0.005$) y los salicilatos ($p=0.021$).

En el tramo que comprendía los 51-60 años las diferencias entre pirazolonas y el resto de los grupos farmacológicos fueron similares a las anteriores ($p=0.014$ respecto a arilacéticos; y $p=0.05$ para arilpropiónicos, para-aminofenoles y salicilatos). Por otro lado, también existieron diferencias significativas entre los arilpropiónicos y los arilacéticos y salicilatos ($p=0.001$ y $p=0.034$, respectivamente). Por último, los arilacéticos estuvieron también más frecuentemente implicados que los para-aminofenoles y los salicilatos ($p=0.038$ y $p=0.05$). En el rango de edad 61-70 años también fueron significativas las diferencias entre pirazolonas y arilpropiónicos ($p=0.05$), arilacéticos ($p=0.05$) y para-aminofenoles ($p=0.026$), así como entre arilpropiónicos con arilacéticos ($p=0.001$) y para-aminofenoles ($p=0.05$).

Finalmente, también encontramos diferencias significativas entre arilacéticos y para-aminofenoles ($p=0.038$). En el último tramo de edad considerado, las diferencias

entre pirazolonas y arilpropiónicos fueron significativas ($p=0.001$), así como con el resto de grupos ($p=0.003$ respecto a arilacéticos y salicilatos; y $p=0.05$ respecto a paraaminofenoles) (Tabla X).

En la Figura 31 se representan los episodios inducidos por cada grupo farmacológico en función de la edad para la SNIUAA. En el rango de edad de 31-40 años la media de episodios generados por los para-aminofenoles fue significativamente más elevada que la correspondiente a las pirazolonas (3 ± 1 versus 1.76 ± 0.75 , $p=0.002$). La media de episodios inducidos por los arilpropiónicos fue significativamente mayor que la correspondiente a las pirazolonas en los tramos de edad de 41-50 años (2.93 ± 1.98 versus 1.98 ± 1.84 , $p=0.049$) y de 61-70 años (2.75 ± 1.04 versus 1.57 ± 0.89 , $p=0.004$). Finalmente, en el rango de 51-60 años la media de episodios inducidos por los arilpropiónicos fue superior a la de los derivados arilacéticos (2.58 ± 1.07 versus 1.69 ± 0.6 , $p=0.006$).

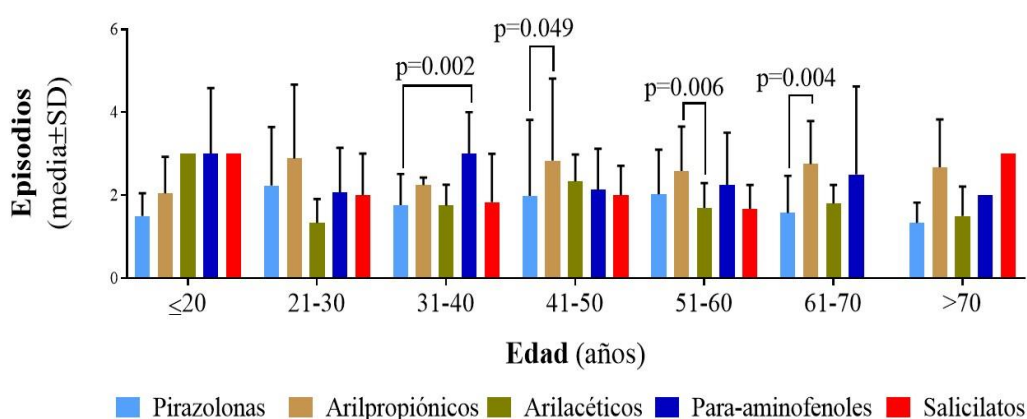


Figura 31. Episodios inducidos por los principales grupos de AINE en las SNIUAA en función del tramo de edad.

En la Figura 32 se representa la evolución con la edad del número de episodios inducidos dentro de cada uno de los principales grupos de AINE en la SNIUAA. La media de episodios inducidos por las pirazolonas fue menor en el tramo de edad que incluía a pacientes mayores de 70 años (1.33 ± 0.49 episodios) que en los tramos correspondientes a 21-30 años (2.23 ± 1.41 episodios; $p=0.043$) y a 51-60 años (2.02 ± 1.08 episodios; $p=0.036$). En el caso de los arilpropiónicos también se detectó un aumento de la media en el rango 21-30 años respecto al de ≤ 20 años (2.88 ± 1.79 versus 2.04 ± 0.89 episodios;

p=0.043). Finalmente, en el caso de los arilacéticos la media fue mayor en los 41-50 años respecto a los 21-30 años (2.33 ± 0.65 versus 1.33 ± 0.58 episodios; p=0.031) y a los 51-60 años (1.69 ± 0.6 episodios; p=0.012).

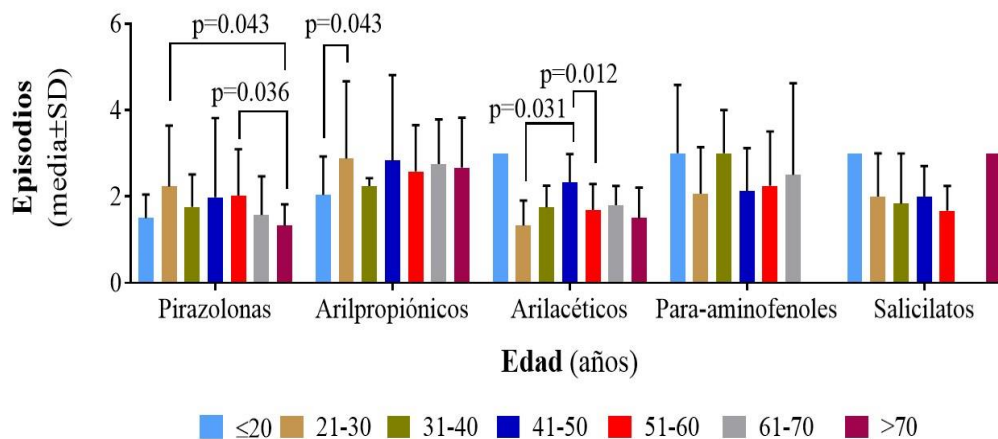


Figura 32. Evolución con la edad de los episodios inducidos por los principales grupos de AINE en la SNIUAA.

5.1.3.1.2.3. Grupos farmacológicos y tramo de edad en las SNIDR.

La Tabla XI muestra los resultados obtenidos en las SNIDR. Como anteriormente, iniciamos el análisis evaluando el número de episodios inducidos por los diferentes grupos de AINE, encontrando que existían diferencias estadísticamente significativas para pirazolonas (p=0.002), arilpropiónicos (p=0.003), arilacéticos (p=0.05) y para-aminofenoles (p=0.011).

Cuando se analizó la evolución del número de episodios inducidos por pirazolonas en las SNIDR en función de la edad se encontraron diferencias significativas al comparar los tramos ≤ 20 años y 31-40 años (p=0.023), el tramo 21-30 años con 31-40 y >70 años (p=0.004 y p=0.025, respectivamente), así como el tramo comprendido entre 31-40 años respecto a los correspondientes a 41-50 años (p=0.023), 51-60 años (p=0.03), 61-70 años (p=0.002) y >70 años (p=0.023). Respecto a los arilpropiónicos, las diferencias existieron entre los rangos de edad de 21-30 años respecto a 31-40 años y 41-50 años (p=0.003 para ambas comparaciones) y respecto a 51-60 años (p=0.016). En el caso de los arilacéticos las diferencias se presentaron entre el intervalo de edad de 61-70 años respecto al de 31-40 años y al de 51-60 (p=0.046 en ambos casos). Finalmente, las diferencias encontradas

para los para-aminofenoles se correspondieron a las comparaciones entre los intervalos de 31-40 años con los de 41-50 y 61-70 años ($p=0.008$ en ambas comparaciones).

Grupo AINE	Nº episodios por tramo de edad							p
	≤20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>70	
Pirazonas	2	4	8	2	4	5	2	0.002
Arilpropiónicos	-	13	9	10	5	1	1	0.003
Arilacéticos	-	-	2	-	2	3	-	0.05
Para-aminofenoles	-	-	6	2	-	2	-	0.011
Salicilatos	-	-	2	-	-	-	-	NA
Oxicams	-	-	2	-	2	-	-	NA
Fenamatos	-	1	-	1	2	-	1	0.261
Coxibs	-	-	-	-	1	-	-	NA
p	NA	0.034	<0.001	0.817	0.278	0.152	1	

Tabla XI. Distribución del número de episodios producidos por cada grupo farmacológico en función de la edad en la SNIDR.

También se quiso analizar en las SNIDR si existían diferencias en la participación de los grupos de AINE dentro de cada tramo específico de edad. No obstante, este análisis no ofreció resultados tan detallados debido al número más limitado de episodios y a que algunos de estos fármacos no dieron lugar a reacciones en tramos concretos de edad, como se recoge en la Tabla VI. No obstante, en general fueron los arilpropiónicos los más frecuentemente implicados (Tabla XI).

En el tramo de edad 21-30 años estos fármacos fueron los principales determinantes de las reacciones, con diferencias significativas respecto a pirazonas ($p=0.034$).

En el tramo de edad que comprendía los 31-40 años las pirazonas y los arilpropiónicos dieron a un mayor número de reacciones que los arilacéticos ($p=0.023$ y $p=0.05$, respectivamente) y los para-aminofenoles ($p=0.001$ en ambos casos), y los salicilatos ($p=0.023$ en ambos). Adicionalmente, los para-aminofenoles fueron más frecuentes que arilacéticos y salicilatos ($p=0.008$ en ambas comparaciones).

Para el resto de tramos de edad y grupos farmacológicos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

5.1.3.2. AINE individuales dentro de cada grupo farmacológico implicado.

Una vez analizada la participación de los diferentes grupos farmacológicos implicados en las RS, se procedió a evaluar la participación de cada AINE particular en dichas reacciones.

En la Figura 33 se detallan los AINE individuales responsables del conjunto de RS. El metamizol fue el más frecuente (37.7% del total de RS), seguido del ibuprofeno (29.8%), el paracetamol (9.5%) y el diclofenaco (8%). En la figura no se han incluido el lornoxicam ni la nabumetona, que fueron responsables de un único episodio de SNIUAA, ni el celecoxib, que fue el fármaco implicado en una SNIDR.

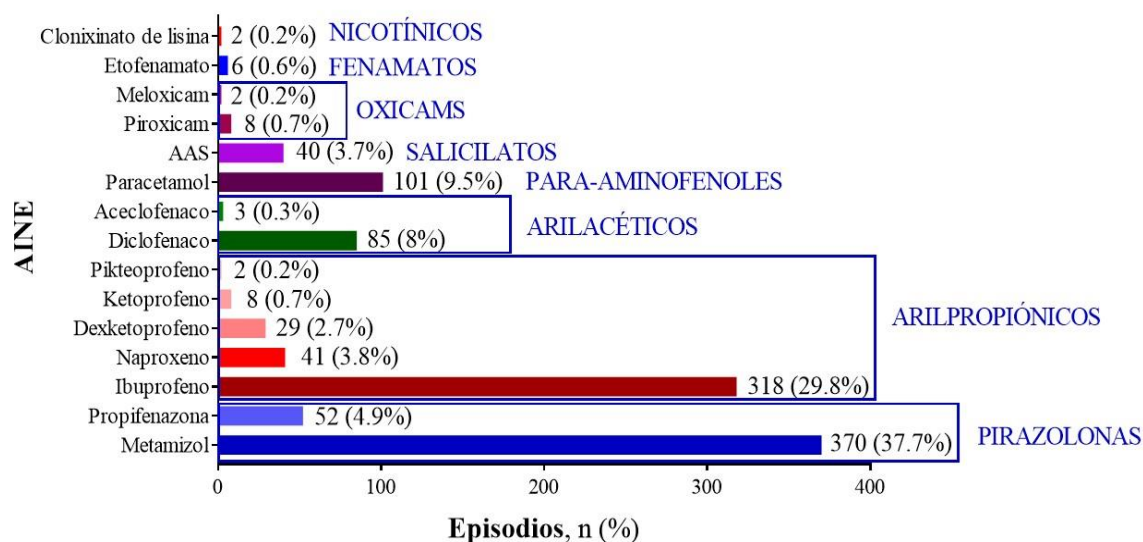


Figura 33. Episodios inducidos por los diferentes AINE en el conjunto de RS.

Cuando se analizó la participación de los fármacos individuales se constató que el metamizol era el más frecuentemente implicado tanto en las SNIUAA como en las SNIDR, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre ambas (Tabla XII). La propifenazona únicamente produjo episodios de SNIUAA. El ibuprofeno fue el responsable del 31% de las SNIUAA y el 16.8% de las SNIDR ($p=0.004$). No obstante, considerando los arilpropiónicos, en las SNIDR fueron más frecuentes los episodios a naproxeno respecto a las SNIUAA (9.5% *versus* 3.3%, $p=0.003$), a dexketoprofeno (7.4% *versus* 2.3%, $p=0.003$) y a ketoprofeno (5.3% *versus* 0.3%, $p<0.001$).

	SNIUAA		SNIDR		p
	Total episodios	Frecuencia (%)	Total episodios	Frecuencia (%)	
Metamizol	343	35.2	27	28.4	0.186
Ibuprofeno	302	31	16	16.8	0.004
Paracetamol	91	9.3	10	10.5	0.704
Diclofenaco	78	8	7	7.4	0.828
Propifenazona	52	5.3	-	-	0.021
AAS	38	3.9	2	2.1	0.379
Naproxeno	32	3.3	9	9.5	0.003
Dexketoprofeno	22	2.3	7	7.4	0.003
Piroxicam	4	0.4	4	4.2	<0.001
Aceclofenaco	3	0.3	-	-	0.588
Ketoprofeno	3	0.3	5	5.3	<0.001
Meloxicam	2	0.2	-	-	0.659
Clonixinato de lisina	2	0.2	-	-	0.659
Etofenamato	1	0.1	5	5.3	<0.001
Piketoprofeno	-	-	2	2.2	<0.001

Tabla XII. Distribución del número de episodios producidos por cada AINE individual en SNIUAA y SNIDR.

5.1.3.2.1. Distribución de los AINE individuales por sexo.

Cuando se analizó la participación de cada AINE en concreto en las RS en función del sexo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.01$). Un análisis más detallado se muestra en la Tabla XIII, en la que se muestra que, para el conjunto de las RS, el porcentaje de episodios inducidos por metamizol fue significativamente mayor en mujeres que en hombres (39.5% y 25.4%, respectivamente; $p<0.001$), mientras que en el caso de la propifenazona se daba la circunstancia contraria (3.9% *versus* 6.7%, $p=0.042$). La frecuencia de reacciones a ibuprofeno fue mayor en hombres que en mujeres (36.4% y 26.1%, respectivamente; $p<0.001$), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre sexos para el resto de los arilpropiónicos. Finalmente, las RS a AAS fueron también más frecuentes en hombres (5.3% *versus* 2.9%, $p=0.042$). En la Tabla XIII no se han incluido el lornoxicam, el celecoxib y la nabumetona, cada uno de los cuales produjo un único episodio, que se registró en mujeres.

	Mujeres, n (%)	Hombres, n (%)	p
Metamizol	275 (39.5)	95 (25.4)	<0.001
Ibuprofeno	182 (26.1)	136 (36.4)	<0.001
Paracetamol	64 (9.2)	37 (9.9)	0.710
Diclofenaco	57 (8.2)	28 (7.5)	0.685
Propifenazona	27 (3.9)	25 (6.7)	0.042
Naproxeno	26 (3.7)	15 (4)	0.823
Dexketoprofeno	21 (3)	8 (2.1)	0.399
AAS	20 (2.9)	20 (5.3)	0.042
Piroxicam	3 (0.4)	5 (1.3)	0.101
Aceclofenaco	3 (0.4)	-	0.204
Ketoprofeno	7 (1.0)	1 (0.3)	0.181
Meloxicam	2 (0.3)	-	0.298
Clonixinato de lisina	2 (0.3)	-	0.298
Etofenamato	2 (0.3)	4 (1.1)	0.102
Piketoprofeno	2 (0.3)	-	0.298

Tabla XIII. Distribución del número de episodios producidos por cada AINE individual en función del sexo para el conjunto de RS.

Cuando el análisis anterior se realizó considerando el tipo de reacción, se encontró que existían diferencias significativas al comparar los AINE implicados en función del sexo en las SNIUAA ($p < 0.001$) (Tabla XIV). De hecho, el metamizol continuó siendo el más frecuentemente implicado en mujeres (40.8% *versus* 24.7%, $p < 0.001$) y el ibuprofeno en hombres (38.2% *versus* 27.1%, $p < 0.001$). Finalmente, también fueron más frecuentes en hombres respecto a mujeres los episodios inducidos por propifenazona (7.4% y 4.3%, respectivamente; $p = 0.04$) y por AAS (5.9 y 2.8, respectivamente; $p = 0.019$) (Tabla XIV). No se han incluido ni el aceclofenaco ni el ketoprofeno, cada uno de los cuales produjeron 3 episodios en mujeres, ni tampoco el piroxicam ni el clonixinato de lisina, que provocaron cada uno de ellos 2 episodios también en mujeres. La Tabla XIV tampoco recoge el único episodio detectado a etofenamato, que se produjo en un varón.

	Mujeres, n (%)	Hombres, n (%)	p
Metamizol	259 (40.8)	84 (24.7)	<0.001
Ibuprofeno	172 (27.1)	130 (38.2)	<0.001
Paracetamol	58 (9.1)	33 (9.7)	0.770
Diclofenaco	53 (8.3)	25 (7.4)	0.586
Propifenazona	27 (4.3)	25 (7.4)	0.04
AAS	18 (2.8)	20 (5.9)	0.019
Naproxeno	17 (2.7)	15 (4.4)	0.148
Dexketoprofeno	16 (2.5)	6 (1.8)	0.450
Piroxicam	3 (0.5)	1 (0.3)	0.678

Tabla XIV. Distribución del número de episodios producidos por cada AINE individual en función del sexo para las SNIUAA.

En las SNIDR no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los AINE inductores de los episodios ($p=0.688$). No obstante, todos los episodios a naproxeno tuvieron lugar en mujeres, representando el 14.8% del total (Tabla XV).

	Mujeres, n (%)	Hombres, n (%)
Metamizol	16 (26.2)	11 (32.4)
Ibuprofeno	10 (16.4)	6 (17.6)
Paracetamol	6 (9.8)	4 (11.8)
Diclofenaco	4 (6.6)	3 ((8.8)
AAS	2 (3.3)	-
Naproxeno	9 (14.8)	-
Dexketoprofeno	5 (8.2)	2 (5.9)
Piroxicam	-	4 (11.8)
Ketoprofeno	4 (6.6)	1 (2.9)
Etofenamato	2 (3.3)	3 (11.8)

Tabla XV. Distribución del número de episodios producidos por cada AINE individual en función del sexo para las SNIDR.

5.1.3.2.2. Distribución de los AINE individuales por tramos de edad.

Se analizó si existía una participación diferente de cada AINE particular en función del tramo de edad del paciente, tanto de forma agregada para el conjunto de RS como considerando de manera separada las SNIUAA y las SNIDR.

5.1.3.2.2.1. AINE individuales y tramo de edad en el conjunto de RS.

En la Tabla XVI se muestran los episodios inducidos por cada uno de los AINE individuales en cada tramo de edad considerado.

En primer lugar, se quiso evaluar si cada uno de los AINE individuales inducía un número diferente de RS dependiendo del tramo de edad considerado. Se observó que existían diferencias para algunos de estos fármacos, que incluían a metamizol, ibuprofeno, paracetamol, diclofenaco, propifenazona y dexketoprofeno (Tabla XVI). Un hecho a destacar, similar al descrito anteriormente al evaluar la participación de pirazolonas y arilpropiónicos, es que el porcentaje de episodios por metamizol se fue incrementando con la edad, mientras que la situación contraria se daba con el ibuprofeno.

Grupo AINE	Nº episodios por tramo de edad							p
	≤20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>70	
Metamizol	10	49	68	106	81	36	20	<0.001
Ibuprofeno	50	61	69	76	36	18	8	<0.001
Paracetamol	15	29	20	19	9	7	2	0.003
Diclofenaco	3	4	9	28	28	10	3	<0.001
Propifenazona	2	4	7	21	14	3	1	<0.001
AAS	3	6	13	10	5	-	3	0.218
Naproxeno	1	12	12	9	5	2	-	0.099
Dexketoprofeno	-	10	3	7	7	2	-	0.008
Ketoprofeno	-	1	-	-	5	1	1	0.241
Piroxicam	-	1	2	1	2	2	-	0.136
Aceclofenaco	-	-	-	-	1	2	-	1
Meloxicam	-	-	-	-	2	-	-	NA
Clonixinato de lisina	-	-	-	2	-	-	-	NA
Etofenamato	-	1	1	1	2	-	1	0.287
Lornoxicam	-	1	-	-	-	-	-	NA
Piketoprofeno	-	-	-	1	1	-	-	0.317
Nabumetona	-	-	-	1	-	-	-	NA
Celecoxib	-	-	-	-	1	-	-	NA
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	0.003	

Tabla XVI. Distribución del número de episodios producidos por cada AINE individual en función del rango de edad para el conjunto de las RS.

A partir del primer rango de edad el número de episodios a metamizol se incrementó de forma significativa respecto a los cuatro siguientes: 21-30 años (p=0.005), 31-40 años (p=0.042), 41-50 años (p=0.05) y 51-60 años (p=0.031). Aunque el porcentaje

global aumentó en los dos siguientes, las diferencias no fueron significativas (Tabla XVI). Los resultados fueron también significativos al comparar el tramo de 21-30 años con los de 41-50 años ($p=0.004$), 51-60 años ($p=0.041$), 61-70 ($p=0.002$) y >70 años ($p<0.001$). Finalmente, la disminución en el número de episodios en el intervalo >70 años fue también significativa al comparar con los 31-40 años ($p<0.001$), con los 41-50 años ($p=0.001$) y con los 51-60 años ($p<0.001$).

En el caso del ibuprofeno los resultados fueron más heterogéneos, observándose un aumento significativo en el número de episodios al comparar el primer tramo de edad (≤ 20 años) con los de 21-30 años ($p<0.001$) y 41-50 años ($p<0.001$), y una disminución respecto al de 61-70 años ($p=0.004$). También fue significativa la disminución del número de episodios entre los rangos 21-30 y 51-60 años ($p=0.022$), y entre los rangos 31-40 y 61-70 años ($p=0.004$).

Las variaciones observadas en el número de episodios a paracetamol fueron menos acentuadas, con un aumento entre el primer y segundo tramos de edad ($p=0.012$), así como entre el primero y el correspondiente a 41-50 años ($p=0.007$). Por otro lado, fue también significativa la disminución observada entre el segundo y tercer tramos de edad ($p=0.001$), así como entre los rangos 31-40 años y 51-60 años ($p=0.049$).

Con el diclofenaco se detectaron aumentos significativos en el número de episodios al comparar los intervalos de edad ≤ 20 años con los correspondientes a 31-40 años ($p=0.003$), 41-50 años ($p=0.005$), 51-60 años ($p=0.004$) y 61-70 años ($p=0.006$). Con este AINE también existió un aumento de los episodios entre los rangos de edad 21-30 años y 41-50 años ($p=0.001$), así como una disminución al comparar las clases 41-50 años con 61-70 y >70 años ($p<0.001$ y $p=0.039$, respectivamente).

Con la propifenazona se observaron aumentos significativos al comparar las clases ≤ 20 años y 21-30 años con las de 41-50 años ($p=0.032$ y $p=0.001$, respectivamente) y de 51-60 años ($p=0.02$ y $p=0.002$, respectivamente). También existió un aumento de los episodios por propifenazona cuando se compararon los rangos de edad de 31-40 años con los de 41-50 y 51-60 años ($p<0.001$ y $p=0.001$, respectivamente) y de 41-50 años con los de 51-60 y 61-70 años ($p=0.008$ y $p=0.01$, respectivamente). Finalmente, al comparar el

intervalo de 51-60 años con el de 61-70 años se constató una disminución estadísticamente significativa ($p=0.017$).

Como se ha indicado anteriormente, el último AINE que mostró cambios significativos en función del tramo de edad fue el dexketoprofeno, con una disminución al comparar el rango de edad de 21-30 años con los de 31-40 ($p=0.007$), 41-50 ($p=0.002$) y 61-70 años ($p=0.02$).

Cuando se analizó la participación de los diferentes AINE dentro de cada rango de edad las diferencias fueron significativas en todos ellos (Tabla XVI). A continuación, se quiso determinar en mayor detalle dichas diferencias. No obstante, dado el número de fármacos implicados y los intervalos de edad establecidos, en dicho análisis no se incluyeron a aquellos AINE que en conjunto únicamente dieron lugar a 3 o menos episodios. Así, por ejemplo, en el grupo de ≤ 20 años no se consideraron el diclofenaco, la propifenazona, el AAS y el naproxeno en dicho análisis. Por otro lado, en la medida de lo posible, se describen las diferencias estadísticamente significativas de mayor relevancia.

En el grupo de pacientes con ≤ 20 años el ibuprofeno fue el AINE más frecuentemente implicado, con diferencias significativas respecto al segundo y al tercero (paracetamol y metamizol; $p<0.001$ y $p=0.008$, respectivamente).

En el segundo tramo de edad, que incluía a los pacientes con 21-30 años, el ibuprofeno continuó siendo el fármaco más frecuente, con diferencias significativas respecto al segundo, que en este caso fue el metamizol ($p=0.025$), y al tercero, en este caso el paracetamol ($p=0.004$). También existieron diferencias entre el ibuprofeno respecto al AAS ($p=0.031$) y al diclofenaco y la propifenazona ($p=0.008$ y $p=0.038$, respectivamente). El ibuprofeno fue también más frecuente que los otros dos arilpropiónicos considerados en el análisis de este tramo de edad, el naproxeno ($p=0.041$) y el dexketoprofeno ($p=0.003$). El metamizol participó también en mayor proporción en las RS que el diclofenaco ($p=0.005$) y el paracetamol que el dexketoprofeno ($p<0.001$), aunque este último fue más frecuente que diclofenaco ($p=0.003$), propifenazona ($p=0.004$) y AAS ($p=0.002$).

En el tramo de edad 31-40 años ibuprofeno y metamizol fueron los fármacos principalmente implicados, sin que existieran diferencias significativas entre ambos. El ibuprofeno mostró diferencias respecto a paracetamol ($p < 0.001$), diclofenaco ($p = 0.024$) y naproxeno ($p = 0.02$). Por su parte, el metamizol las mostró respecto a paracetamol ($p = 0.001$), y diclofenaco y propifenazona ($p = 0.05$ en ambas comparaciones). El paracetamol fue el tercer fármaco en frecuencia en este tramo de edad, con diferencias respecto al AAS ($p = 0.002$), propifenazona ($p = 0.005$) y naproxeno ($p < 0.001$).

En el rango que incluyó a los pacientes con 41-50 años, el metamizol fue el principal responsable de las reacciones, con diferencias significativas respecto al ibuprofeno ($p < 0.001$) y al resto de los fármacos considerados: paracetamol ($p = 0.003$), diclofenaco ($p = 0.004$), propifenazona ($p = 0.001$), y a AAS, naproxeno y dexketoprofeno ($p = 0.045$ para los tres). Las diferencias también fueron significativas entre el ibuprofeno y paracetamol ($p = 0.018$), diclofenaco ($p = 0.016$), propifenazona ($p < 0.001$), AAS ($p = 0.016$) y naproxeno ($p = 0.05$). Finalmente, en este intervalo de edad la participación de la propifenazona fue mayor que la de naproxeno y dexketoprofeno ($p < 0.001$ y $p = 0.002$, respectivamente).

En el intervalo que comprendía los 51-60 años el metamizol continuó siendo el principal inductor de las reacciones, con diferencias significativas frente a ibuprofeno ($p = 0.006$), paracetamol ($p = 0.003$), AAS ($p = 0.04$) y propifenazona ($p = 0.001$). Por su parte, el ibuprofeno lo fue respecto a paracetamol ($p = 0.005$), propifenazona ($p < 0.001$), AAS ($p = 0.021$) y ketoprofeno ($p = 0.021$). El diclofenaco, el tercer fármaco en importancia en este rango de edad, mostró diferencias respecto a propifenazona ($p = 0.005$) y a AAS y naproxeno ($p = 0.008$ en ambos).

En los 61-70 años el número de episodios se redujo, aunque el metamizol permaneció como el principal responsable de las reacciones, con diferencias respecto a ibuprofeno ($p < 0.001$), paracetamol ($p = 0.041$) y diclofenaco ($p = 0.005$), mientras que el ibuprofeno las presentó también respecto a paracetamol ($p = 0.041$). Por último, en los pacientes de > 70 años las diferencias encontradas se debían a metamizol e ibuprofeno ($p = 0.001$).

5.1.3.2.2.2. AINE individuales y tramo de edad en las SNIUAA.

Cuando se analizó si existían variaciones en el número de episodios de cada uno de los AINE en función del tramo de edad en los pacientes con SNIUAA, se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el metamizol, ibuprofeno, paracetamol, diclofenaco y propifenazona, como se detalla en la Tabla XVII.

Grupo AINE	Nº episodios por tramo de edad							p
	≤20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>70	
Metamizol	8	45	60	104	77	31	18	<0.001
Ibuprofeno	50	54	66	70	36	18	8	0.001
Paracetamol	15	29	14	17	9	5	2	0.047
Diclofenaco	3	4	7	28	26	7	3	<0.001
Propifenazona	2	4	7	21	14	3	1	<0.001
AAS	3	6	11	10	5	-	3	0.212
Naproxeno	1	10	7	7	5	2	-	0.190
Dexketoprofeno	-	7	2	6	5	2	-	0.057
Ketoprofeno	-	-	-	-	3	-	-	NA
Piroxicam	-	1	-	1	-	2	-	0.223
Aceclofenaco	-	-	-	-	1	2	-	1
Meloxicam	-	-	-	-	2	-	-	NA
Clonixinato de lisina	-	-	-	2	-	-	-	NA
Etofenamato	-	-	1	-	-	-	-	NA
Lornoxicam	-	1	-	-	-	-	-	NA
Nabumetona	-	-	-	1	-	-	-	NA
p	0.001	0.002	0.001	<0.001	<0.001	0.01	0.002	

Tabla XVII. Distribución del número de episodios producidos por cada AINE individual en función del rango de edad para las SNIUAA.

En el caso del metamizol, se produjo en general un aumento en el número de episodios desde el primer tramo de edad considerado (≤ 20 años) hasta el de 41-50 años, momento a partir del cual dicho número descendía. No obstante, las diferencias fueron estadísticamente significativas únicamente al comparar al grupo de pacientes incluidos en el grupo de ≤ 20 años con los de 21-30 años ($p=0.005$), 31-40 años ($p=0.05$), 41-50 años ($p=0.05$) y 51-60 años ($p=0.024$). Las comparaciones entre el segundo tramo de edad, que incluía a los pacientes con 21-30 años, y todos los restantes mostraron significación estadística, aumentando en los intervalos de 31-40 años ($p=0.004$), 41-50 años ($p=0.002$) y 51-60 años ($p=0.019$), y disminuyendo en los dos restantes ($p=0.007$ respecto al de 61-70 años, y $p<0.001$ respecto al de >70 años). Finalmente, la disminución

observada en el grupo de >70 años fue significativa en comparación con los grupos de 31-40 años ($p=0.004$), 41-50 años ($p=0.002$) y 51-60 años ($p<0.001$).

En lo que al ibuprofeno se refiere, el número de episodios fue significativamente menor en el grupo de ≤ 20 años respecto al de 41-50 años ($p=0.001$) y mayor que en el de 61-70 años y de >70 años ($p=0.004$ y $p=0.003$, respectivamente). También se encontró que las diferencias fueron significativas al comparar las clases 21-30 y 31-40 años con las de 61-70 años ($p=0.04$ y $p=0.006$, respectivamente) y >70 ($p=0.03$ y $p=0.005$, respectivamente). Finalmente, el número de episodios en la clase 41-50 también fue mayor que el de las que incluían a los pacientes con 61-70 años y >70 años ($p=0.005$ en ambas comparaciones).

El número de episodios a paracetamol fue menor en los tres últimos intervalos de edad considerados, aunque sólo se encontraron diferencias significativas al comparar la clase de 21-30 años con las de 31-40 ($p=0.05$), y 51-60 y 61-70 años ($p=0.004$ en ambas).

El mayor número de episodios inducidos por diclofenaco y propifenazona se produjeron en dos de las clases centrales de edad (41-50 y 51-60 años). Así, con el primero las diferencias fueron significativas al comparar la clase de 41-50 años con las clases 21-30 años ($p=0.01$), 31-40 años ($p=0.01$), 61-70 años ($p=0.001$) y >70 años ($p=0.033$), y al comparar la clase de 51-60 años con las de 21-30 y 31-40 años ($p=0.01$ para ambas). Con la propifenazona, el número de episodios de las clases 41-50 años y 51-60 años fue también superior al de los intervalos que comprendían 21-30 años ($p=0.001$ y $p=0.002$, respectivamente), 31-40 años ($p<0.001$ y $p=0.001$) y 61-70 años ($p=0.01$ y $p=0.017$, respectivamente). Por último, también fue significativamente mayor el número de episodios en los 41-50 años respecto a los 51-60 años ($p=0.008$).

Del mismo modo en que se procedió con el estudio global de las RS, se quiso también evaluar si en las SNIUAA existían diferencias entre los AINE implicados en cada rango de edad considerado. En este sentido, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos ellos (Tabla XVII), por lo que se realizó un análisis más detallado que se describe a continuación. Como en ese caso, también se ha prescindido de incluir aquellas comparaciones que incluían a AINE con un número de episodios menor o igual a 3.

En la clase ≤ 20 años el ibuprofeno fue el AINE más frecuentemente implicado, con diferencias significativas respecto al metamizol ($p=0.01$) y al paracetamol ($p=0.001$), que también fue más frecuente que el metamizol ($p=0.001$).

En los 21-30 años no se encontraron diferencias entre ibuprofeno y metamizol, fármaco que había incrementado el número de episodios que inducía, con diferencias significativas respecto al diclofenaco y la propifenazona ($p=0.04$ en ambos). Por su parte, el ibuprofeno estuvo implicado más frecuentemente que el paracetamol ($p=0.024$), que el diclofenaco ($p=0.01$), y que la propifenazona y el AAS ($p=0.05$ en ambas comparaciones). En este tramo de edad el paracetamol, el tercero de los fármacos más frecuentemente implicados, mostro diferencias significativas respecto a diclofenaco y propifenazona ($p=0.05$ en ambos casos).

En el rango de edad de 31-40 años tampoco existieron diferencias entre metamizol e ibuprofeno. Ambos AINE fueron más frecuentes en las SNIUAA que paracetamol ($p<0.001$ y $p=0.017$, respectivamente), que el diclofenaco ($p=0.05$ y $p=0.026$, respectivamente) y que la propifenazona ($p=0.05$ y $p=0.03$, respectivamente) y que el AAS ($p=0.005$ en ambos). El paracetamol, nuevamente el tercero de los fármacos en frecuencia, también mostró diferencias respecto a diclofenaco ($p=0.003$), propifenazona ($p=0.03$) y naproxeno ($p=0.025$).

En el intervalo 41-50 años aumentó significativamente el número de episodios a metamizol respecto al ibuprofeno ($p<0.001$). Ambos fármacos mostraron, a su vez, diferencias respecto al resto de los AINE considerados: diclofenaco ($p=0.004$ y $p=0.024$, respectivamente), paracetamol ($p=0.009$ y $p=0.048$, respectivamente), propifenazona ($p<0.001$ para ambos), AAS ($p=0.05$ y $p=0.02$, respectivamente), naproxeno ($p=0.05$ para ambos) y dexketoprofeno ($p=0.03$ y $p=0.05$). Finalmente, al analizar el diclofenaco y la propifenazona también se encontraron diferencias respecto a AAS ($p=0.01$ y $p<0.001$, respectivamente), naproxeno ($p=0.001$ y $p<0.001$, respectivamente) y dexketoprofeno ($p=0.001$ y $p=0.005$).

En la clase 51-60 años también existieron diferencias entre metamizol e ibuprofeno ($p=0.004$). La participación de estos dos AINE fue también más importante respecto a diclofenaco ($p=0.03$ y $p=0.001$, respectivamente), paracetamol ($p=0.02$ y

p=0.05, respectivamente), propifenazona (p=0.001 y p=0.01, respectivamente), AAS y naproxeno (p=0.05 en ambos casos) y dexketoprofeno (p=0.041). También se observaron diferencias entre el diclofenaco y la propifenazona cuando se compararon con el paracetamol (p=0.004 y p=0.012), y con AAS, naproxeno y dexketoprofeno (p=0.01 para cada una de las comparaciones).

En el rango de edad 61-70 años el metamizol continuó siendo más frecuente que el ibuprofeno (p=0.001), y ambos fármacos lo fueron respecto a paracetamol (p=0.026 y p=0.001, respectivamente) y a diclofenaco (p=0.032 y p=0.001, respectivamente).

Por último, en la última clase de edad sólo se observó una mayor frecuencia del metamizol respecto al ibuprofeno (p=0.001).

5.1.3.2.2.3. AINE individuales y tramo de edad en las SNIDR.

Como en los casos anteriores, se procedió en primer lugar a evaluar el comportamiento de cada fármaco en función del tramo de edad. Dado lo limitado del número de episodios y el número de clases de edad evaluadas, muchas de las comparaciones no pudieron realizarse. Como se muestra en la Tabla XVIII, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para metamizol, ibuprofeno y paracetamol.

Grupo AINE	Nº episodios por tramo de edad							p
	≤20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>70	
Metamizol	2	4	8	2	4	5	2	0.002
Ibuprofeno	-	7	3	6	-	-	-	0.002
Paracetamol	-	-	6	2	-	2	-	0.011
Diclofenaco	-	-	2	-	2	3	1	0.055
AAS	-	-	2	-	-	-	-	NA
Naproxeno	-	2	5	2	-	-	-	0.903
Dexketoprofeno	-	3	1	1	2	-	-	0.112
Piroxicam	-	-	2	-	2	-	-	1
Ketoprofeno	-	1	-	-	2	1	-	0.682
Etofenamato	-	1	-	1	2	-	-	0.261
Piketoprofeno	-	-	-	1	1	-	1	0.317
Celecoxib	-	-	-	-	1	-	-	NA
p	NA	0.017	<0.001	0.086	0.511	0.152	1	

Tabla XVIII. Distribución del número de episodios producidos por cada AINE individual en función del rango de edad para las SNIDR.

Con el metamizol se encontraron diferencias significativas al comparar los tramos de edad de 21-30 años con 31-40 años ($p=0.004$), y de 31-40 años con 51-60 y 61-70 años ($p=0.03$ y $p=0.002$, respectivamente). Las diferencias en el caso del ibuprofeno se produjeron entre los rangos de edad 21-30 años con 31-40 y 41-50 años ($p=0.012$ y $p=0.002$), y entre 31-40 y 41-50 años ($p=0.048$). En el caso del metamizol se produjeron entre las clases 31-40 con 41-50 y 61-70 años ($p=0.008$ en ambas).

Al evaluar la participación de los AINE individuales en cada tramo de edad se encontraron diferencias únicamente con los rangos de edad 21-30 y 31-40 años. En el primero de ellos sólo fueron significativas entre el metamizol con el ibuprofeno ($p=0.005$) y el dexketoprofeno ($p=0.014$). En el segundo tramo indicado, las diferencias correspondieron al metamizol respecto al ibuprofeno ($p=0.009$), al paracetamol ($p=0.001$) y al naproxeno ($p=0.002$), así como al ibuprofeno respecto al paracetamol ($p=0.005$) y al paracetamol respecto al AAS y al naproxeno ($p=0.002$ y $p=0.008$).

5.1.4. INTERVALO ENTRE LA PRIMERA REACCIÓN Y LA PRIMERA EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES.

Con la información disponible, el intervalo medio de tiempo transcurrido entre la primera reacción recogida en la HC y la primera evaluación de los pacientes fue de 43.17 ± 77.31 meses. Cuando se analizó este parámetro en SNIUAA y SNIDR no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (44.17 ± 79.84 y 34.35 ± 49.34 meses, respectivamente; $p=0.447$).

A continuación, se quiso evaluar si existían diferencia entre el intervalo de tiempo transcurrido entre la primera reacción y la primera evaluación de los pacientes en función del grupo farmacológico de AINE implicado. El análisis global, es decir, sin diferenciar entre reacciones inmediatas y tardías demostró que existían diferencias significativas ($p=0.006$) (Tabla XIX).

	Intervalo (meses)
Pirazononas	41.8±88.85
Arilpropiónicos	30.22±37.3
Arilacéticos	59.05±86.9
Para-aminofenoles	39.93±64.91
Salicilatos	135.6±127.21
Oxicams	76.8±64.96
Fenamatos	14±9.17
COXibs	12
Naftilalcananona	6

Tabla XIX. Intervalo de tiempo transcurrido entre la primera reacción y la primera visita en función del grupo farmacológico implicado para el global de las RS.

A continuación, se quiso evaluar a qué grupos concretos se debían dichas diferencias (Figura 34). El intervalo transcurrido fue mayor para los salicilatos cuando se compararon con las pirazononas ($p=0.005$), los arilpropiónicos ($p=0.008$) y los para-aminofenoles ($p=0.031$). Por su parte, en las pirazononas dicho intervalo también fue menor respecto a los arilacéticos ($p=0.021$) y a los oxicams ($p=0.008$). En estos últimos el tiempo transcurrido también fue mayor que el de para-aminofenoles ($p=0.03$), arilpropiónicos ($p=0.015$) y fenamatos ($p=0.047$).

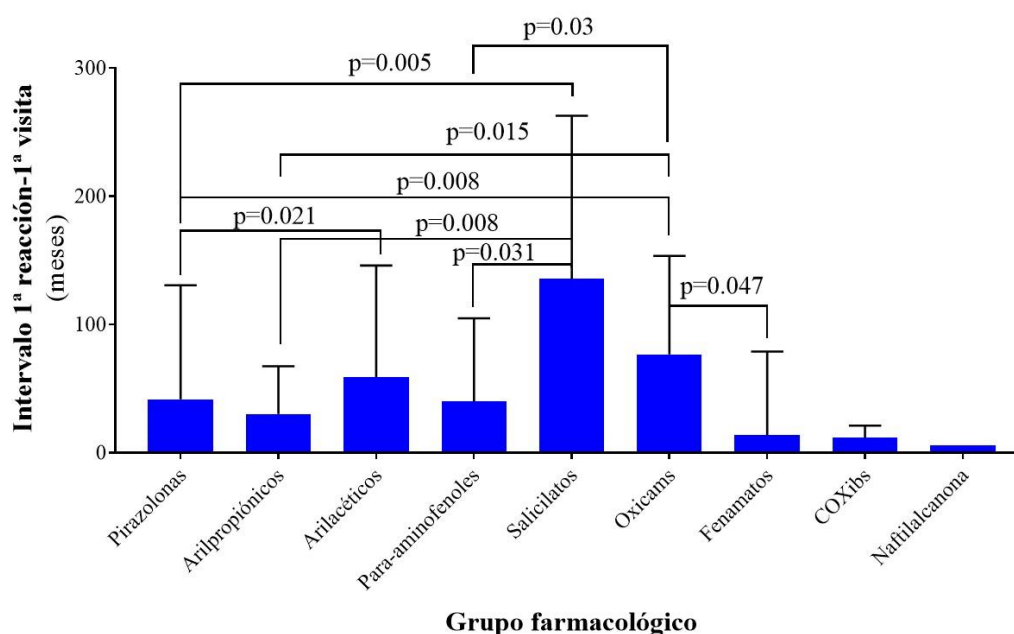


Figura 34. Intervalo entre la primera reacción y la primera visita en función del grupo farmacológico implicado para el global de las RS.

Cuando se realizó ese análisis en la SNIUAA sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.007$). El intervalo de tiempo fue mayor cuando se comparó a los salicilatos con las pirazonas ($p=0.009$) y los arilpropiónicos ($p=0.014$). Dicho intervalo también fue mayor en los arilacéticos respecto a las pirazonas ($p=0.01$) (Figura 35).

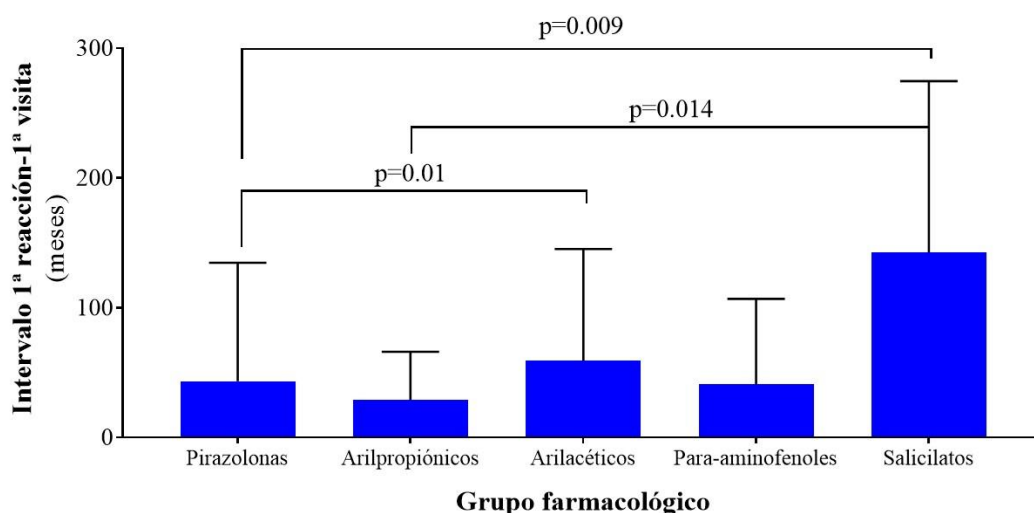


Figura 35. Intervalo entre la primera reacción y la primera visita en los principales AINE implicados en la SNIUAA.

No se encontraron diferencias significativas al comparar SNIUAA y SNIDR, como se recoge en la Tabla XX. En ambos tipos de reacción la información disponible sobre fenamatos, naftilalcanona, oxicams y coxibs era limitada, bien fuera por lo reducido del número de episodios o porque dicha información no había sido recogida en la HC o lo había sido de forma inespecífica.

	Intervalo (media±SD)		p
	(meses)		
	SNIUAA	SNIDR	
Pirazonas	43.45±91.26	15±8.12	0.791
Arilpropiónicos	29.06±37.13	37.33±38.64	0.682
Arilacéticos	59.1±86.17	58.8±102.12	0.379
Para-aminofenoles	41.14±65.76	-	-
Salicilatos	142.62±132.16	90±110.31	0.797

Tabla XX. Intervalo de tiempo transcurrido entre la primera reacción y la primera visita en función del grupo farmacológico implicado comparando SNIUAA y SNIDR.

5.1.5. ENTIDADES CLÍNICAS.

5.1.5.1. Descripción general de las entidades clínicas en las RS.

Para el conjunto de RS la anafilaxia fue la entidad clínica más frecuente, representando el 30.3% de las reacciones, seguidas por la urticaria (27.8%), el AE (20.3%) y la urticaria/AE (11.8%) (Figura 36). Así pues, la urticaria y el AE, aislados o simultáneos fueron la manifestación clínica del 59.9% de las reacciones. Aunque menos frecuentes, otras entidades fueron el EFM y el EMP, que aparecieron en el 3.8% y 2.8% de RS, respectivamente.

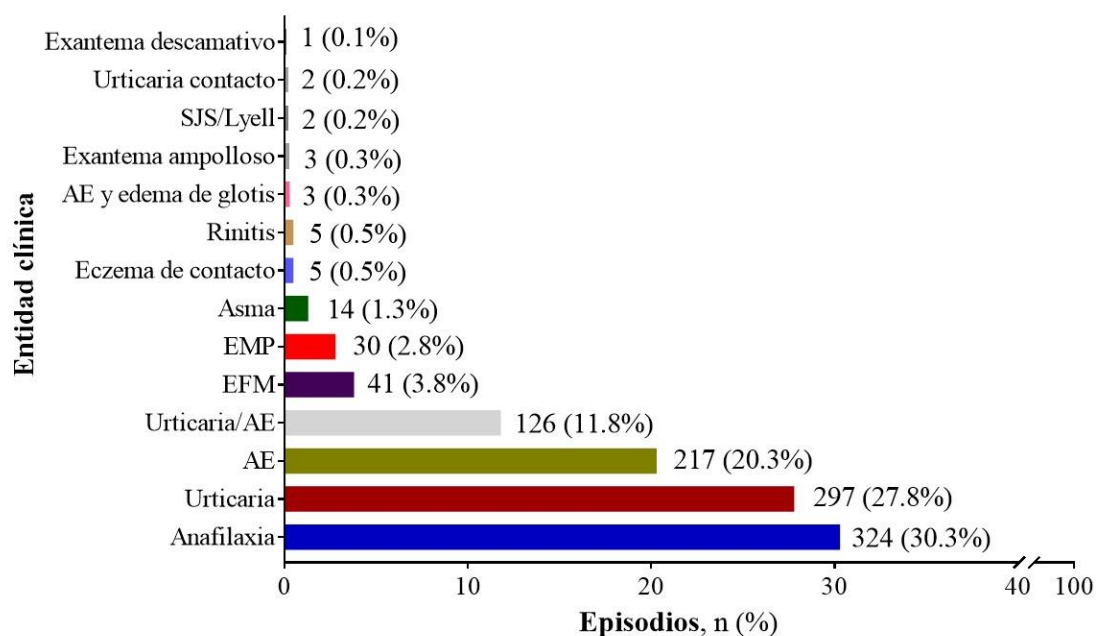


Figura 36. Entidades clínicas inducidas en el conjunto de RS.

Al analizar las SNIUAA, observamos que las reacciones anafilácticas representaron el 33.2%, seguidas, como en el análisis global, de la urticaria (29.3%), el AE (22.2%) y la urticaria/AE (12.8%). Otras entidades clínicas fueron el asma (1.4%), la rinitis (0.5%), el AE y edema de glotis (0.3%) y la urticaria de contacto (0.2%) (Figura 37).

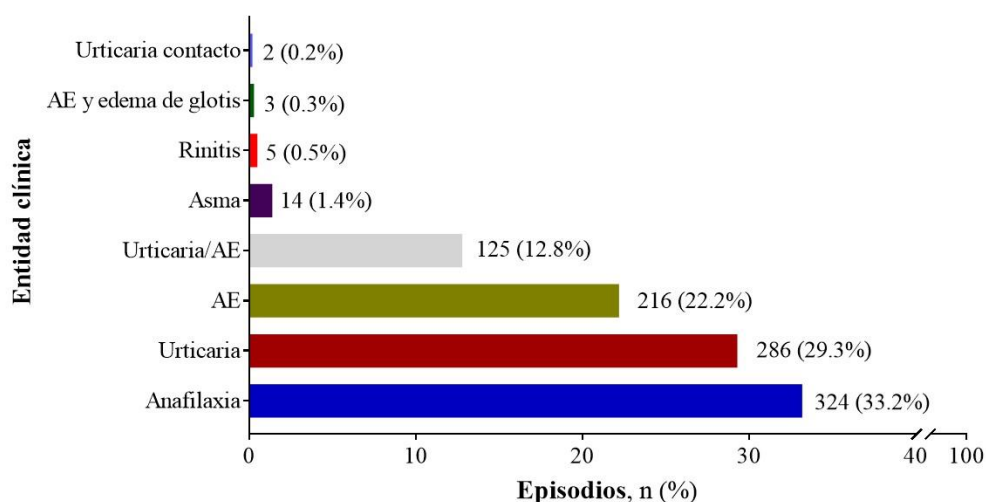


Figura 37. Entidades clínicas inducidas en las SNIUAA.

En las SNIDR las entidades clínicas más frecuentes fueron el EFM y el EMP, que representaron respectivamente el 43.2% y el 31.6%. La siguiente entidad clínica más frecuente fue la urticaria (11.6%) y el eczema de contacto (5.3%) (Figura 38).

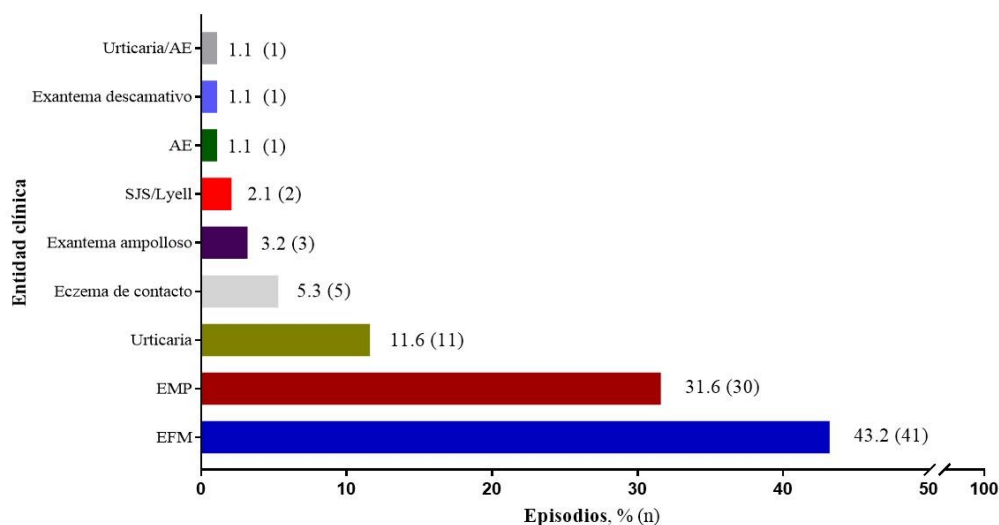


Figura 38. Entidades clínicas inducidas en las SNIDR.

5.1.5.2. Entidades clínicas y grupo farmacológico.

5.1.5.2.1. Entidades clínicas y grupo farmacológico en el conjunto de RS.

Se quiso evaluar si existían diferencias entre los grupos farmacológicos responsables de las RS y la entidad clínica. En la Tabla XXI se muestran los resultados

de dicho análisis para el conjunto de reacciones. No se han incluido los coxibs y la naftilalcanona, que únicamente fueron responsables de un episodio cada uno (EFM y urticaria, respectivamente) y los derivados nicotínicos, que fueron responsables de dos reacciones urticariales. Al análisis global demostró que existían diferencias significativas entre algunos de los grupos de fármacos respecto a algunas de las entidades clínicas. Este es el caso de la urticaria y la urticaria/AE ($p>0.001$ para ambas), el AE ($p=0.004$) y el asma ($p=0.028$). Aunque las pirazonas fueron los AINE más frecuentemente implicados en la anafilaxia, no se encontraron diferencias significativas cuando se comparó la participación del conjunto de grupos farmacológicos ($p=0.077$). Por otro lado, también se encontraron algunas diferencias al comparar cada grupo individual de AINE respecto a las entidades clínicas inducidas: pirazonas y arilpropiónicos ($p<0.001$) para ambos grupos, arilacéticos ($p=0.017$) y salicilatos ($p=0.047$).

	Pirazonas	Arilpropiónicos	Arilacéticos	Para-aminofenoles	Salicilatos	Oxicams	Fenamatos	p
Anafilaxia	220	58	24	21	1	-	-	0.077
Urticaria	91	104	33	47	14	4	1	<0.001
Urticaria/AE	51	41	12	15	7	-	-	<0.001
AE	25	150	12	12	13	5	-	0.004
EFM	16	17	1	4	-	-	2	0.054
EMP	9	15	4	-	1	-	1	0.197
Asma	5	4	-	2	3	-	-	0.028
AE y edema de glotis	3	-	-	-	-	-	-	NA
SJS/Lyell	2	-	-	-	-	-	-	NA
Eczema de contacto	-	2	2	-	-	-	1	0.135
Exantema ampuloso	1	1	-	-	-	2	-	0.223
Rinitis	-	5	-	-	-	-	-	NA
Urticaria de contacto	-	1	-	-	-	-	1	0.317
p	<0.001	<0.001	0.017	0.195	0.047	0.417	0.287	

Tabla XXI. Entidades clínicas inducidas por cada uno de los grupos de AINE en el conjunto de RS.

5.1.5.2.2. Entidades clínicas y grupo farmacológico en las SNIUAA.

En la Tabla XXII se presentan los fenotipos clínicos inducidos por los diferentes grupos de AINE en las SNIUAA.

	Pirazolonas	Arilpropiónicos	Arilacéticos	Para-aminofenoles	Salicilatos	Oxicams	p
Anafilaxia	220	58	24	21	1	-	0.077
Urticaria	91	102	33	41	14	2	<0.001
Urticaria/AE	51	40	12	15	7	-	<0.001
AE	25	149	12	12	13	5	0.004
Asma	5	4	-	2	3	-	0.028
AE y edema de glotis	3	-	-	-	-	-	NA
Rinitis	-	5	-	-	-	-	NA
Urticaria de contacto	-	1	-	-	-	-	NA
p	<0.001	<0.001	0.023	0.452	0.061	0.074	

Tabla XXII. Entidades clínicas inducidas por cada uno de los grupos de AINE en las SNIUAA.

En las SNIUAA, mucho más frecuentes que las SNIDR, se reprodujeron las diferencias descritas para el análisis global en lo que se refiere a la participación de los diferentes grupos farmacológicos de AINE en las entidades clínicas: la urticaria y la urticaria/AE ($p < 0.001$ para ambas), el AE ($p = 0.004$) y el asma ($p = 0.028$).

Con objeto de facilitar la interpretación de los resultados, en la Figura 39 se recoge la participación de los diferentes grupos de AINE en las entidades clínicas para las que se encontró significación estadística en la Tabla XXII.

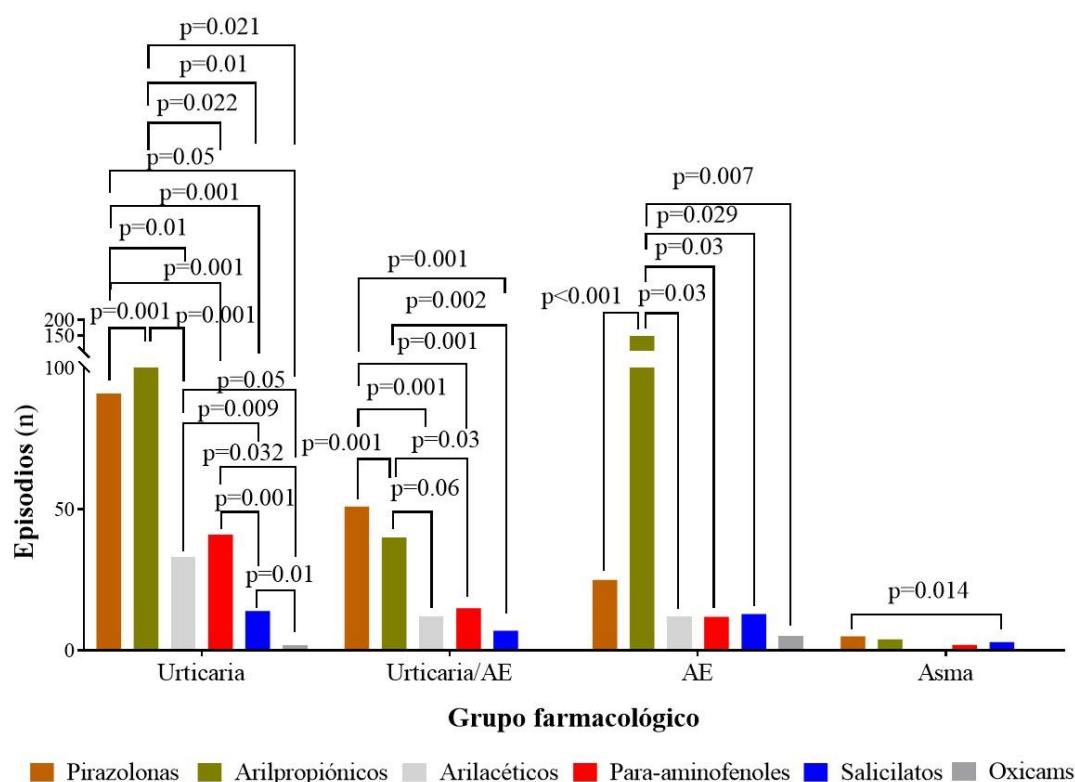


Figura 39. Participación de las pirazolonas, los arilpropiónicos y los arilacéticos en las diferentes entidades clínicas inducidas en las SNIUAA.

Se observa que en la urticaria los arilpropiónicos fueron los AINE más frecuentemente implicados, con diferencias estadísticamente significativas respecto a pirazolonas ($p=0.001$), para-aminofenoles ($p=0.022$), arilacéticos ($p=0.001$), salicilatos ($p=0.01$) y oxicams ($p=0.021$). El segundo de los grupos más frecuentes fueron las pirazolonas, con diferencias significativas respecto al resto ($p=0.001$ *versus* para-aminofenoles; $p=0.01$ *versus* arilacéticos; $p=0.001$ *versus* salicilatos; y $p=0.05$ *versus* oxicams). Los para-aminofenoles, el tercero de los grupos más frecuentes, mostraron diferencias frente a arilacéticos ($p=0.01$), salicilatos ($p=0.001$) y a oxicams ($p=0.032$). Finalmente, también se encontró significación estadística al comparar los arilacéticos con los salicilatos y oxicams ($p=0.009$ y $p=0.05$, respectivamente), y los salicilatos con los oxicams ($p=0.032$).

En la urticaria/AE las pirazolonas fueron responsables de más episodios que los arilpropiónicos ($p=0.01$), y ambos grupos lo fueron respecto a arilacéticos ($p=0.001$ y $p=0.006$, respectivamente), para-aminofenoles ($p=0.001$ y $p=0.03$, respectivamente) y salicilatos ($p=0.001$ y $p=0.002$, respectivamente).

Los arilpropiónicos fueron los principales responsables del AE, con diferencias estadísticamente significativas respecto al resto de los grupos considerados ($p<0.001$ *versus* pirazolonas; $p=0.03$ respecto a arilacéticos y para-aminofenoles; $p=0.029$ *versus* salicilatos; y $p=0.009$ respecto a oxicams). Las pirazolonas fueron también más frecuentes que los oxicams en esta entidad clínica ($p=0.007$). Por último, las diferencias en el asma se obtuvieron al comparar pirazolonas con salicilatos ($p=0.014$).

Cuando se analizó el tipo de entidad clínica inducida por cada uno de los grupos farmacológicos, se encontró que existían diferencias en las pirazolonas y los arilpropiónicos ($p<0.001$ en ambos casos) y en los arilacéticos ($p=0.023$) (Tabla XXII).

Como antes, con objeto de facilitar la interpretación de los resultados, la Figura 40 recoge el cada uno de los episodios y sus entidades clínicas en los grupos farmacológicos para los que se encontró significación estadística en la Tabla XXII. Las pirazolonas estuvieron más frecuentemente implicadas en las reacciones anafilácticas, con diferencias significativas respecto a la urticaria ($p=0.005$), la urticaria/AE ($p=0.04$),

el AE ($p<0.001$) y el asma ($p=0.03$). En la urticaria las pirazolonas también participaron en mayor medida que en el AE ($p<0.001$), el asma ($p=0.0029$) y el AE acompañado de edema de glotis ($p=0.025$) (Figura 40). También lo hicieron en la urticaria/AE respecto al AE aislado y el asma ($p<0.001$ y $p=0.002$).

Los arilpropiónicos fueron los determinantes más importantes en el AE y la urticaria, aunque existieron diferencias entre ambas entidades clínicas ($p=0.016$), y entre el AE y la anafilaxia ($p<0.001$), la urticaria/AE ($p<0.001$), el asma ($p=0.041$) y la rinitis ($p=0.04$). También se detectaron diferencias entre la urticaria respecto a la anafilaxia ($p=0.001$), la urticaria/AE ($p=0.01$), el asma ($p=0.039$) y la rinitis ($p=0.035$). Finalmente, el número de episodios en la urticaria/AE fue también mayor que en el asma y la rinitis ($p=0.049$ en ambos) (Figura 40).

Por último, la participación de los arilacéticos fue también más importante en la urticaria y la anafilaxia respecto a la urticaria/AE ($p=0.011$ y $p=0.014$) y al AE aislado ($p=0.014$ y $p=0.011$) (Figura 40).

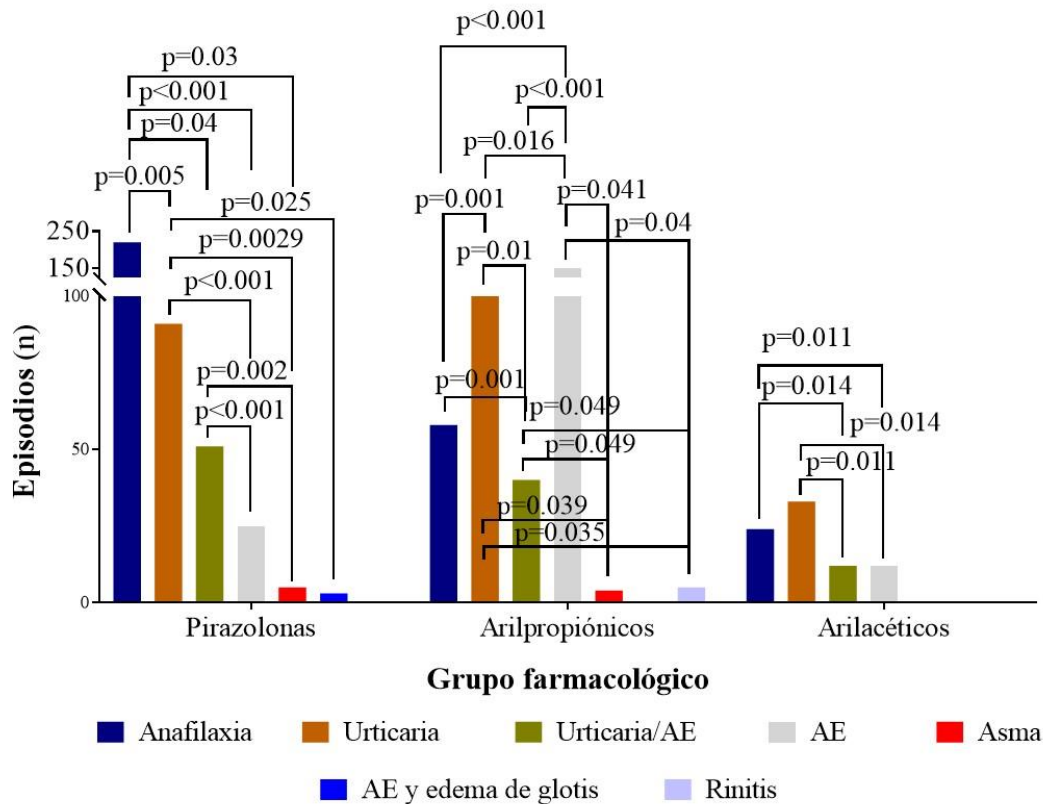


Figura 40. Participación de las pirazolonas, los arilpropiónicos y los arilacéticos en las diferentes entidades clínicas inducidas en las SNIUAA.

5.1.5.2.3. Entidades clínicas y grupo farmacológico en las SNIDR.

En las SNIDR únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la participación de los diferentes grupos de AINE para la urticaria ($p=0.019$) (Tabla XXIII). Dichas diferencias se debían a una mayor frecuencia de reacciones a para-aminofenoles respecto a arilpropiónicos ($p=0.008$), a oxicams ($p=0.008$) y a fenamatos ($p=0.014$). Por otro lado, también se encontraron diferencias en la participación de cada grupo específico de AINE y las diferentes entidades clínicas, con significación estadística para las pirazonas ($p=0.002$), los arilpropiónicos ($p=0.021$) y los para-aminofenoles ($p=0.003$). En el primero de los casos existieron diferencias significativas entre EFM y EMP ($p=0.001$). Con los arilpropiónicos las diferencias se produjeron entre EFM con EMP ($p=0.005$) y con la urticaria y el eczema de contacto ($p=0.039$ en ambos casos).

	Pirazonas	Arilpropiónicos	Arilacéticos	Para-aminofenoles	Salicilatos	Oxicams	Fenamatos	p
Urticaria	3	2	-	6	-	2	1	0.019
Urticaria/AE	-	1	-	-	-	-	-	NA
AE	-	1	-	-	-	-	-	NA
EFM	16	17	1	4	-	-	2	0.051
EMP	9	15	4	-	1	-	1	0.197
SJS/Lyell	2	-	-	-	-	-	-	NA
Eczema de contacto	-	2	2	-	-	-	1	0.135
Exantema ampuloso	-	1	-	-	-	2	-	0.223
Exantema descamativo	-	-	-	-	1	-	-	NA
p	0.002	0.021	0.287	0.003	1	1	0.261	

Tabla XXIII. Entidades clínicas inducidas por cada uno de los grupos de AINE en las SNIDR.

5.1.6. PERIODO DE LATENCIA: INTERVALO ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO Y LA REACCIÓN.

Quisimos evaluar si existían diferencias en las SNIUAA y SNIDR en el intervalo de tiempo entre la administración del fármaco y la aparición los síntomas clínicos (periodo de latencia) de acuerdo a la información disponible en la HC. Para ello consideramos 6 intervalos de tiempo en la SNIUAA: 1) ≤ 5 minutos; 2) >5 a ≤ 15 minutos; 3) >15 a ≤ 30 minutos; 4) >30 a ≤ 60 minutos; 5) >60 a ≤ 360 minutos. Por otro lado, en las SNIDR consideramos 5 intervalos de tiempo: 1) 2 a ≤ 4 horas; 2) >4 a ≤ 6 horas; 3) >6 a ≤ 12 horas; 4) >12 a ≤ 24 horas; y 5) >24 horas (Tabla XXIV).

SNIUAA		SNIDR	
Intervalo (min)	n (%)	Intervalo (horas)	n (%)
≤5	176 (18.9)	2 h a ≤4	15 (19)
>5 a ≤15	218 (23.4)	>4 h a ≤6	12 (15.2)
>15 a ≤30	199 (21.3)	>6 h a ≤12	11 (13.9)
>30 a ≤60	153 (16.4)	>12 h a ≤24	23 (29.1)
>60 a ≤360	187 (20)	>24	18 (22.8)
p	0.001	p	0.001

Tabla XXIV. Intervalos de reacción entre la administración del fármaco y la aparición de la sintomatología clínica en las SNIUAA y SNIDR.

En 42 (4.2%) del total de los 945 episodios de SNIUAA no se pudo establecer con exactitud el intervalo temporal, mientras que de los 95 episodios en las SNIDR dicha información no pudo completarse en un total de 16 (16.8%). En las SNIUAA la mayor parte de los episodios se produjeron entre los 5 y 15 minutos (23.4%) y entre los 15 y 30 minutos (21.3%). Es de destacar que un porcentaje considerable de episodios se produjeron una vez transcurrida la primera hora desde la toma del fármaco (20%) (Tabla XXIV). En lo que concierne a las SNIDR, la mayor parte de las reacciones tuvieron lugar a partir de las 12 horas de la administración del AINE y antes de las 24 horas (29.1%) (Tabla XXIV).

5.1.6.1. Periodo de latencia y entidad clínica.

5.1.6.1.1. Periodo de latencia y entidad clínica en las SNIUAA.

En la Tabla XXV se muestra para los intervalos de tiempo considerados en las SNIUAA el número de episodios para cada una de las manifestaciones clínicas.

	Intervalo de tiempo (min)					p
	≤5	>5 a ≤15	>15 a ≤30	>30 a ≤60	>60 a ≤360	
	No. de pacientes, n (%) (Me, IC)					
Anafilaxia	103 (31.9) (5)	115 (35.6) (10, 10-15)	52 (16.1) (30, 26.25-30)	29 (9) (60, 45-60)	24 (7.4) (120, 120-180)	<0.001
Urticaria	37 (13.8) (5)	51 (19) (15, 10-15)	66 (24.6) (30)	60 (22.4) (60)	54 (20.1) (180, 120-300)	<0.001
AE	9 (4.5) (5)	21 (10.5) (10, 10-15)	50 (25) (30)	49 (24.5) (60, 55-60)	71 (35.5) (360, 120-360)	0.014
Urticaria/AE	13 (11) (5)	27 (22.9) (10, 10-15)	29 (24.6) (30)	11 (9.3) (60)	38 (32.2) (120-120-240)	0.151
Asma	10 (71.4) (5)	4 (28.6) (15)	-	-	-	0.031
Rinitis	4 (80) (5)	-	-	1 (20) (60)	-	0.046
AE y edema de glotis	3 (100)	-	-	-	-	NA
Urticaria de contacto	-	-	2 (100) (30)	-	-	NA
p	<0.001	0.4	<0.001	0.039	<0.001	

Tabla XXV. Intervalos de reacción entre la administración del fármaco y entidades clínicas en las SNIUAA. Se muestra el número de episodios, el porcentaje de episodios de cada intervalo de tiempo respecto a cada entidad clínica, así como la mediana (Me) y el rango intercuartílico (IC). No se mostró el IC cuando coincidía con la Me.

La distribución de cada uno de los cuadros clínicos respecto al intervalo entre la administración del fármaco y la aparición de la sintomatología clínica mostró diferencias significativas para la anafilaxia y la urticaria ($p < 0.001$ en ambos casos), el AE ($p = 0.014$), el asma ($p = 0.031$) y la rinitis ($p = 0.046$).

En el caso de la anafilaxia, la mayor parte de los episodios ocurrieron durante los 15 primeros minutos, es decir, en los dos primeros intervalos de tiempo considerados, con diferencias estadísticamente significativas respecto al tercero ($p = 0.002$ y $p \leq 0.001$, respectivamente).

El número de reacciones urticariales que se produjeron durante los primeros 5 minutos tras la toma del AINE responsable fue significativamente menor respecto al resto de los intervalos de tiempo establecidos ($p \leq 0.001$ respecto al intervalo >5 a ≤ 15 minutos; $p = 0.003$ respecto al de >15 a ≤ 30 minutos; $p \leq 0.001$ respecto a >30 a ≤ 60 minutos; y $p = 0.047$ respecto al de >60 a ≤ 360 minutos).

El AE fue menos frecuente en el intervalo que comprendía los 5 primeros minutos, con diferencias significativas respecto a los tres últimos ($p = 0.012$ respecto al intervalo de >5 a ≤ 15 minutos; y $p = 0.05$ para los que incluían los >30 a ≤ 60 y >60 a ≤ 360 minutos).

Se evaluó también si dentro de cada intervalo de tiempo específico existían diferencias en los cuadros clínicos. En este sentido, excepto para el segundo de los intervalos considerados se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla XXV).

La anafilaxia fue el cuadro clínico más frecuente en el primer intervalo de edad (≤ 5 minutos), con diferencias significativas respecto al resto de las entidades clínicas si se exceptúa el AE y edema de glotis ($p=0.05$ respecto a la urticaria; $p=0.005$ respecto al AE; $p=0.009$ respecto a la urticaria/AE; $p=0.01$ respecto al asma; $p=0.004$ respecto a la rinitis). La urticaria también mostró diferencias significativas respecto al AE ($p=0.05$), y el asma y la rinitis ($p=0.001$ para ambas comparaciones).

Aunque la anafilaxia fue la entidad clínica más frecuente en el intervalo de >5 a ≤ 15 minutos, como se ha indicado anteriormente las diferencias no fueron significativas (Tabla XXV).

En el tercer intervalo temporal la anafilaxia fue menos frecuente que la urticaria, el AE y la urticaria/AE ($p<0.001$ para las tres comparaciones).

En el intervalo >30 a ≤ 60 minutos la anafilaxia fue también menos habitual que la urticaria y que el AE ($p=0.001$ y $p=0.019$, respectivamente), y la urticaria/AE que la urticaria y el AE ($p=0.001$ y $p=0.01$, respectivamente).

Finalmente, en el último de los intervalos temporales el AE fue la entidad clínica más frecuente, con diferencias estadísticamente significativas respecto al resto ($p<0.001$ al comparar con la anafilaxia; $p=0.002$ con la urticaria; y $p=0.018$ con la urticaria/AE).

5.1.6.1.2. Periodo de latencia y entidad clínica en las SNIDR.

Aunque el número de episodios en las SNIDR fue considerablemente menor, quisimos evaluar también si existían diferencias entre las diferentes entidades clínicas y el intervalo de tiempo desde la toma del fármaco y la aparición de la sintomatología. Además de los cuadros clínicos que se presentan en la Figura 41, se produjeron tres episodios de exantemas ampollosos en el intervalo de >6 a ≤ 12 horas, un AE en el de >12

a ≤ 24 horas y dos SSJ/NET que tuvieron lugar en el >24 horas (concretamente a la semana de tratamiento) (datos no mostrados).

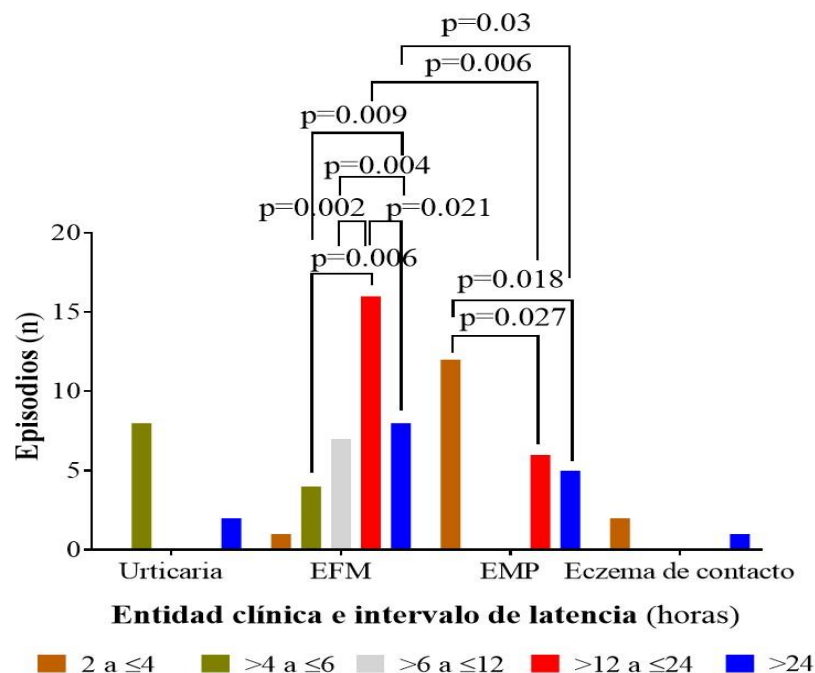


Figura 41. Entidades clínicas y periodo de latencia en las SNIDR.

Cuando evaluamos el comportamiento de cada fenotipo concreto respecto al tiempo de latencia, encontramos que existían diferencias estadísticamente significativas con el EFM ($p=0.001$) y el EMP ($p=0.016$). En el caso de la urticaria, se presentaron 8 episodios en el intervalo >4 a ≤ 6 horas y 2 en el de >24 horas, pero las diferencias no fueron significativas ($p=0.066$). En el EFM el número de episodios fue menor en el intervalo de >4 a ≤ 6 horas respecto al de >12 a ≤ 24 horas ($p=0.006$) y respecto al de >24 horas ($p=0.009$), así como el de >6 a ≤ 12 horas respecto a los de >12 a ≤ 24 horas y > 24 horas ($p=0.002$ y $p=0.009$, respectivamente). Por último, el número de episodios de EFM fue mayor en el intervalo de >12 a ≤ 24 horas que en el de >24 horas ($p=0.021$). En el caso del EMP, la mayor parte de los episodios se produjeron en el primero de los intervalos de tiempo considerados ($p=0.027$ respecto al periodo >12 a ≤ 24 horas, y $p=0.018$ respecto al de >24 horas) (Figura 41).

Al igual que con las SNIUAA, a pesar de lo limitado de los datos se quiso también evaluar si en las SNIDR existían diferencias en los cuadros clínicos dentro de cada intervalo de tiempo específico. En este sentido, las diferencias entre las entidades clínicas existieron en los intervalos de >4 a ≤ 6 horas, siendo las urticarias más frecuentes que los

EFM ($p=0.009$), y en los intervalos de >12 a ≤ 24 horas ($p=0.002$) y en el de >24 horas ($p=0.01$). En estos dos últimos intervalos el EFM fue más frecuente que el EMP ($p=0.001$ y $p=0.03$, respectivamente) (Figura 41).

5.1.6.2. Periodo de latencia y grupo farmacológico.

5.1.6.2.1. Periodo de latencia y grupo farmacológico en las SNIUAA.

Otro de los objetivos que nos planteamos fue analizar si existían diferencias entre el grupo de AINE implicado en la reacción y el periodo de latencia. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla XXVI.

	Intervalo de tiempo (min)					p
	≤ 5	>5 a ≤ 15	>15 a ≤ 30	>30 a ≤ 60	>60 a ≤ 360	
	No. de pacientes, n (%) (Me, IC)					
Pirazolonas	125 (32.6) (5)	124 (32.4) (10, 10-15)	66 (17.2%) (30, 20-30)	43 (11.2) (60, 45-60)	25 (6.5) (120, 120-240)	0.001
Arilpropiónicos	24 (7.1) (5)	48 (14.1) (15, 10-15)	83 (24.4) (30)	73 (21.5) (60)	112 (32.9) (150, 120-240)	0.021
Para-aminofenoles	15 (16.5) (5)	27 (29.7) (15, 10-15)	25 (27.5) (30)	8 (8.8) (45, 45-60)	16 (17.6) (300, 120-360)	<0.001
Arilacéticos	7 (9.2) (5)	15 (19.7) (10, 10-15)	18 (23.7) (30)	14 (18.4) (60)	22 (28.9) (180, 180-315)	0.037
Salicilatos	5 (14.3) (5)	2 (5.7) (15)	6 (17.1) (30)	15 (42.9) (60, 45-60)	7 (20) (240)	0.045
Oxicams	-	2 (33,3) (10)	-	-	4 (66,7) (150)	0.264
Fenamatos	-	-	1 (100) (30)	-	-	NA
Naftilalcanona	-	-	-	-	1 (100) (480)	NA
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

Tabla XXVI. Número de episodios inducidos por cada grupo de AINE e intervalos de reacción en las SNIUAA. Se muestra el número de episodios, el porcentaje de episodios de cada intervalo de tiempo respecto a cada entidad clínica, así como la mediana (Me) y el rango intercuartílico (IC). No se mostró el IC cuando coincidía con la Me.

En primer lugar, evaluamos cómo se comportaba cada uno de los grupos de AINE específicos en función del tiempo transcurrido entre la toma del fármaco y la aparición

de la sintomatología. Encontramos diferencias estadísticamente significativas para pirazonas ($p=0.001$), arilpropiónicos ($p=0.021$), para-aminofenoles ($p<0.001$), arilacéticos ($p=0.037$) y salicilatos.

En el caso de las pirazonas es de destacar que el 82.2% de los episodios de producen durante la primera media hora, alcanzándose un porcentaje del 93.5% durante los primeros 60 minutos. El número de episodios inducidos por pirazonas fue significativamente mayor en los dos primeros intervalos de tiempo considerados respecto a los intervalos de >30 a ≤ 60 minutos ($p=0.001$ para ambas comparaciones) y de >60 a ≤ 360 minutos ($p=0.015$ y $p=0.016$, respectivamente).

El número de episodios a arilpropiónicos fue, en general, incrementándose con el periodo de latencia. Así, el 32.2% de las reacciones a este grupo se produjeron a partir de la hora de haber sido administrado el fármaco. El número de episodios registrados en los intervalos ≤ 5 minutos y >5 a ≤ 15 minutos fueron significativamente menores respecto a los intervalos >15 a ≤ 30 minutos ($p=0.01$ y $p=0.035$, respectivamente), >30 a ≤ 60 minutos ($p=0.005$ y $p=0.035$, respectivamente) y >60 a ≤ 360 minutos ($p=0.001$ y $p=0.04$, respectivamente).

Con los para-aminofenoles encontramos un menor número de episodios al comparar el intervalo ≤ 5 minutos con el de >5 a ≤ 15 minutos ($p=0.004$), aunque dicho número fue mayor respecto al de >30 a ≤ 60 minutos ($p<0.001$). También fue mayor en los intervalos de >15 a ≤ 30 y >15 a ≤ 30 minutos que en el de >30 a ≤ 60 minutos ($p=0.005$ y $p=0.001$, respectivamente).

Las diferencias en los arilacéticos se debieron a un aumento desde el primero al tercero de los intervalos considerados ($p=0.012$), y a un aumento al comparar el intervalo >30 a ≤ 60 minutos con el de >60 a ≤ 360 minutos ($p=0.036$).

Por último, con los salicilatos sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar los rangos de >15 a ≤ 30 y >30 a ≤ 60 minutos ($p=0.009$).

Como anteriormente, también se analizó si dentro de cada intervalo de tiempo específico existían diferencias en los grupos de AINE inductores de las SNIUAA. En este

sentido, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los intervalos considerados (Tabla XXVI).

En el intervalo ≤ 5 minutos las pirazolonas fueron los principales fármacos implicados, con diferencias estadísticamente significativas respecto a todos los otros grupos ($p=0.0019$ respecto a los arilpropiónicos y $p<0.001$ respecto a los otros tres).

En el segundo de los intervalos de latencia (>5 a ≤ 15 minutos) las pirazolonas continuaron siendo los AINE más frecuentemente implicados, con diferencias significativas respecto a arilpropiónicos ($p=0.048$) y a para-aminofenoles y arilacéticos ($p<0.001$ para ambos). Además, también lo fueron los arilpropiónicos respecto a los para-aminofenoles ($p=0.044$) y estos últimos respecto a los arilacéticos ($p=0.006$).

En el intervalo comprendido entre >15 a ≤ 30 minutos fueron los arilpropiónicos los principales responsables de las reacciones, con diferencias significativas respecto a las pirazolonas ($p<0.001$), los para-aminofenoles ($p=0.045$), los arilacéticos ($p<0.001$) y los salicilatos ($p=0.003$). Por otro lado, las pirazolonas fueron más frecuentes que los para-aminofenoles y los arilacéticos ($p=0.017$ y $p=0.015$, respectivamente), y los para-aminofenoles que los salicilatos ($p=0.026$).

En el rango de >30 a ≤ 60 minutos los arilpropiónicos continuaron siendo más frecuentes que las pirazolonas ($p=0.017$), que los para-aminofenoles ($p<0.001$), los arilacéticos ($p=0.001$) y los salicilatos ($p=0.001$). Además, el número de episodios inducidos por las pirazolonas fue mayor que el inducido por para-aminofenoles ($p>0.001$) y salicilatos ($p=0.014$). Finalmente, los arilacéticos y los salicilatos fueron más frecuentes que los para-aminofenoles ($p<0.001$ en ambas comparaciones).

En el último de los periodos de latencia considerados (>60 a ≤ 360 minutos), se registró el mayor número de episodios inducidos por los derivados arilpropiónicos, con diferencias respecto a pirazolonas ($p<0.001$), para-aminofenoles ($p=0.001$), arilacéticos ($p=0.002$), salicilatos ($p=0.05$) y oxicams ($p=0.011$). Por último, las pirazolonas fueron más frecuentes que salicilatos y oxicams ($p=0.05$ y $p=0.033$, respectivamente).

5.1.6.2.2. Periodo de latencia y grupo farmacológico en las SNIDR.

Cuando se analizó la distribución de los diferentes grupos de AINE entre los periodos de latencia considerados en las SNIDR, se encontraron diferencias estadísticamente significativas únicamente para pirazolonas ($p=0.032$) y para-aminofenoles ($p=0.003$). Además de los AINE que se indican en la Figura 42, se registró un episodio a coxibs (>4 a ≤ 6 horas) y otro a salicilatos (>12 a ≤ 24 horas). En el caso de las pirazolonas las diferencias fueron debidas al mayor número de episodios que se registraron en el intervalo >12 a ≤ 24 horas respecto al de >24 horas (11 *versus* 5; $p=0.01$). Por su parte, las debidas a los para-aminofenoles se produjeron entre los dos únicos intervalos de tiempo para los que se registraron episodios (8 episodios en el intervalo >4 a ≤ 6 horas *versus* 4 episodios en el >6 a ≤ 12 horas) (Figura 42).

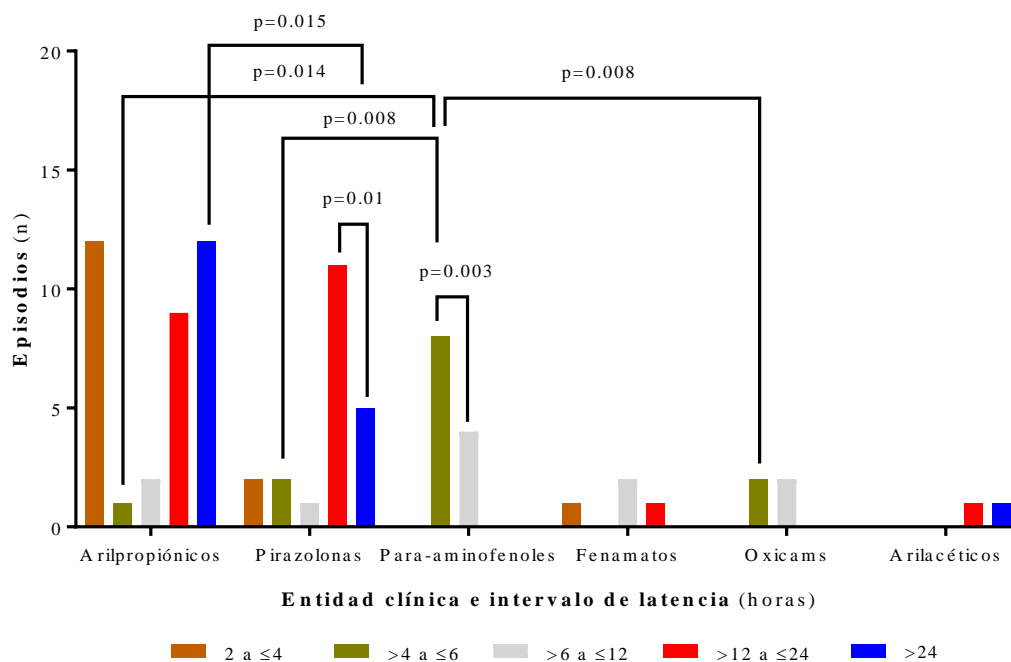


Figura 42. Grupos de AINE y periodo de latencia en las SNIDR.

En lo que se refiere a la participación de los diferentes grupos en cada intervalo específico, se encontraron diferencias únicamente en los periodos de >4 a ≤ 6 horas ($p=0.027$) y >24 horas ($p=0.025$). En el primero de ellos la diferencia se debía a la mayor frecuencia de episodios inducidos por los para-aminofenoles respecto a pirazolonas ($p=0.008$), arilpropiónicos ($p=0.014$) y a oxicams ($p=0.008$), mientras que en el segundo las pirazolonas fueron más frecuentes que los arilpropiónicos ($p=0.015$) (Figura 42).

5.1.7. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL NÚMERO DE PACIENTES CON RS.

Uno de los aspectos que quisimos evaluar era si se habían producido cambios en el tiempo en el número de pacientes con RS a lo largo de las últimas décadas. En la Figura 43 se observa que dicho número ha crecido de manera continua desde el menor de los intervalos considerados (antes de 1980) hasta el último de ellos (2010-2019), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$). Quisimos entonces analizar si dicha evolución afectaba por igual a los dos sexos. A pesar de que el número de pacientes de sexo masculino se ha ido incrementando también en el tiempo, las diferencias registradas no eran estadísticamente significativas ($p = 0.274$), mientras que sí lo fueron en el caso del sexo femenino ($p = 0.002$) (Figura 43).

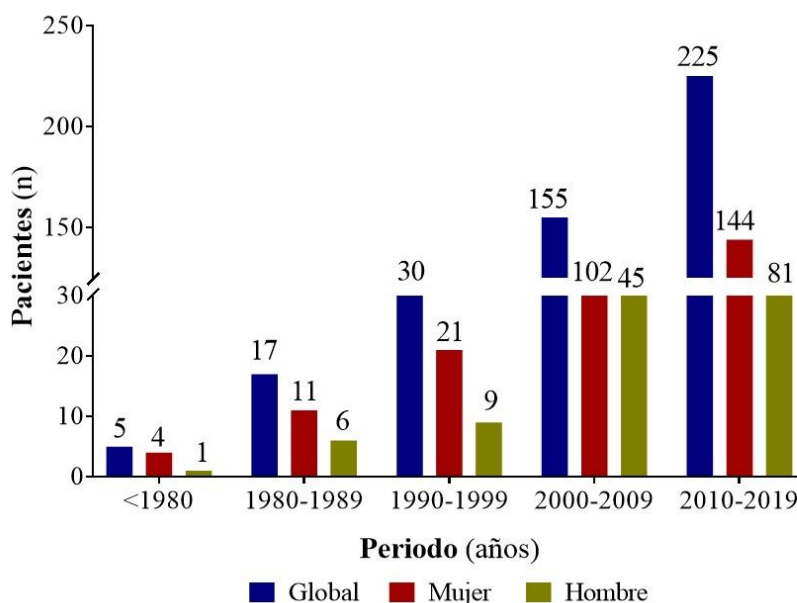


Figura 43. Evolución del número de pacientes con RS en el tiempo.

Aunque las SNIUAA eran con diferencia las RS más frecuentes, quisimos también realizar el análisis anterior en función del tipo de reacción (Figuras 44 y 45).

La distribución del número de pacientes con SNIUAA a lo largo del tiempo (Figura 44) mostró que globalmente existían diferencias significativas ($p < 0.001$), diferencias que eran atribuibles al sexo femenino ($p = 0.001$) ya que en el masculino no eran significativas ($p = 0.126$).

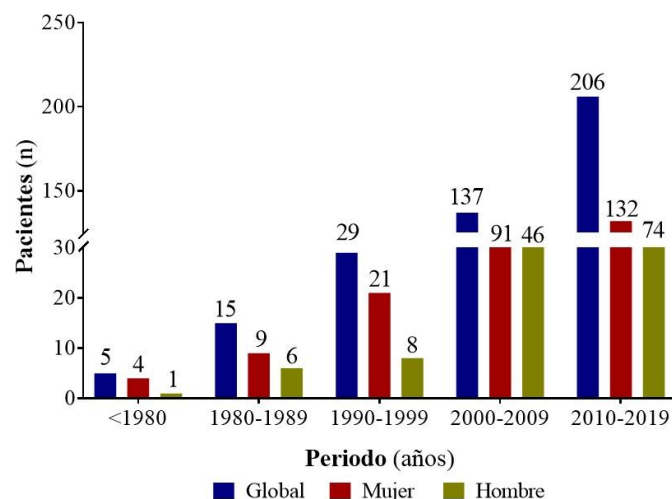


Figura 44. Evolución del número de pacientes con SNIUAA en el tiempo.

En las SNIDR no existieron diferencias significativas ni en el análisis conjunto ni al estratificar por sexos (Figura 45).

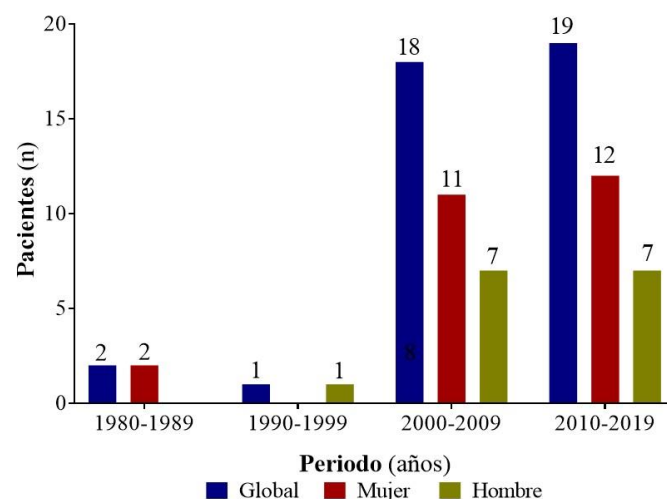


Figura 45. Evolución del número de pacientes con SNIDR en el tiempo.

En la Figura 46 se representa la variación a lo largo de los años de los pacientes con RS en función del grupo de AINE. No se han consignado los casos debidos a oxicams (2 pacientes en la década 1990-1999 y 3 pacientes en la 2000-2009), a fenamatos (2 casos en 2000-2009 y uno en 2010-2019), ni los inducidos por coxibs y naftilalcanona (sendos casos en 2010-2019). A pesar de que, en general, se produjo un aumento en el tiempo del número de pacientes diagnosticados en cada uno de los grupos farmacológicos, las diferencias fueron estadísticamente significativas únicamente para las pirazolonas ($p < 0.001$).

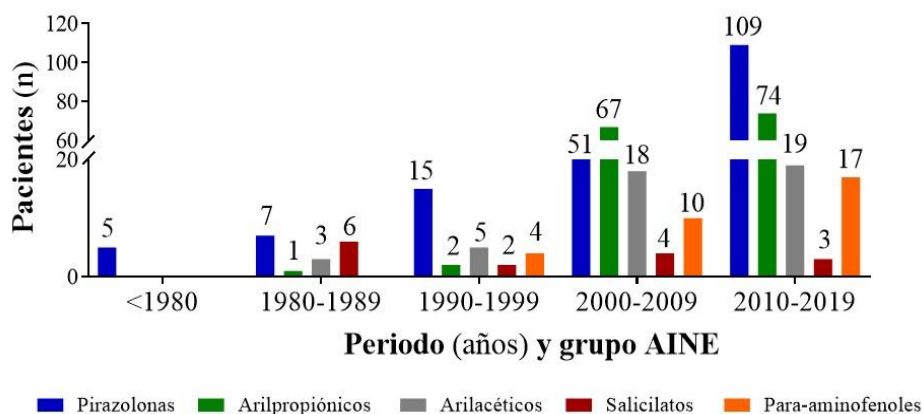


Figura 46. Evolución del número de pacientes con RS en el tiempo en función del grupo de AINE.

La distribución del número de pacientes en función del grupo farmacológico en las SNIUAA se muestra en la Figura 47. Además de las pirazolonas ($p < 0.001$) también se produjo un incremento significativo del número de pacientes en los que la reacción fue debida a los arilacéticos ($p = 0.042$). No se han representado los casos inducidos por oxicams (un paciente en la década 1990-1999 y tres en la 2000-2009), por fenamatos (un caso en 2000-2009) y por naftilalcanona (un caso en 2010-2019).

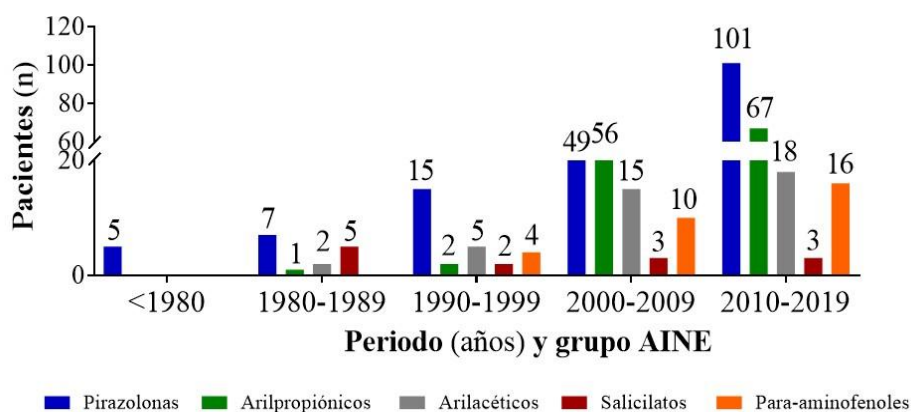


Figura 47. Evolución del número de pacientes diagnosticados de SNIUAA en el tiempo en función del grupo de AINE.

En el caso de las SNIDR no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los grupos farmacológicos. En la Figura 48 no se han incluido los oxicams (un paciente diagnosticado en la década 1990-1999), los para-aminofenoles (un paciente en 2010-2019) y los fenamatos (un paciente en 2000-2009 y otro en 2010-2019).

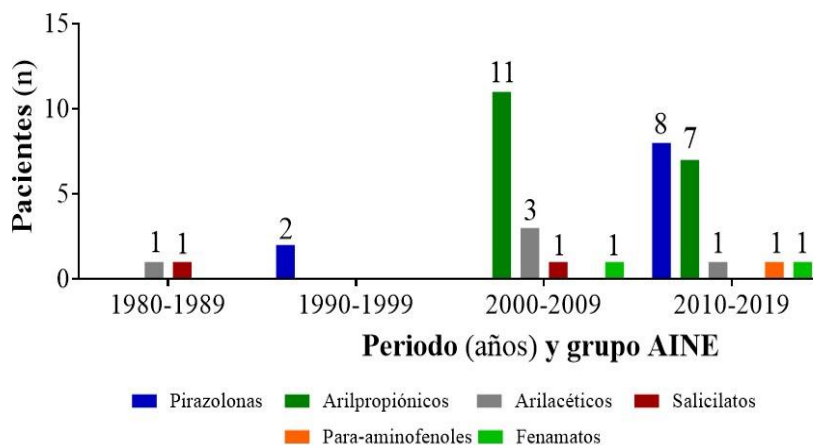


Figura 48. Evolución del número de pacientes diagnosticados de SNIDR en el tiempo en función del grupo de AINE.

5.2. CO-MORBILIDADES ASOCIADAS A LAS RS.

Quisimos evaluar qué patologías eran también frecuentes en los pacientes con RS a AINE, especialmente en lo que se refiere a la existencia de urticaria crónica de base, rinitis, asma, poliposis nasal y alergia alimentaria o a otros fármacos (Figura 49). La evaluación sobre el estado atópico se realizará de forma separada y también se incluirá información sobre esta variable en apartados posteriores.

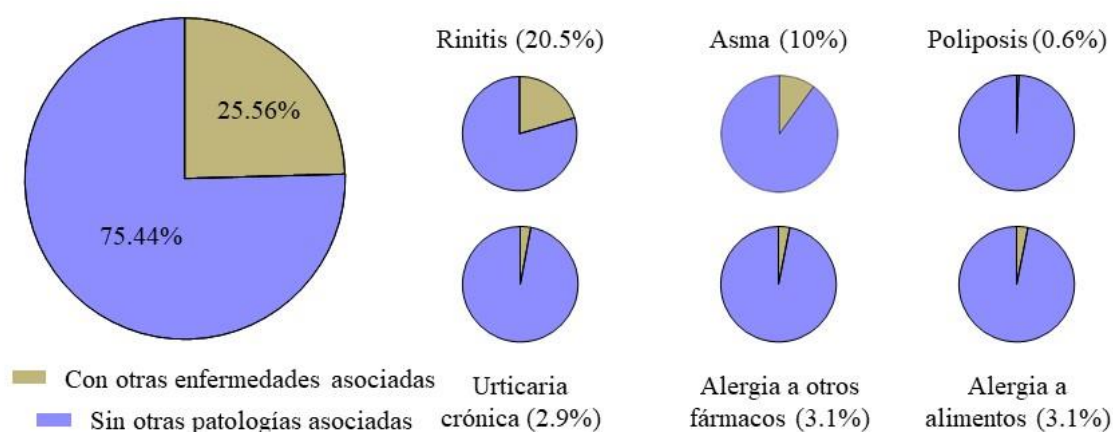


Figura 49. Otras patologías asociadas a las RS a AINE.

En aproximadamente la cuarta parte del total de pacientes con RS los pacientes existieron otras comorbilidades del tipo alérgico (25.56%). La más frecuente fue la rinitis, presente en el 20.5% de los pacientes, seguida del asma (10%), mientras que la poliposis nasal apareció en un número mínimo de sujetos (0.6%). La urticaria crónica y la alergia

a alimentos fueron también poco frecuentes (2.9 y 3.1%, respectivamente). El número de pacientes con alergia a otros fármacos fue también limitado (n=15; 3.1%) (Figura 49). En este último grupo de pacientes, los fármacos más comúnmente implicados fueron los BL (n=11).

Dada su mayor prevalencia, los resultados anteriores eran debidos en su gran mayoría a las SNIUAA (Figura 50). Cuando se analizó las otras patologías alérgicas en las SNIUAA respecto a las SNIDR se encontraron diferencias estadísticamente significativas (26.2% versus 13.7%, respectivamente; p=0.05). No obstante, es de destacar que ninguno de los pacientes con SNIDR presentó urticaria crónica, poliposis nasal o alergia alimentaria. Tan sólo uno de los pacientes mostró alergia a otros fármacos (escopolamina) (datos no mostrados).

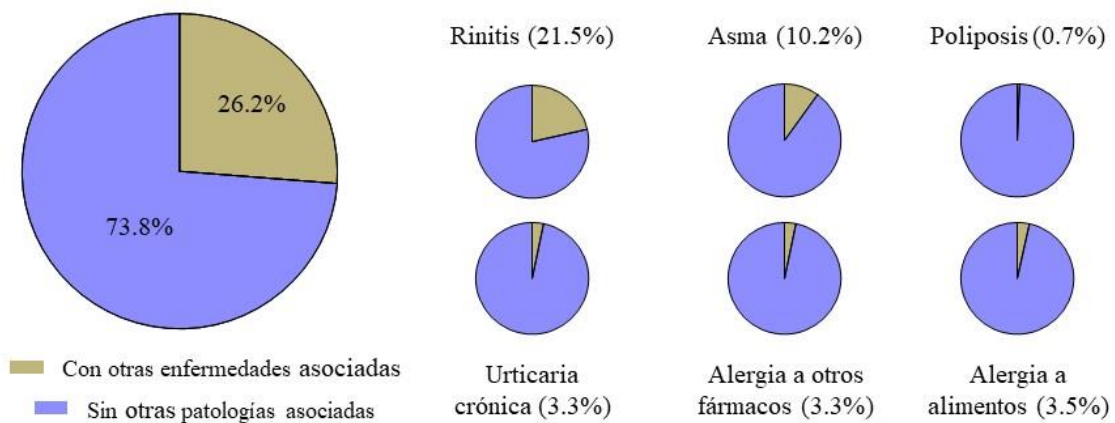


Figura 50. Otras patologías asociadas a las SNIUAA.

Para evaluar el estado atópico nos centramos en estudiar los resultados de las PCI realizadas frente a un panel de aeroalérgenos comunes en nuestro entorno, que incluían ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Lepidoglyphus destructor* y *Blomia tropicalis*), epitelio animal (perro, gato y caballo), gramíneas (*Phleum pratense* y *Cynodon dactylon*), olivo (*Olea europaea*), ciprés (*Cupressus arizonica*), plátano de sombra (*Platanus acerifolia*), malezas (*Artemisia vulgaris* y *Parietaria judaica*), plantago (*Plantago lanceolata*), abedul (*Betula verrucosa*), hongos (*Alternaria alternata*), salsola (*Salsola kali*) y látex. Se hicieron las pruebas a un total de 171 pacientes (que representaban el 33.4% del total), mostrando un resultado positivo a al menos un alérgeno inhalante un total de 85 sujetos, lo que representó un 50.3% de dichos pacientes. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el estado atópico,

definido como positividad a al menos un alérgeno inhalante, entre SNIUAA y SNIDR ($p=0.077$) para ninguno de los alérgenos testados, por lo que los resultados se presentan de manera conjunta. En la Figura 51 se muestra que *D. pteronyssinus* fue el alérgeno al que con mayor frecuencia se encontraban sensibilizados los pacientes (29.4%), seguidos de olivo (27.7%), *D. farinae* (24%), Phleum (15.8%) y epitelios de gato y perro (15.8% y 12.8%, respectivamente) (Figura 51).

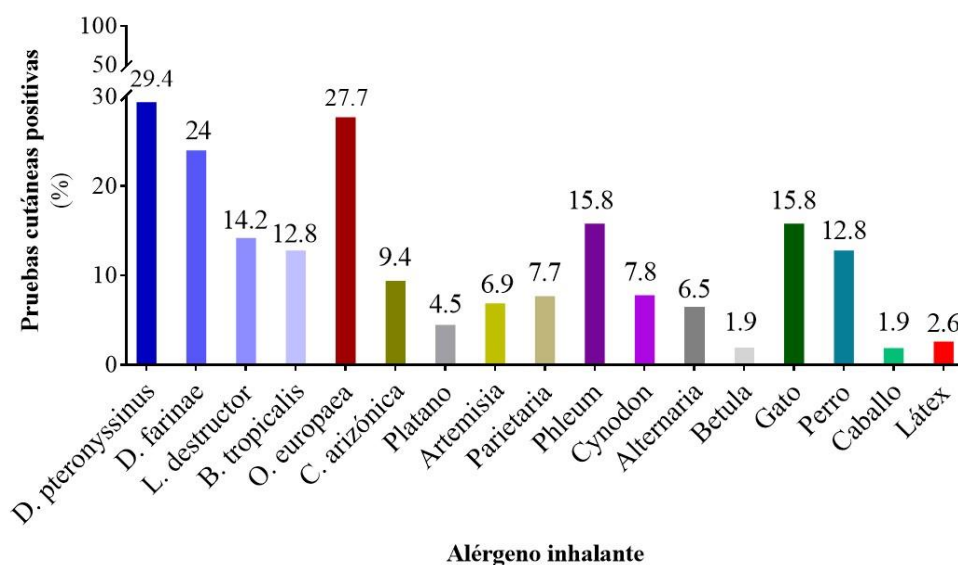


Figura 51. Resultados de PCI a los alérgenos inhalantes en los pacientes con RS.

Además de información sobre la sensibilización a alérgenos inhalantes, se disponía de los resultados de las PCI a alérgenos alimentarios en un total de 92 pacientes (18% del total incluido), de los que el 15.2% mostró un resultado positivo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar SNIUAA y SNIDR ($p>0.05$ para todos los casos). En la Figura 52 se muestra que el mayor porcentaje de pacientes mostró un resultado positivo en la PCI cuando el alérgeno testado era la LTP de melocotón (10.5%), seguido del melón (6.9%), la castaña (4.3%) y la lenteja (5.2%). Un 6.7% de los pacientes estudiados estaban sensibilizados a *Anisakis simplex*. En nuestra población no encontramos pacientes sensibilizados a plátano, profilina (Pho d 2), gliadina, trigo, tomate, apio, soja, anacardo, naranja, aguacate y lechuga.

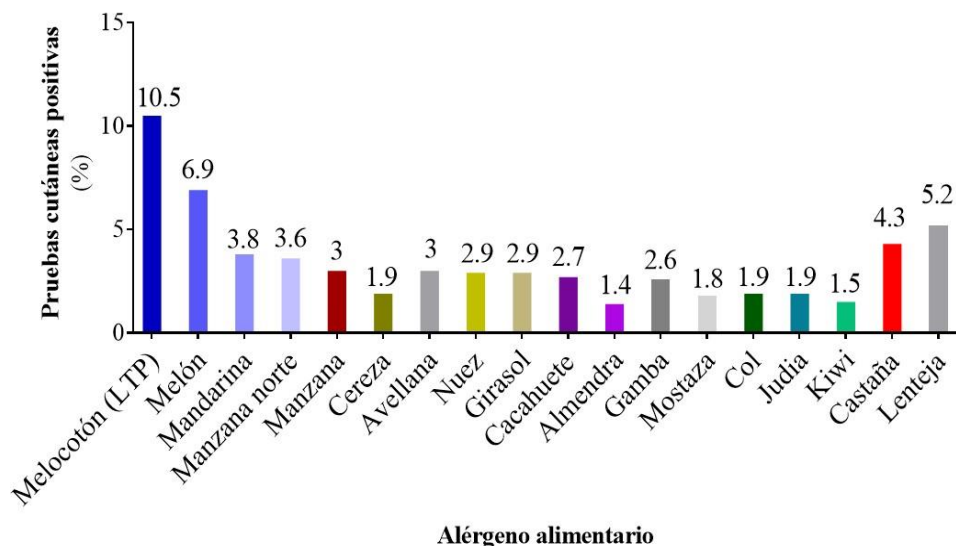


Figura 52. Resultados de PCI a los alérgenos alimentarios en los pacientes con RS.

5.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LAS RS.

Uno de los objetivos que nos planteamos en esta Tesis Doctoral fue evaluar la utilidad de los diferentes métodos diagnósticos en las RS, tanto los utilizados para el diagnóstico de las SNIUAA como de las SNIDR (Figura 53).

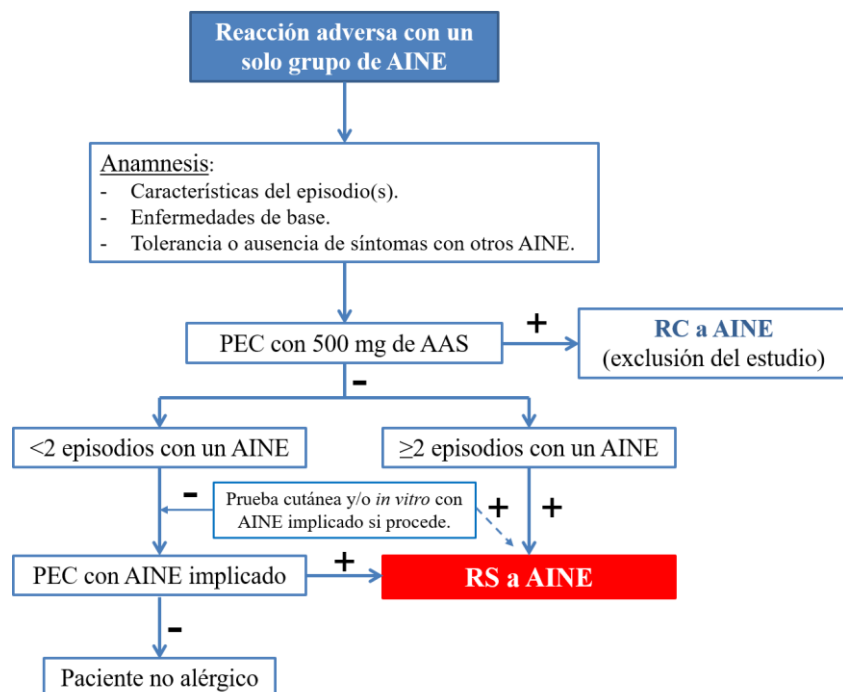


Figura 53. Algoritmo diagnóstico de las RS.

Una vez descartado el mecanismo de RC en los 512 pacientes incluidos mediante la PEC a 500 mg de AAS, el diagnóstico final de RS se alcanzó fundamentalmente mediante HC en aquellos pacientes con 2 o más episodios (n=307; 59.96%), o por un resultado positivo en las PC (n=129; 25.20%) o en la PEC con el AINE implicado (n=76; 14.84%).

Al analizar por separado las SNIUAA y las SNIDR observamos que en las primeras la HC tuvo un papel más importante en el diagnóstico (62.7% y 35.3%, respectivamente), mientras que en las SNIDR lo tuvieron las PC (47.1% *versus* 22.8%). El papel de la PEC con el AINE implicado fue muy similar en ambos tipos de reacciones (14.5% en las SNIUAA y 17.6% en las SNIDR) (Tabla XXVII).

RS	Método de diagnóstico, n (%)			p
	HC	PC	PEC	
SNIUAA (n=461)	289 (62.7)	105 (22.8%)	67 (14.5)	<0.0001
SNIDR (n=51)	18 (35.3)	24 (47.1)	9 (17.6)	

Tabla XXVII. Métodos diagnósticos de las RS. *Herramientas diagnósticas empleadas en los pacientes con SNIUAA y SNIDR.*

En los siguientes apartados se realizará un análisis por separado de las características de los pacientes con SNIUAA y con SNIDR, ya que estos grupos presentan una serie de particularidades en lo que se refiere a los métodos que permiten alcanzar su diagnóstico. Se ha de tener en cuenta el número limitado de pacientes en algunas de las variables analizadas, sobre todo en el caso de las SNIDR.

5.3.1. DIAGNÓSTICO DE LAS RS MEDIANTE LA HC.

Entre los pacientes con SNIUAA y con SNIDR diagnosticados por HC (n=289 y n=18, respectivamente) no existieron diferencias de edad (42.01 ± 14.7 y 39.94 ± 11.24 años, respectivamente; $p=0.467$) ni de sexo (67.9% y 61.1% mujeres, respectivamente; $p=0.555$). En la Figura 54 se representan los tramos de edad en ambos grupos.

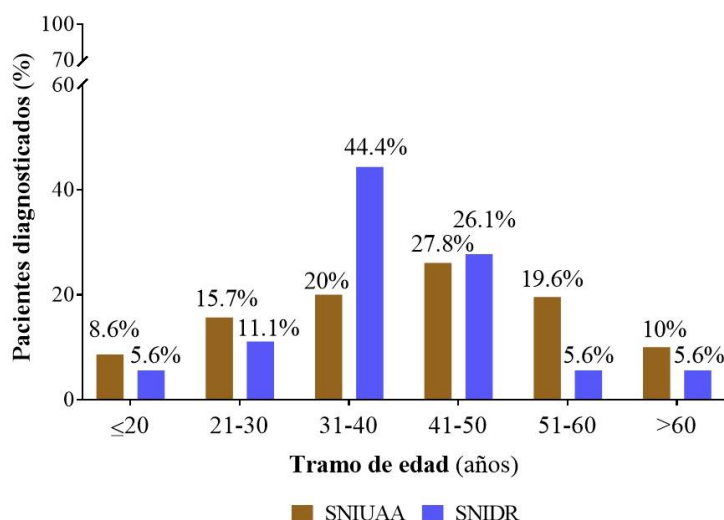


Figura 54. Diagnóstico por HC y tramos de edad en las RS.

Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas cuando evaluamos el porcentaje de pacientes diagnosticados por HC en función del momento en que se produjo la primera reacción ($p=0.305$) (Figura 55).

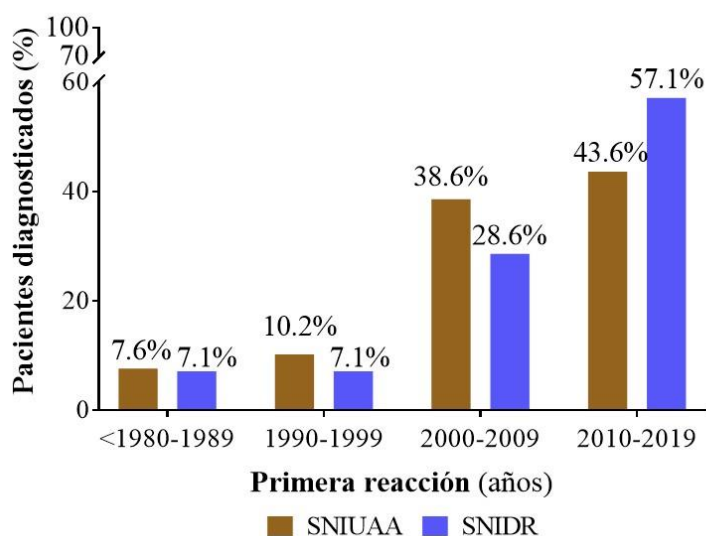


Figura 55. Diagnóstico por HC y primera reacción en las RS.

En lo que a las manifestaciones clínicas se refiere, en los pacientes diagnosticados como SNIUAA y de acuerdo con la información disponible en la HC, la anafilaxia fue el cuadro clínico más frecuente ($n=97$; 33.56%), seguida por la urticaria ($n=81$; 28.02%) y el AE ($n=71$; 24.56%) (Figura 56). En las reacciones anafilácticas un total de 78 pacientes (80.4%) presentaron 2 episodios, 13 presentaron 3 episodios (13.4%), 2 pacientes presentaron 4 episodios y otros 2 pacientes 5 episodios (2.1% del total de anafilaxias en

ambos casos), y se registró un paciente con 6 episodios y otro que tenía consignados en su HC un total de 15. El valor medio para la anafilaxia fue de 2.42 ± 1.48 (Me=2, IC:2-2). En el caso de la urticaria la mayoría de los pacientes también presentó 2 episodios (n=52; 64.2%), 17 pacientes presentaron 3 episodios (21%), 7 presentaron 4 episodios (8.6%), en 1 paciente se contabilizaron 5 episodios (1.2%) y en 2 se produjeron 6 episodios (2.5%). Finalmente, hubo un paciente con 9 episodios y otro con un total de 12 (1.2%). El valor medio del número de episodios en los pacientes con urticaria fue de 2.71 ± 1.59 (Me=2, IC:2-3). Por último, en los pacientes con AE el valor medio de episodios fue de 2.69 ± 0.98 (Me=2, IC:2-3). De hecho, 39 de ellos presentaron 2 episodios (54.9%), 21 tuvieron 3 episodios (29.6%), en 7 se registraron 4 episodios (9.9%), y hubo tres sujetos con 5 (4.2%) y otro con 7 (1.4%).

Como se ha mencionado, en las SNIDR la HC no fue la principal herramienta diagnóstica, solo 18 pacientes de los 51 fueron diagnosticados por este método. Las entidades más frecuentes fueron el EMP y el EFM (38.9% en ambos casos), seguidos a gran distancia por la urticaria (11.1%) (Figura 56). El único caso de SSJ/NET y uno de los dos casos de exantema ampolloso fueron diagnosticados por HC. La mediana del número de episodios en los pacientes con SNIDR fue de 2 (RI: 2-2.75).

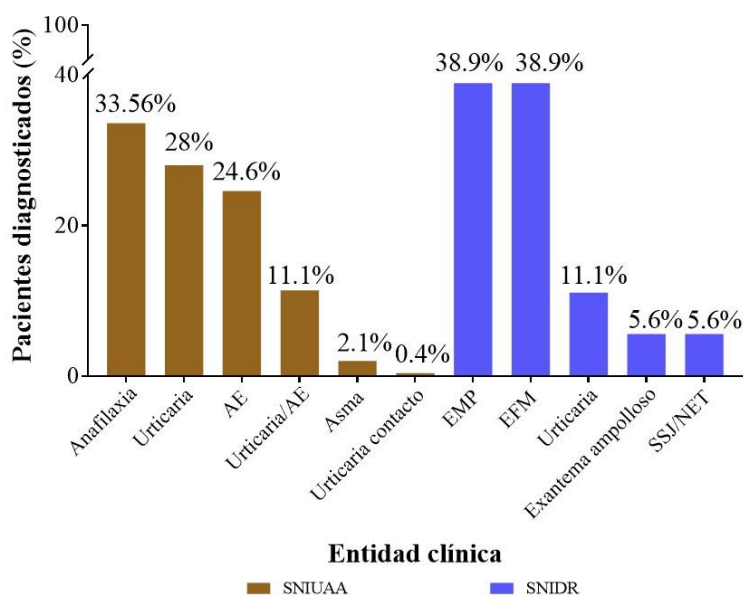


Figura 56. Entidades clínicas en los pacientes con SNIUAA y SNIDR diagnosticados por historia clínica.

Los grupos farmacológicos y los AINE individuales responsables de las RS en los pacientes diagnosticados por HC se presentan en las Figuras 57 y 58, sin que se apreciaran diferencias entre SNIUAA y SNIDR ($p=0.413$ y $p=0.179$, respectivamente). En la Figura 58 no se han incluido los para-aminofenoles ni los salicilatos ya que los únicos fármacos de este grupo fueron el paracetamol y el AAS. Los arilpropiónicos y las pirazolonas fueron los grupos más frecuentes (Figura 57) y, dentro de ellos, el ibuprofeno y el metamizol (Figura 58).

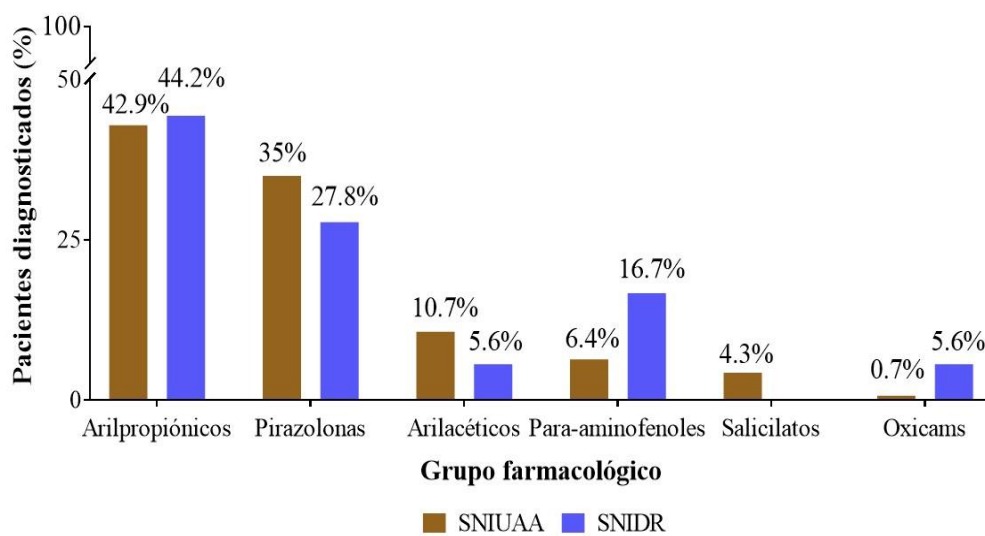


Figura 57. Diagnóstico por historia clínica y grupos de AINE implicados en las RS.

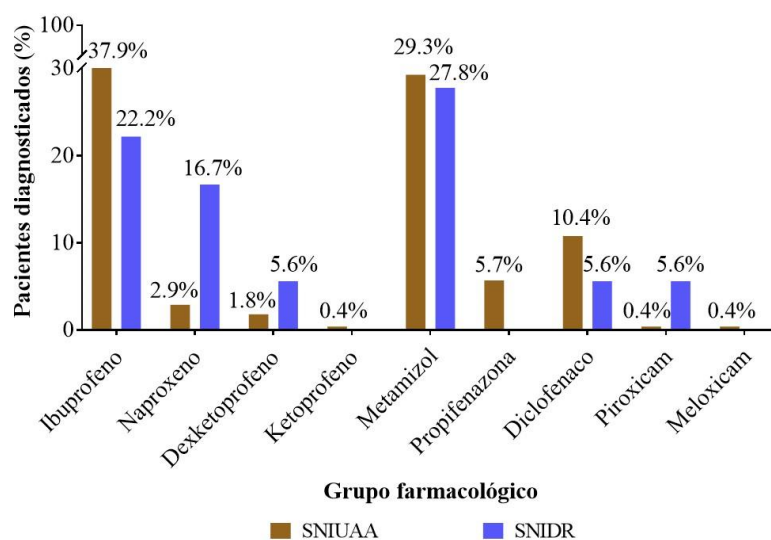


Figura 58. Diagnóstico por historia clínica y AINE individuales implicados en las RS.

5.3.2. DIAGNÓSTICO DE LAS RS MEDIANTE LAS PC.

Como se ha mencionado en la sección de Material y Métodos, solo se realizaron PC de tipo PCI y PID en las SNIUAA y cuando el metamizol era el fármaco responsable de la reacción, mientras que en las SNIDR se realizaron PID con lectura tardía también cuando el metamizol era el responsable o pruebas tipo PEP con el AINE implicado.

Las PC se realizaron en un total de 190 pacientes, de los que 155 eran SNIUAA (81.58%) y 35 SNIDR (18.42%). De manera conjunta, el resultado fue positivo en 129 (67.89%) del total de esos pacientes: 105 con SNIUAA (67.74%) y 24 con SNIDR (68.57%).

En los siguientes apartados se describen los resultados obtenidos tanto en los pacientes con SNIUAA como en los pacientes con SNIDR y se comparan, además, las características demográficas y clínicas y las co-morbilidades de los pacientes que presentaron un resultado positivo o negativo en las PC.

5.3.2.1. PC a metamizol en las SNIUAA.

La media de edad de los 105 pacientes con SNIUAA que presentaron un resultado positivo en la PC fue de 49.56 ± 14.02 años y la mayoría fueron mujeres ($n=70$; 66.67%) (Tabla 2). Las co-morbilidades más frecuentes fueron la rinitis ($n=15$; 14.29%), el asma ($n=10$; 9.52%) y la alergia a otros fármacos ($n=5$; 4.76%). En un tercio del total de aquellos pacientes en los que se pudo evaluar la atopia, la PCI a inhalantes fue positiva ($n=9$; 33.33%).

En los 50 pacientes con PC negativa (32.26%) las mujeres también estuvieron afectadas en mayor proporción ($n=37$; 78.7%), pero las diferencias no fueron significativas con respecto al grupo de pacientes con PC positiva ($p=0.134$). La edad sí fue significativamente menor en este grupo (40.35 ± 12.56 años; $p=0.0014$). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con PC positiva y negativa en la proporción de sujetos atópicos ($p=0.433$) ni en sus co-morbilidades, aunque en estos últimos la incidencia del asma fue menor y no hubo pacientes con poliposis nasal. En la Tabla XXVIII se muestran con mayor detalle los resultados obtenidos en PC.

El número de episodios fue menor en los pacientes que presentaron una PC positiva respecto a aquellos con PC negativa: Me=1 (RI: 1-1.5) *versus* Me=2 (RI: 2-2) (p<0.001) y también fue menor el intervalo entre la última reacción y la realización de la PC: Me=6 (RI: 6-12 meses) *versus* Me=12 (RI: 6-24 meses) (p=0.001). La entidad clínica más frecuente presentada por los pacientes con PC positiva fue la anafilaxia (n=63; 60%), seguida de la urticaria (n=27; 25.71%) y la urticaria/AE (n=13; 12.39%). No obstante, no se observaron diferencias significativas en función del resultado de la PC. Asimismo, tampoco existieron diferencias en el intervalo transcurrido entre la toma de metamizol y la aparición de síntomas entre pacientes con un resultado positivo o negativo: Me=10 (RI: 5-30 minutos) *versus* Me=15 (RI 5-45 minutos) (p=0.140).

SNIUAA por metamizol		Resultado de PC		
		PC+ (n=105)	PC- (n=50)	p
Sexo, Mujeres, n (%)		70 (66.67)	37 (78.7)	0.134
Edad, años (media±SD)		49.56±14.02	40.35±12.56	0.0014
Atopia, No. (%)		9 (33.3)	6 (46.2)	0.433
Co-morbilidades, n (%)	Otras RHF	4 (4.8)	3 (6.4)	0.703
	Rinitis	15 (14.29)	8 (17)	0.697
	Asma	10 (9.52)	2 (4.3)	0.268
	Urticaria crónica	4 (3.81)	2 (4.3)	1
	Alergia alimentos	3 (2.86)	1 (2.1)	1
	Poliposis nasal	3 (2.86)	-	0.535
No. episodios, mediana (RI)		1 (1-1.5)	2 (2-2)	<0.0001
Entidad clínica, n (%)	Anafilaxia	63 (60)	27 (57.4)	0.755
	Urticaria	27 (25.71)	13 (27.7)	0.769
	AE	1 (0.95)	2 (4.3)	0.296
	Urticaria/AE	13 (12.39)	5 (10.6)	0.881
	AE y edema de glotis	1 (0.95)	2 (4.3)	0.296
	Asma	-	1 (2.1)	0.361
Intervalo fármaco-reacción (min), Me (RI)		10 (5-30)	15 (5-45)	0.140
Intervalo reacción-estudio (meses), Me (RI)		6 (6-12)	12 (6-24)	0.001

Tabla XXVIII. Resultados de las PC en los pacientes SNIUAA por metamizol. Comparación entre pacientes con PC positiva y negativa con respecto a sus características demográficas y clínicas.

También quisimos analizar las variables demográficas y clínicas anteriores en función del tipo específico de PC que permitió el diagnóstico (PCI o PID), realizando, además, la comparación con los pacientes con un resultado negativo en dichas pruebas.

Antes de realizar este análisis, queremos destacar que en los dos tipos de PC el sexo femenino fue el más frecuente y mayor la proporción en los pacientes con un

resultado negativo, aunque sin existir diferencias significativas en función de dicho resultado.

5.3.2.1.1. PCI a metamizol.

La PCI a metamizol permitió el diagnóstico de 44 pacientes, que representaron el 28.39% del total de pacientes con PC hecha. La media de edad de los pacientes con PCI positiva fue de 53.14 ± 14.23 años. Las co-morbilidades más frecuentes entre los pacientes con PCI positiva fueron la rinitis (18.18%), el asma (9.09%) y la alergia a otros fármacos (6.82%). Los pacientes con PCI negativa tuvieron una media de edad significativamente menor que los pacientes con PCI positiva (36.25 ± 18.77 años; $p=0.004$). No se observaron diferencias entre los pacientes con PCI positiva y negativa en lo que se refiere a las co-morbilidades (Tabla XXIX).

Con respecto a las características clínicas de las reacciones SNIUAA en los pacientes diagnosticados por PCI positiva, al igual que sucedía en el análisis global de las PC, se observó que el número de episodios fue menor: $Me=1$ (RI: 1-1) *versus* $Me=2$ (RI: 1-2) ($p=0.002$) y también fue menor el intervalo entre la última reacción y la realización de la PCI: $Me=6$ (RI: 6-12 meses) *versus* $Me=12$ (RI: 6-24 meses) ($p=0.02$).

La anafilaxia fue la entidad clínica más frecuentemente en los pacientes con PCI positiva, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a aquellos con resultado negativo (75% *versus* 53.7%; $p=0.03$). Las otras entidades clínicas presentadas por los pacientes con PCI positiva fueron la urticaria (20.45%) y la urticaria/AE (4.55%) (Tabla XXIX). Los pacientes con PCI negativa también presentaron de forma frecuente urticaria (28.4%) y urticaria/AE (13.7%), además de otras entidades que se recogen en la Tabla XXIX, pero sin que se observaran diferencias significativas entre pacientes con PCI positiva y negativa.

Por último, en los pacientes con PCI positiva también fue menor el intervalo de tiempo transcurrido entre la administración de metamizol y la aparición de síntomas respecto a los pacientes con PCI negativa, aunque sin diferencias significativas: $Me=10$ (RI: 5-30 minutos) *versus* $Me=15$ (RI: 5-30 minutos, respectivamente; $p=0.6249$).

SNIUAA por metamizol		Resultado de PCI		
		PCI+	PCI-	p
Sexo, Mujeres, n (%)		29 (65.9)	69 (72.6)	0.442
Edad, años (media±SD)		53.14±14.23	36.25±18.77	0.004
Atopia, No. (%)		3 (25)	12 (42.9)	0.285
Co-morbilidades, n (%)	Otras RHF	3 (6.82)	5 (5.3)	0.919
	Rinitis	8 (18.18)	14 (14.7)	0.736
	Asma	4 (9.09)	7 (7.4)	0.819
	Urticaria crónica	1 (2.27)	4 (4.2)	1
	Alergia alimentos	1 (2.27)	2 (2.1)	1
	Poliposis nasal	3 (6.82)	-	NA
	No. episodios, Me (RI)	1 (1-1)	2 (1-2)	0.0002
Entidad clínica, n (%)	Anafilaxia	33 (75)	51 (53.7)	0.03
	Urticaria	9 (20.45)	27 (28.4)	0.333
	AE	-	3 (3.2)	NA
	Urticaria/AE	2 (4.55)	13 (13.7)	0.207
	AE y edema de glotis	-	1 (1.1)	NA
	Asma	-	1 (1.1)	NA
Intervalo fármaco-reacción (min), Me (RI)		10 (5-30)	15 (5-30)	0.625
Intervalo reacción-estudio (meses), Me (RI)		6 (6-12)	12 (6-24)	0.02

Tabla XXIX. Resultados de PCI en los pacientes SNIUAA por metamizol. Comparación entre pacientes con PCI positiva y negativa con respecto a sus características demográficas y clínicas.

5.3.2.1.2. PID a metamizol.

Como se ha mencionado, la PID se realizó en los pacientes con resultado negativo en la PCI a metamizol. El resultado fue positivo en 61 pacientes (39.35% del total con PC hecha). La media de edad de los pacientes con PID positiva fue de 48.04±15.07 años y las 3 co-morbilidades más frecuentes fueron las mismas que las observadas en el análisis general de las PC y de los pacientes con PCI positiva: la rinitis (13.11%), el asma (9.84%) y alergia a otros fármacos (4.91%). La media de edad de los pacientes con PID negativa fue ligeramente menor (44±7.53 años), sin que las diferencias fueran significativas (p=0.097) y la proporción de pacientes con rinitis y alergia a otros fármacos fue mayor (18.4% y 7.9%, respectivamente), pero sin diferencias significativas (Tabla XXX).

En los pacientes con PID positiva se observó que el número de episodios también fue menor respecto a los pacientes con PID negativa: Me=1 (RI: 1-2) *versus* Me=2 (RI: 2-2) (p=0.0001) y fue también menor el intervalo entre la última reacción y la realización de la prueba: Me=6 (RI: 6-12 meses) *versus* Me=12 (RI: 6-24 meses) (p=0.02).

Nuevamente la anafilaxia fue la entidad clínica más frecuente en los pacientes con PID positiva, aunque ligeramente menor que en los que tuvieron un resultado negativo (50.82% *versus* 57.9%; $p=0.466$). Además de la urticaria (29.51%) y urticaria/AE (16.39%), un paciente con PID positiva presentó AE y otro AE y edema de glotis (1.64% cada uno). No existieron diferencias en el intervalo de tiempo transcurrido entre la administración de metamizol y la aparición de síntomas en función del resultado ante la PID: Me=12.5 (RI: 5-30 minutos) en la PID positiva *versus* Me=7.5 (RI: 5-60 minutos) en la PID negativa ($p=0.063$) (Tabla XXX). La Figura 59 muestra el resultado de una PID positiva a metamizol en un paciente que había presentado una reacción de tipo anafiláctico.

SNIUAA por metamizol		Resultado de PID		
		PID+	PID-	p
Sexo, Mujeres, n (%)		41 (67.21)	28 (73.7)	0.482
Edad, años (media±SD)		48.04±15.07	44±7.53	0.097
Atopia, n (%)		6 (40)	5 (55.6)	0.675
Co-morbilidades, n (%)	Otras RHF	3 (4.91)	3 (7.9)	0.651
	Rinitis	8 (13.11)	7 (18.4)	0.447
	Asma	6 (9.84)	2 (5.3)	0.457
	Urticaria crónica	3 (4.92)	2 (5.3)	NA
	Alergia alimentos	1 (1.64)	-	NA
	Poliposis nasal	-	-	NA
No. episodios, Me (RI)		1 (1-2)	2 (2-2)	0.0001
Entidad clínica, n (%)	Anafilaxia	31 (50.82)	22 (57.9)	0.466
	Urticaria	18 (29.51)	11 (28.9)	0.982
	AE	1 (1.64)	2 (5.3)	0.058
	Urticaria/AE	10 (16.39)	3 (7.9)	0.226
	AE y edema de glotis	1 (1.64)	-	NA
	Asma	-	1 (2.6)	NA
Intervalo fármaco-reacción (min), Me (RI)		12.5 (5-30)	17.5 (5-60)	0.063
Intervalo reacción-estudio (meses), Me (RI)		6 (6-12)	12 (6-24)	0.02

Tabla XXX. Resultados de PID en los pacientes SNIUAA por metamizol. Comparación entre pacientes con PID positiva y negativa con respecto a sus características demográficas y clínicas.



PCI	PID
40 mg/ml	0.4 mg/ml
400 mg/ml	4 mg/ml

Figura 59. PID positiva a metamizol en paciente con anafilaxia.

5.3.2.1.3. Comparación PCI positiva y PID positiva.

Cuando comparamos los pacientes con una PCI positiva con aquellos que presentaron PID positiva sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas con la proporción de pacientes con anafilaxia, que fue mayor en el caso del diagnóstico mediante PCI respecto a la PID (75% versus 50.82%; $p=0.02$) (Tabla XXXI).

SNIUAA por metamizol	PCI+ versus PID+		
	PCI+	PID+	p
Sexo, Mujeres, n (%)	29 (65.9)	41 (67.21)	0.928
Edad, años (media±SD)	53.14±14.23	48.04±15.07	0.133
Atopia, n (%)	3 (25)	6 (40)	0.411
Co-morbilidades, n (Otras RHF	3 (6.82)	3 (4.91)	1
Rinitis	8 (18.18)	8 (13.11)	0.553
Asma	4 (9.09)	6 (9.84)	0.778
Urticaria crónica	1 (2.27)	3 (4.92)	1
Alergia alimentos	1 (2.27)	1 (1.64)	1
Poliposis nasal	3 (6.82)	-	NA
No. episodios, Me (RI)	1 (1-1)	1 (1-2)	0.126
Entidad clínica, n (%Anafilaxia	33 (75)	31 (50.82)	0.02
Urticaria	9 (20.45)	18 (29.51)	0.343
AE	-	1 (1.64)	NA
Urticaria/AE	2 (4.55)	10 (16.39)	0.130
AE y edema de glotis	-	1 (1.64)	NA
Asma	-	-	NA
Intervalo fármaco-reacción (min), Me (RI)	10 (5-30)	12.5 (5-30)	0.856
Intervalo reacción-estudio (meses), Me (RI)	6 (6-12)	6 (6-12)	0.442

Tabla XXXI. Pacientes SNIUAA por metamizol diagnosticados por PCI o PID. Comparación entre pacientes con PCI positiva y PID positiva con respecto a sus características demográficas y clínicas.

No existieron diferencias significativas entre los pacientes diagnosticados con estas pruebas en el resto de variables, lo que incluye a las co-morbilidades, número de episodios, intervalo entre la administración del metamizol o entre la última reacción y la realización de la PC (Tabla XXXI).

5.3.2.2. PC en las SNIDR.

Debido a que para el estudio de las SNIDR se realizaron PID con lectura tardía solo a metamizol y por otro lado pruebas de tipo PEP para el estudio de cualquier tipo de AINE, primero analizaremos de forma general las características de los pacientes SNIDR que se diagnosticaron mediante PC y luego detallaremos por separado los resultados de PID y de PEP.

Se realizaron PC en un total de 35 pacientes con SNIDR, que fueron positivas en 24 (68.57%). El sexo femenino fue el más frecuente y sus proporciones similares en el conjunto de pacientes con PC positiva y negativa (72.5% *versus* 72.7%; $p=0.554$). La mayor parte de las variables evaluadas no mostraron diferencias significativas al comparar los pacientes con resultado positivo y negativo en las PC (Tabla XXXII). La única variable en la que se observó una diferencia significativa en función del resultado en la PC fue el número de episodios de SNIDR, que fue menor en los pacientes con resultado positivo: $Me=1$ (RI: 1-1.25) *versus* $Me=2$ (RI 2-2) ($p=0.001$).

El estado atópico sólo pudo establecerse en un paciente con PC positiva y en otro con un resultado negativo. Únicamente los pacientes del primer grupo presentaron co-morbilidades: 12.5% rinitis y 8.3% asma. No se encontraron pacientes con hipersensibilidad a otros fármacos, urticaria crónica, alergia alimentaria o poliposis nasal. Las entidades clínicas más frecuentes en los pacientes con PC positiva fueron el EMP (41.7%), el EFM (29.2%) y el eczema de contacto (16.7%). Sólo se registró un caso de urticaria, uno de AE y un exantema ampoloso con PC positiva. Con respecto al grupo de pacientes con PC negativa, se observó que los que presentaron EFM fueron los más frecuentes (54.5%). El tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la aparición de síntomas fue mayor en los pacientes con PC positiva que en aquellos con un resultado negativo, aunque sin diferencias significativas: 1440 minutos (RI: 405-2880 minutos) *versus* 720 minutos (RI: 600-1440 minutos) ($p=0.694$). No obstante, el intervalo

transcurrido entre la última reacción y la realización de la PC fue menor, aunque tampoco fueron significativas las diferencias: 9 meses (RI: 6-21 meses) *versus* 12 meses (RI: 10.5-24) (p=0.413) (Tabla XXXII).

En los casos con PC positiva predominaron los arilpropiónicos (25% ketoprofeno, 8.3% naproxeno y 4.2% dexketoprofeno) y el metamizol (33.3%). Por otro lado, en los 3 pacientes con SNIDR por diclofenaco y en los 4 por etofenamato a los que se les hizo la ofrecieron un resultado positivo. En el único paciente con SNIDR por celecoxib y en los 2 pacientes con SNIDR por paracetamol a los que se les realizó la PC el resultado fue negativo.

SNIDR		Resultado PC		
		PC+ (n=24)	PC- (n=11)	p
Sexo, Mujeres, n (%)		15 (72.5)	8 (72.7)	0.554
Edad, años (media±SD)		52.42±17.13	45.64±16.48)	0.255
Atopia, n (%)		1 (16.7)	1 (50)	0.464
Co-morbilidades, n (%)	Rinitis	3(12.5)	-	0.5361
	Asma	2 (8.3)	-	1
No. episodios, Me (RI)		1 (1-1.25)	2 (2-2)	0.001
Entidad clínica, n (%)	Urticaria	1 (4.2)	-	0.414
	AE	1 (4.2)	-	0.414
	EMP	10 (41.7)	4 (36.4)	0.654
	EFM	7 (29.2)	6 (54.5)	0.714
	Eczema contacto	4 (16.7)	-	1
	Exantema ampolloso	1 (4.2)	-	1
SSJ/NET		-	1 (9.1)	1
Intervalo fármaco-reacción (min), Me (RI)		1440 (405-2880)	720 (600-1440)	0.694
Intervalo reacción-estudio (meses), Me (RI)		9 (6-21)	12 (10.5-24)	0.413

Tabla XXXII. Pacientes SNIDR diagnosticados por PC. Comparación entre pacientes con PC positiva y negativa con respecto a sus características demográficas y clínicas.

5.3.2.2.1. PID a metamizol con lectura tardía en las SNIDR.

Se realizaron PID con lectura tardía a metamizol a 4 pacientes, todas ellas mujeres, con un resultado positivo 2 de ellas, con una media de edad superior en ellas (68±9.9 años *versus* 43±5.7 años; p=0.333). Una de las pacientes con PID positiva refirió como co-morbilidad asma y la otra rinitis. De las 4 pacientes, 2 habían presentado previamente a la PID clínica de EMP, otra EFM y la cuarta SSJ/NET (n=1), siendo la prueba positiva solo en las pacientes con EMP. El número de episodios fue menor en las pacientes con PID positiva: Me=1 (RI: 1-1) *versus* Me=2.5 (RI: 2.25-2.75) (p=0.221), mientras que el intervalo entre la administración de metamizol y la aparición de síntomas fue similar en

las pacientes con resultado positivo y negativo: Me=1080 minutos (RI: 1080-1080) *versus* Me=1080 minutos (RI: 900-1260) (p=0.667). Por último, el intervalo transcurrido desde el último episodio por metamizol en las pacientes con PID positiva fue menor, aunque la diferencia no fue significativa respecto al otro grupo: Me=6 meses (RI: 6-6) *versus* Me=24 (RI: 2-24) (p=0.221).

5.3.2.2.2. PEP en las SNIDR.

La PEP se realizó en un total de 31 pacientes con SNIDR, siendo positiva en 22 de ellos (70.97%). El sexo femenino fue el más frecuente tanto en el grupo con PEP positiva como en el de PEP negativa y aunque la proporción fue mayor en este último grupo, la diferencia no fue significativa (59.1% *versus* 66.7%; p=0.694). Para la mayor parte de las variables analizadas no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos. La edad media fue muy similar (51 ± 17.06 y 46.22 ± 18.25 años, respectivamente; p=0.528) y en ambos únicamente 1 paciente fue atópico (Tabla XXXIII) aunque, como se ha indicado en otra sección, el estado atópico sólo pudo establecerse en un número limitado de pacientes. Únicamente en 3 pacientes existió otra co-morbilidad asociada (2 rinitis y 1 asma), todos con un resultado positivo. Las entidades clínicas más frecuentes en los pacientes con PEP positiva fueron el EMP (36.4%), el EFM (31.8%) y el eczema de contacto (18.2%), siendo también el EMP y el EFM las únicas entidades referidas por los pacientes con PEP negativa. Los pacientes con urticaria, AE y exantema ampoloso (n=1 en cada caso) tuvieron una PEP positiva.

De acuerdo con la HC, el intervalo transcurrido entre la administración del fármaco y la aparición de síntomas fue mayor en los pacientes con PEP positiva, pero sin diferencias significativas: Me=1440 minutos (RI: 300-2880) *versus* 600 minutos (RI: 600-1440), mientras que el transcurrido entre la última reacción y la realización de la PEP fueron muy similares (Tabla XXXIII).

Con respecto a los fármacos probados en PEP, en orden de mayor a menor proporción fueron, el metamizol (n=8), ketoprofeno (n=7), naproxeno (n=4), etofenamato (n=4), diclofenaco (n=3), dexketoprofeno (n=2), paracetamol (n=2) y celecoxib (n=1). El metamizol y el ketoprofeno resultaron positivos en 6 pacientes cada uno, es decir 2 y 1 paciente con cada uno de estos fármacos implicados en la SNIDR respectivamente no

pudieron ser diagnosticados mediante la PEP. Sin embargo, en todos los pacientes con PEP realizadas con diclofenaco y etofenamato se observó un resultado positivo. La PEP con naproxeno y dexketoprofeno permitió el diagnóstico de la mitad de los pacientes con SNIDR con esos fármacos (2 con naproxeno y 1 con dexketoprofeno).

En la Figura 60 se muestra el resultado de una PEP positiva a metamizol en un paciente con EMP mientras que en la Figura 61 la PEP fue positiva a diclofenaco, también en un paciente con EMP.



Figura 60. PEP positiva a metamizol en paciente con EMP por este AINE.

- (1) **Diclofenaco**
- (2) Ibuprofeno
- (3) Piroxicam
- (6) Paracetamol
- (7) **Aceclofenaco**



Figura 61. PEP positiva a diclofenaco y aceclofenaco en un paciente con EMP por diclofenaco.

En ninguno de los 2 pacientes a los que se le realizó PEP con paracetamol y en el que se hizo con celecoxib se obtuvo un resultado positivo.

La única variable en la que se observó una diferencia significativa entre los grupos con PEP positiva y negativa fue en el número de episodios presentados: Me=1 (RI: 1-1.75) y Me=2 (RI: 2-2), respectivamente (p=0.01).

SNIDR	Resultado PEP		
	PEP+	PEP-	p
Sexo, Mujeres, n (%)	13 (59.1)	6 (66.7)	0.694
Edad, años (media±SD)	51±17.06	46.22±18.25	0.528
Atopia, n (%)	1 (16.7)	1 (50)	0.464
Co-morbilidades, n (%)	Rinitis	-	1
	Asma	-	1
No. episodios, Me (RI)	1 (1-1.75)	2 (2-2)	0.01
Entidad clínica, n (%)	Urticaria	-	0.688
	AE	-	1
	EMP	4 (44.4)	1
	EFM	5 (55.6)	1
	Eczema contacto	-	1
	Exantema ampolloso	-	1
Intervalo fármaco-reacción (min), Me (RI)	1440 (300-2880)	600 (600-1440)	1
Intervalo reacción-estudio (meses), Me (RI)	12 (6-24)	12 (9-18)	0.664

Tabla XXXIII. Pacientes SNIDR diagnosticados por PEP. Comparación entre pacientes con PEP positiva y negativa con respecto a sus características demográficas y clínicas.

5.3.3. DIAGNÓSTICO DE LAS RS MEDIANTE LA PEC.

La PEC con el AINE implicado permitió establecer el diagnóstico definitivo en 76 pacientes (14.84% del total incluido): 67 SNIUAA y 9 SNIDR. En los siguientes apartados describiremos las características de estos pacientes y los compararemos con los diagnosticados por otros métodos (HC y PC).

5.3.3.1. La PEC en las SNIUAA.

En las SNIUAA vamos a diferenciar entre aquellas inducidas por pirazonas de las inducidas por otros grupos farmacológicos.

5.3.3.1.1. PEC en las SNIUAA inducidas por pirazonas.

Los 6 pacientes con SNIUAA diagnosticados mediante la PEC a pirazonas representaron el 2.9% del total de 209 pacientes en los que estos fármacos fueron los responsables de la reacción y el 1.3% de los 461 pacientes SNIUAA incluidos en este estudio. La única pirazona utilizada en la PEC fue el metamizol, ya que los 16 pacientes con SNIUAA por propifenazona fueron diagnosticados mediante la HC.

La media de edad de estos pacientes fue de 43.33 ± 11.79 años y la mitad de ellos eran mujeres. Sólo uno de los dos pacientes en los que se valoró el estado atópico era atópico y ninguno de ellos refirió ninguna co-morbilidad. Sólo uno de los pacientes había tenido dos episodios y en los 5 restantes únicamente se tenía constancia de 1 episodio. De acuerdo con la anamnesis, las reacciones se produjeron en un intervalo de 27.5 minutos (RI: 8.75-93.75) desde la toma del metamizol, habiéndose producido en 4 pacientes urticaria, urticaria/AE en otro y anafilaxia en el restante. El intervalo de tiempo entre la última reacción y la realización de la PEC fue de 12 meses (RI: 12-21).

Al comparar la PEC con los otros métodos que permitieron el diagnóstico definitivo de SNIUAA observamos que los pacientes diagnosticados mediante la PEC fueron los de menor edad con respecto a los diagnosticados por HC y PC ($p=0.02$). También fueron los únicos que no presentaron antecedentes de co-morbilidades y, al igual que los pacientes diagnosticados mediante PC, lo usual fue que presentaran un único episodio ($p<0.0001$) (Tabla XXXIV).

Finalmente, observamos ciertas diferencias en los pacientes SNIUAA por pirazolonas en función de la herramienta que definió su diagnóstico. La principal herramienta diagnóstica en los pacientes con SNIUAA por pirazolonas fue la PC, que permitió el diagnóstico del 50% de ellos ($n=105$). En dichos pacientes, el intervalo transcurrido entre la última reacción y la realización del estudio alergológico fue menor (6 meses, RI: 6-12; $p=0.0001$). La HC permitió el diagnóstico del 46.9% de pacientes con SNIUAA por pirazolonas ($n=98$), quiénes refirieron un mayor número de episodios ($Me=2$ episodios, RI: 2-3) que aquellos diagnosticados mediante PC o PEC, y en los que el intervalo transcurrido entre la última reacción y el estudio alergológico fue mayor en relación a los diagnosticados por PC o PEC ($Me=24$ meses, RI:7.5-120). Finalmente, aunque existen diferencias significativas en el estado atópico, los resultados implican un sesgo ya que no se realizaron PCI a aeroalérgenos a los 209 pacientes (Tabla XXXIV).

SNIUAA por pirazolonas (n=209)	Método de diagnóstico definitivo				
	HC (n=98)	PC (n=105)	PEC implicado (n=6)	p	
Sexo, Mujeres, n (%)	77 (78.6)	70 (66.67)	3 (50)	0.128	
Edad, años (media±SD)	46 (34-52)	50 (40-61)	41.5 (39.5-45)	0.02	
Atopia, n (%)	15 (44.1)	9 (33.3)	1 (50)	0.02	
Co-morbilidades, n (%)	Otras RHF	2 (2)	4 (4.8)	-	0.04
	Rinitis	15 (15.3)	15 (14.29)	-	0.687
	Asma	4 (4.1)	10 (9.52)	-	0.03
	Urticaria crónica	-	4 (3.81)	-	-
	Alergia alimentos	3 (3.1)	3 (2.86)	-	0.836
	Poliposis nasal	1 (1)	3 (2.86)	-	0.339
No. episodios, Me (RI)	2 (2-3)	1 (1-1.5)	1 (1-1)	<0.0001	
Entidad clínica, n (%)	Anafilaxia	51 (52)	63 (60)	1 (16.7)	0.056
	Urticaria	22 (22.4)	27 (25.71)	4 (66.7)	0.162
	AE	8 (8.2)	1 (0.95)	-	0.220
	Urticaria/AE	15 (15.3)	13 (12.39)	1 (16.7)	0.234
	AE y edema de glotis	-	1 (0.95)	-	0.531
	Asma	2 (2)	-	-	-
Intervalo fármaco-reacción (min), Me (RI)	10 (5-30)	10 (5-30)	27.5 (8.75-93.75)	0.845	
Intervalo reacción-estudio (meses), Me (RI)	24 (7.5-120)	6 (6-12)	12 (12-21)	<0.0001	

Tabla XXXIV. Métodos/pruebas que permitieron el diagnóstico definitivo en los pacientes SNIUAA por pirazolonas. Comparación de las características de los pacientes diagnosticados con cada método diagnóstico.

5.3.3.1.2. PEC en las SNIUAA no inducidas por pirazolonas.

La PEC permitió el diagnóstico de un total de 61 pacientes en los que el fármaco inductor no perteneció al grupo de las pirazolonas, lo que representó el 13.2% del total de pacientes con SNIUAA. En este grupo la media de edad fue de 35.33 ± 14.77 años y las mujeres representaron el 62.3% de los pacientes (n=38). El 31.5% eran atópicos (n=17) y las co-morbilidades más frecuentes fueron la rinitis (n=22) y el asma (n=11).

La mayor parte de los pacientes presentaron un único episodio (n=41), aunque algunos de ellos presentaron 2 episodios (n=8), y 3 y 4 episodios (n=6 en cada grupo). El intervalo de tiempo desde la toma del fármaco a la aparición de los síntomas fue de 30 minutos (RI: 15-180). Las manifestaciones clínicas fueron la urticaria (n=28; 45.9%), AE (n=14; 22.95%), urticaria/AE (n=12; 19.67%), anafilaxia (n=5; 8.19%) y rinitis (n=2; 3.28%). El intervalo entre la última reacción y la realización de la PEC fue de 12 meses (RI: 6-24).

Con respecto a los fármacos implicados, la PEC se realizó fundamentalmente a arilpropiónicos (n=23; 37.7%), fundamentalmente el ibuprofeno (n=21; 34.4% de todas las PEC), a paracetamol (n=19; 31.1%), diclofenaco (n=8; 13.1%), el AAS (n=7; 11.5%)

y oxicams (n=2; 3.3%: 1 lornoxicam y 1 piroxicam). También hubo casos aislados de otros fármacos, como la nabumetona y el clonixinato de lisina.

Al comparar el diagnóstico mediante PEC con el realizado mediante HC observamos que la edad media del primer grupo fue menor (35.33 ± 14.77 versus 41.1 ± 15.27 ; $p=0.01$), pero no se encontraron diferencias significativas con respecto al sexo o a la presencia de co-morbilidades. Aunque la proporción de atopia resultó significativamente mayor en los pacientes diagnosticados por HC, se ha de considerar que el estado atópico no se evaluó en el total de los 252 pacientes con SNIUAA producidos por fármacos no pertenecientes al grupo de las pirazolonas (Tabla XXXV).

En cuanto a las diferencias entre las características clínicas de los pacientes en función de la herramienta diagnóstica observamos que, como era de esperar, el número de episodios fue mayor en los diagnosticados mediante HC que en aquellos que lo fueron por PEC: Me=2 episodios (RI: 2-3) y Me=1 (RI: 1-2), respectivamente ($p<0.0001$). Además, la HC permitió en general el diagnóstico de un mayor número de pacientes con SNIUAA no inducidos por pirazolonas (n=191) y, de forma específica, de pacientes con anafilaxia (46 pacientes por HC versus 5 pacientes por PEC; $p=0.007$), urticaria (59 pacientes por HC versus 28 por PEC; $p=0.03$) y urticaria/AE (18 pacientes por HC versus 12 por PEC; $p=0.03$) (Tabla XXXV).

Los pacientes con SNIUAA por arilpropiónicos, principalmente por ibuprofeno, fueron diagnosticados en mayor proporción por HC ($p=0.0005$) y los SNIUAA por paracetamol por PEC ($p=0.0003$).

Por último, el intervalo transcurrido desde la última reacción y la realización del estudio alergológico fue mayor en los pacientes diagnosticados por HC que en los que lo fueron por PEC: Me=12 meses (RI: 12-48) versus Me=12 meses (RI: 6-24) ($p=0.047$). En la Tabla XXXV se muestran con mayor detalle los resultados obtenidos en el diagnóstico de los pacientes con SNIUAA inducidas por fármacos no pertenecientes al grupo de las pirazolonas.

SNIUAA no pirazolonas (n=252)	Método de diagnóstico definitivo		
	HC (n=191)	PEC implicado (n=61)	p
Sexo, Mujeres, n (%)	120 (75.9)	38 (62.3)	0.940
Edad, años (media±SD)	41.1±15.27	35.33±14.77	0.01
Atopia, n (%)	37 (68.5)	17 (31.5)	0.02
Co-morbilidades, n (%)			
Otras RHF	2 (40)	3 (60)	0.093
Rinitis	46 (67.6)	22 (32.4)	0.066
Asma	20 (64.5)	11 (35.5)	0.118
Urticaria crónica	6 (60)	4 (40)	0.234
Alergia alimentos	6 (90)	1 (10)	0.285
No. episodios, Me (RI)	2 (2-3)	1 (1-2)	<0.0001
Entidad clínica, n (%)			
Anafilaxia	46 (24.1)	5 (8.2)	0.007
Urticaria	59 (30.9)	28 (45.9)	0.03
AE	63 (33)	14 (23)	0.139
Urticaria/AE	18 (9.4)	12 (19.7)	0.03
Urticaria de contacto	1 (0.5)	-	1
Rinitis	-	2 (3.3)	0.059
Asma	4 (2.1)	-	0.575
Intervalo fármaco-reacción (min), Me (RI)	50 (15-120)	30 (15-180)	0.981
Intervalo reacción-estudio (meses), Me (RI)	12 (12-48)	12 (6-24)	0.047
Fármacos			
Propiónicos:	120 (62.8)	23 (37.7)	0.0005
Dexketoprofeno	5 (2.6)	1 (1.6)	1
Ibuprofeno	106 (55.5)	21 (34.4)	0.004
Ketoprofeno	1 (0.5)	-	1
Naproxeno	8 (4.2)	1 (1.6)	0.350
Etofenamato	1 (0.5)	-	1
Diclofenaco	35 (18.3)	8 (13.1)	0.346
Oxicams:	3 (1.6)	2 (3.3)	0.597
Lornoxicam	-	1 (1.6)	0.242
Meloxicam	1 (0.5)	-	1
Piroxicam	2 (1)	1 (1.6)	0.566
Paracetamol	20 (10.5)	19 (31.1)	0.0003
AAS	12 (6.3)	7 (11.5)	0.181
Nabumetona	-	1 (1.6)	0.242
Clonixinato de lisina	-	1 (1.6)	0.242

Tabla XXXV. Métodos/pruebas que permitieron el diagnóstico definitivo en los pacientes SNIUAA por AINE no pirazolonas. Comparación de las características de los pacientes diagnosticados con cada método diagnóstico.

5.3.3.2. La PEC en las SNIDR.

La PEC con el AINE implicado permitió el diagnóstico en 9 de los 51 pacientes SNIDR incluidos en este estudio (17.6%). La edad media de estos pacientes fue de 49±15.03 años y fueron en su mayoría mujeres (n=7; 77.8%). Ninguno de ellos fue atópico y únicamente 3 refirieron co-morbilidades (1 rinitis, 1 asma y 1 alergia a otros fármacos). La mayoría presentó un único episodio (n=7), aunque un paciente tuvo 2 episodios y en otro se habían consignado 6 episodios. El intervalo transcurrido entre la

toma del AINE y la aparición de síntomas fue de 2160 minutos (RI: 1140-3960). Las entidades clínicas referidas fueron el EMP (n=3), el EFM (n=3), urticaria (n=1), urticaria/AE (n=1) y exantema ampoloso (n=1). El intervalo entre la última reacción y la realización de la PEC fue de 12 meses (RI: 10.5-12).

Los fármacos que dieron un resultado positivo en PEC fueron AAS (n=2), ibuprofeno (n=2), ketoprofeno (n=1), diclofenaco (n=1), metamizol (n=1), piroxicam (n=1) y celecoxib (n=1).

Al comparar la PEC con los otros métodos que permitieron el diagnóstico definitivo de SNIDR observamos que en los diagnosticados con esta prueba el intervalo entre la toma del AINE y la aparición de síntomas fue más prolongado: 2160 minutos (RI: 1140-3960) en la PEC *versus* 1080 minutos (RI: 600-2520) en la HC, aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0.896$). El número de episodios también fue menor ($p<0.0001$) (Tabla XXXVI). La PEC permitió, además, el diagnóstico de los únicos casos de urticaria/AE y exantema descamativo, así como el de los 2 únicos pacientes con SNIDR por AAS y el único por celecoxib.

Finalmente, observamos algunas otras diferencias al comparar los pacientes en función de la herramienta que permitió el diagnóstico definitivo de SNIDR, además de las mencionadas anteriormente. Las PC permitieron el diagnóstico de SNIDR en mayor proporción que la HC y la PEC: 24 pacientes diagnosticados por PC (47.1%), 18 por HC (35.3%) y 9 por PEC (17.6%) ($p<0.0001$). El intervalo transcurrido desde la última reacción hasta el establecimiento del diagnóstico fue menor con dichas pruebas: 9 meses (RI: 6-21) con las PC, 30 meses (RI: 24-75) con la HC y 12 meses (RI: 10.5-12) con la PEC ($p=0.02$).

La edad media de los pacientes diagnosticados mediante HC fue menor ($p=0.004$) y, como era de esperar, estos pacientes presentaron un mayor número de episodios ($p<0.0001$) (Tabla XXXVI).

En general, no se observaron diferencias significativas entre las herramientas diagnósticas en función de las distintas entidades clínicas presentadas por los pacientes con SNIDR y tampoco en función de los diferentes AINE implicados, con excepción de

los pacientes con SNIDR por ibuprofeno, en los que el diagnóstico solo se realizó mediante HC (n=4) o PEC (n=2) (p=0.02) (Tabla XXXVI).

SNIDR (n=51)	Método de diagnóstico definitivo			
	HC (n=18)	PC (n=24)	PEC implicado (n=9)	p
Sexo, Mujeres, n (%)	11 (61.1)	15 (62.5)	7 (77.8)	0.662
Edad, años (media±SD)	39.94±11.24	52.42±17.13	49±15.03	0.04
Atopia, n (%)	2 (50)	1 (16.7)	-	0.509
Co-morbilidades, n (%)				
Otras RHF	-	-	1 (11.1)	0.177
Rinitis	2 (11.1)	3 (12.5)	1 (11.1)	1
Asma	1 (5.6)	2 (8.3)	1 (11.1)	1
No. episodios, Me (RI)	2 (2-2.75)	1 (1-1.25)	1 (1-1)	<0.0001
Entidad clínica, n (%)				
Urticaria	2 (11.1)	1 (4.2)	1 (11.1)	0.506
AE	-	1 (4.2)	-	1
Urticaria/AE	-	-	1 (11.1)	0.177
EMP	7 (38.9)	10 (41.7)	3 (33.3)	0.909
EFM	7 (38.9)	7 (29.2)	3 (33.3)	0.804
Eczema contacto	-	4 (16.7)	-	0.161
Exantema ampoloso	1 (5.6)	1 (4.2)	-	0.177
Exantema descamativo	-	-	1 (11.1)	0.177
SSJ/NET	1 (5.6)	-	-	0.529
Intervalo fármaco-reacción (min), Me (RI)	1080 (600-2520)	1440 (405-2880)	2160 (1140-3960)	0.896
Intervalo reacción-estudio (meses), Me (RI)	30 (24-75)	9 (6-21)	12 (10.5-12)	0.02
Fármacos				
Propiónicos:	8 (44.4)	9 (37.5)	3 (33.3)	0.833
Dexketoprofeno	1 (5.6)	2 (8.3)	-	1
Ibuprofeno	4 (22.2)	-	2 (22.2)	0.02
Ketoprofeno	-	5 (20.9)	1 (11.1)	0.110
Naproxeno	3 (16.7)	2 (8.3)	-	0.567
Etofenamato	-	4 (16.7)	-	0.161
Diclofenaco	1 (5.6)	3 (12.5)	1 (11.1)	0.838
Metamizol	5 (27.8)	8 (33.3)	1 (11.1)	0.444
Piroxicam	1 (5.6)	-	1 (11.1)	0.275
Paracetamol	3 (16.7)	-	-	0.074
AAS	-	-	2 (22.2)	0.02
Celecoxib	-	-	1 (11.1)	0.177

Tabla XXXVI. Métodos usados para el diagnóstico definitivo en los pacientes SNIDR. Comparación de las características de los pacientes diagnosticados con cada método diagnóstico.

5.3.4. UTILIDAD DE LA PEC CON 1 G DE AAS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS REACCIONES INMEDIATAS A AINE (RC Y SNIUAA).

Aunque por lo general se utiliza una dosis de 500 mg de AAS en la PEC para diferenciar entre las RC y las SNIUAA, no existen estudios que confirmen si esta dosis es suficiente en todos los casos, sobre todo en pacientes que presentan manifestaciones clínicas comunes en ambos tipos de reacciones, como ocurre con el AE aislado que aparece tras la toma de AINE del mismo grupo químico o para pacientes que pueden presentar RS a más de un AINE no relacionado.

Para realizar dicha confirmación seleccionamos de forma prospectiva y aleatoria un grupo de pacientes con diagnóstico definitivo de SNIUAA durante los meses de enero a marzo de 2019 y procedimos a una segunda PEC con 1 g de AAS. En total se reclutaron 11 pacientes (8 mujeres), cuyas características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en este estudio se presentan en la Tabla XXXVII.

Paciente No.	Sexo	Edad (años)	Fármaco implicado	Episodios (n)	Intervalo fármaco-reacción (min)	Cuadro clínico
SNIUAA a múltiples AINE						
1	M	60	Metamizol	1	5	Urticaria generalizada
			Paracetamol	1	5	
2	F	35	Paracetamol	3	60	Urticaria generalizada
			Ibuprofeno	1	60	
SNIUAA por arilpropiónicos						
3	F	24	Ibuprofeno	1	60	AE aislado
			Naproxeno	1	60	
4	F	32	Ibuprofeno	1	240	
			Naproxeno	2	360	
5	M	40	Ibuprofeno	2	30	
6	F	28	Ibuprofeno	2	180	
7	F	44	Ibuprofeno	3	60	
8	F	43	Ibuprofeno	2	20	
9	M	24	Ibuprofeno	2	60	
10	F	30	Ibuprofeno	5	30	
11	F	65	Ibuprofeno	5	240	

Tabla XXXVII. Características clínicas y demográficas de los pacientes con SNIUAA a los que se realizó la PEC con 1 g de AAS.

Como se puede observar, los pacientes incluidos pertenecían a uno de los dos grupos siguientes:

a) Presentar 1 o más episodios de urticaria inmediata por AINE de 2 grupos farmacológicos diferentes (n=2). Uno de los pacientes había presentado un episodio de urticaria con metamizol y otro con paracetamol a los 5 minutos de la administración de ambos fármacos. La otra paciente refirió 3 episodios de urticaria a los 60 minutos de la administración de paracetamol en 3 ocasiones y otro episodio tras la toma de ibuprofeno.

b) Presentar 2 o más episodios de AE inmediato por arilpropiónicos (n=9). La media de episodios presentados en estos pacientes fue de 2.9 (5 pacientes presentaron 2 episodios, 2 pacientes 3 episodios y 2 pacientes 5 episodios). En los 9 pacientes el fármaco inductor de los episodios fue el ibuprofeno, con un intervalo de tiempo tras su

administración de 102.2 minutos (RI: 20-240). Dos de estos pacientes también presentaron un episodio con naproxeno a los 60 y 360 minutos de su administración, respectivamente.

En todos los casos el resultado de la PEC con 1 g de AAS fue negativo.

5.4. ESTUDIO DE MARCADORES DE ACTIVACIÓN EN EL TAB EN LAS SNIUAA A METAMIZOL.

Como se ha indicado uno de los objetivos que nos planteamos en esta Tesis Doctoral fue realizar un estudio sobre la utilidad de los dos marcadores de activación del basófilo más utilizados en el TAB (CD63 y CD203c), que no se había realizado hasta ahora en las RS a AINE. Para ello se reclutaron de forma prospectiva un grupo de pacientes con un diagnóstico previo confirmado de SNIUAA a metamizol (n=21; 16 anafilaxias y 5 urticarias) y un grupo de sujetos control (n=16), sin que existieran diferencias de edad entre ambos grupos (44.63 ± 11.56 y 51.25 ± 10.02 años, respectivamente; $p=0.176$). El grupo de pacientes incluyó un total de 14 mujeres y el de controles 7 ($p=0.118$). Todos ellos habían presentado un único episodio.

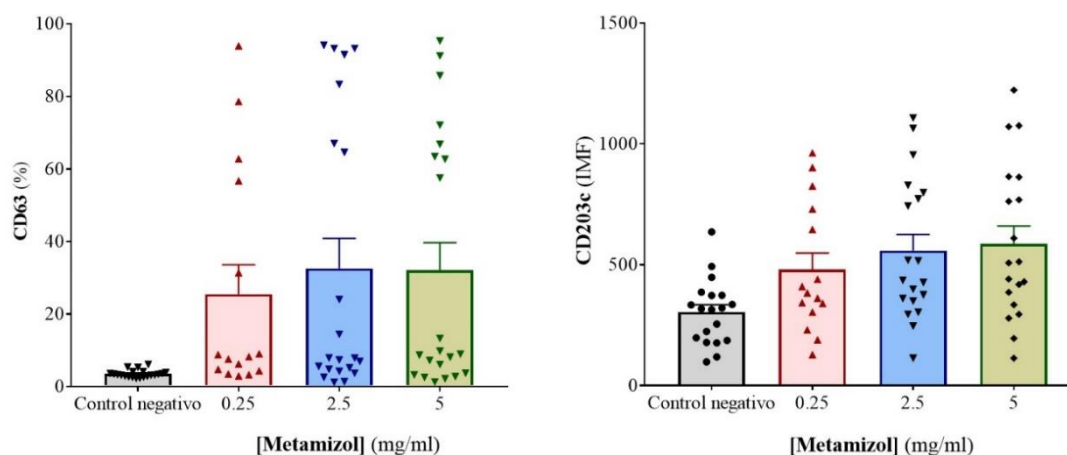


Figura 62. Comportamiento del CD63 y del CD203c en el grupo de pacientes y sujetos control en presencia y ausencia del metamizol (control negativo).

El TAB se realizó empleando tres concentraciones diferentes de metamizol (0.25, 2.5 y 5 mg/ml), que se seleccionaron basándonos en estudios anteriores. Se analizaron los resultados de expresión del CD63 como porcentaje de células positivas, y de incremento

de expresión de CD203c, al ser un marcador constitutivo, como intensidad media de fluorescencia (IMF) (Figura 62).

Se observó que el aumento de la expresión de ambos marcadores es dosis dependiente, aunque no existen diferencias significativas entre las tres concentraciones analizadas.

Los datos de expresión se normalizaron y se expresaron como índice de estimulación (IE) para el marcador CD63 y como incremento del IMF (Δ IMF), para el marcador CD203c. El IE se calculó como el cociente entre el %CD63 en las muestras estimuladas con el fármaco y las muestras sin estimular (control negativo). El Δ IMF se calculó como la diferencia entre la IMF del CD203c en la población de basófilos de las muestras estimuladas y las muestras sin estimular. Los resultados para ambas variables se presentan en la Figura 63.

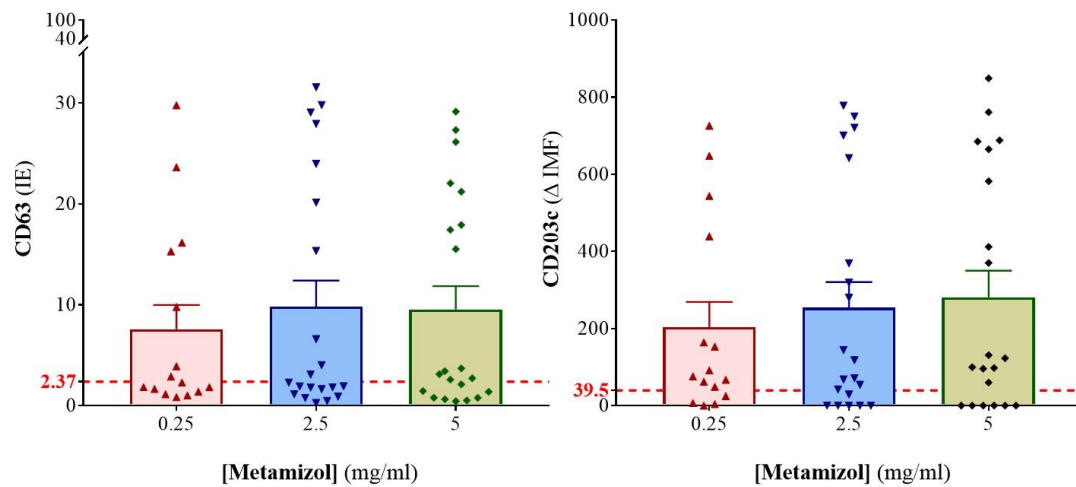


Figura 63. Índice de estimulación para el CD63 e incremento de la IMF del CD203c en el grupo de pacientes en presencia de las tres concentraciones de metamizol ensayadas.

Como en el caso anterior, no se observan diferencias significativas en los valores de ambos índices cuando comparamos las tres concentraciones analizadas. Sin embargo, los resultados son ligeramente superiores con la concentración más alta (5 mg/ml), por lo que el resto de análisis se realizarán utilizando los valores obtenidos con esta concentración.

Por otro lado, se observó que existía una gran relación entre los resultados obtenidos con ambos marcadores, encontrándose una correlación positiva ($r=0.769$) que era estadísticamente significativa para el conjunto de los pacientes (Figura 64).

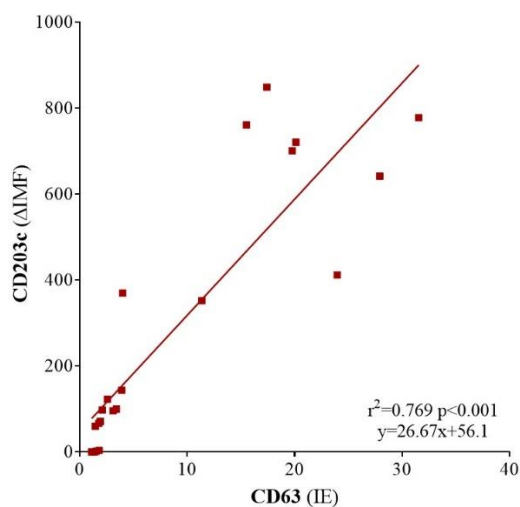


Figura 64. Correlación entre los marcadores CD63 y CD203c.

Se estableció un punto de corte a partir del cual se considera un resultado como positivo para ambas variables, IE del CD63 y Δ IMF del CD203c. Para ello se analizaron los valores obtenidos en pacientes y controles mediante curvas ROC. Como hemos dicho anteriormente, estas se realizaron utilizando los valores de activación obtenidos con la concentración más alta de metamizol (Figura 65).

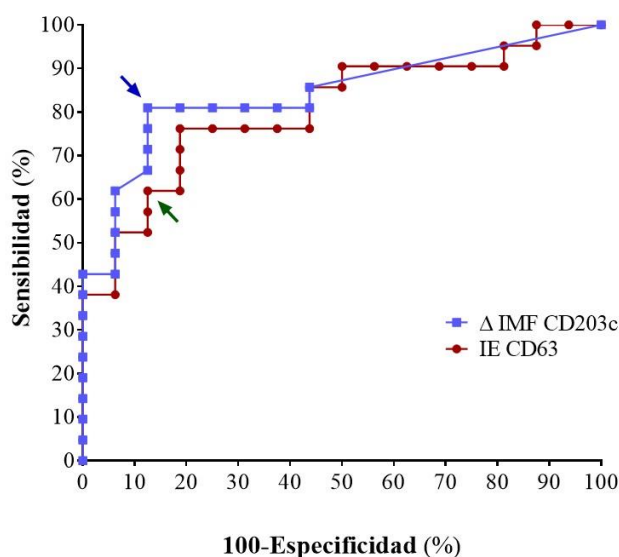


Figura 65. Curva ROC para el índice de estimulación del CD63 y para el incremento de la IMF del CD203c en el grupo de pacientes y sujetos control en presencia de una concentración de metamizol de 5 mg/ml.

Tras analizar los valores de sensibilidad y especificidad, se establecieron los puntos de corte intentando llegar a un compromiso entre ambos valores. El punto de corte para el CD63 se estableció en 2.37, mientras que para el CD203c fue de 39.5. Con estos puntos de corte se obtuvieron unos datos de especificidad de 87.5% para ambos marcadores, aunque la sensibilidad para el CD63 fue menor que para el CD203c (61.9% *versus* 80.95, respectivamente). No obstante, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Figura 66).

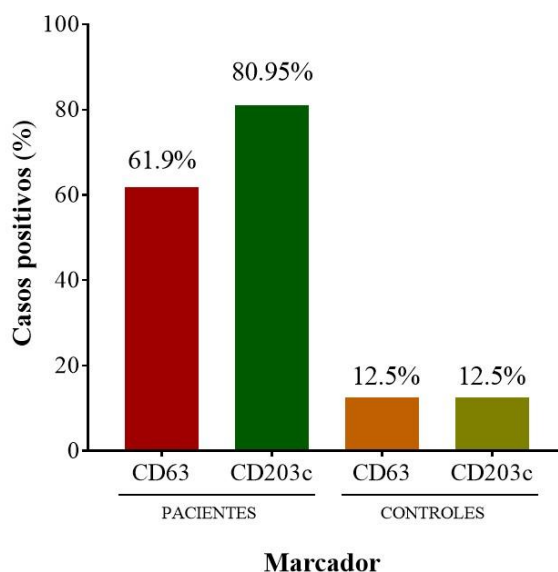


Figura 66. Positividad para los marcadores CD63 y CD203c en pacientes y controles.

Una vez establecidos los puntos de corte y la sensibilidad general, se analizaron los resultados de activación obtenidos en los pacientes dependiendo de la entidad clínica que presentaban. Encontramos que existía un aumento significativo del IE del CD63 en la urticaria y la anafilaxia respecto a los sujetos control ($p < 0.001$ en ambos casos). Un comportamiento similar se observó en el caso del Δ IMF del CD203c, con aumentos significativos respecto a controles en la anafilaxia ($p < 0.001$) y la urticaria ($p = 0.003$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre ambas entidades clínicas para ninguno de los marcadores estudiados (Figura 67).

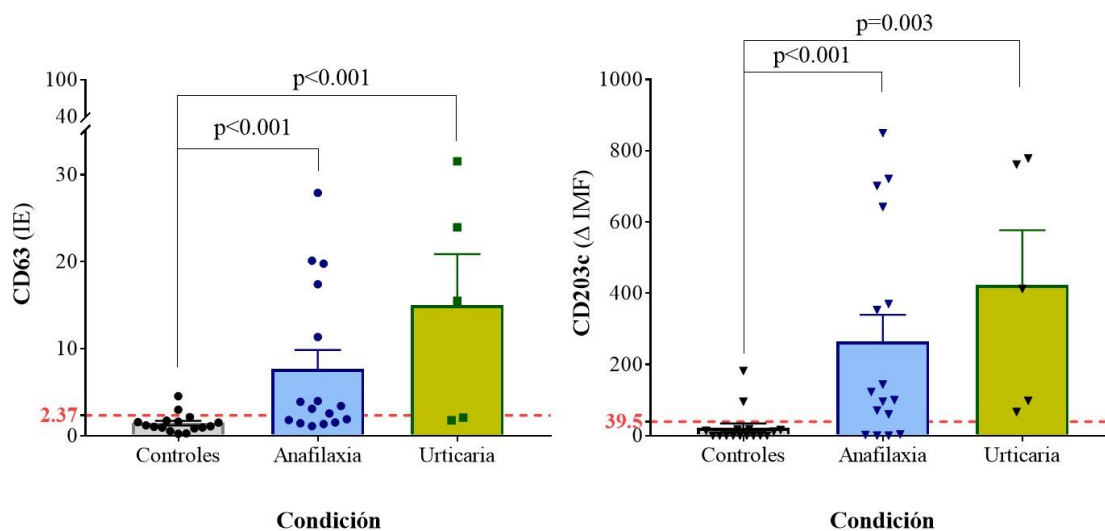


Figura 67. Marcadores de activación del basófilo CD63 (IE) y CD203c (Δ IMF) en pacientes con reacciones anafilácticas y urticarias, y controles.

Cuando se analizó la correlación entre los dos marcadores estratificando en función del tipo de manifestación clínica encontramos que mientras en el caso de la anafilaxia dicha correlación era significativa ($r=0.835$; $p<0.001$), no lo era en la urticaria ($r=0.671$; $p=0.09$) (Figura 68), aunque se debe destacar que en este grupo se disponía de un número más limitado de valores ($n=5$).

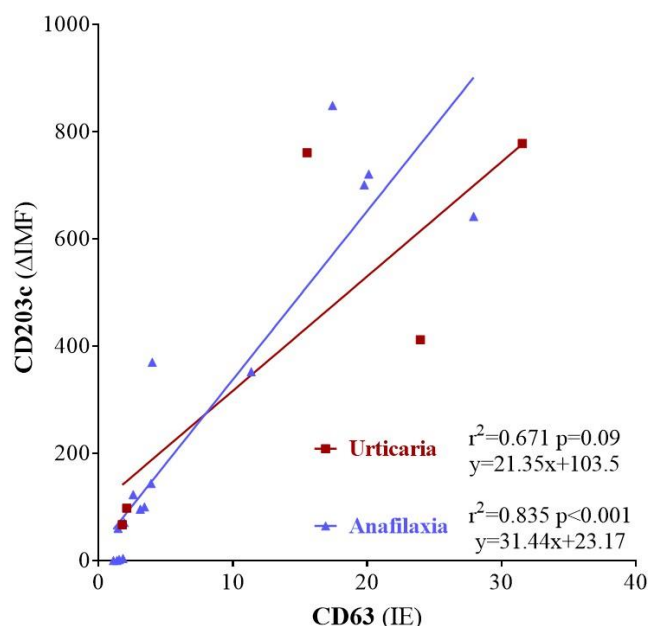


Figura 68. Correlación entre las variaciones en los marcadores de activación del basófilo CD63 y CD203c.

Por último, al analizar la positividad del TAB se observó que esta era similar en ambas entidades clínicas al evaluar la activación utilizando el marcador CD63 (64% en anafilaxia y 60% en urticaria), pero aumentaba en ambas entidades con el CD203c (79% en anafilaxia y 100% en urticaria), aunque este aumento no mostró significación estadística probablemente por el limitado número de urticarias incluidas (Figura 69).

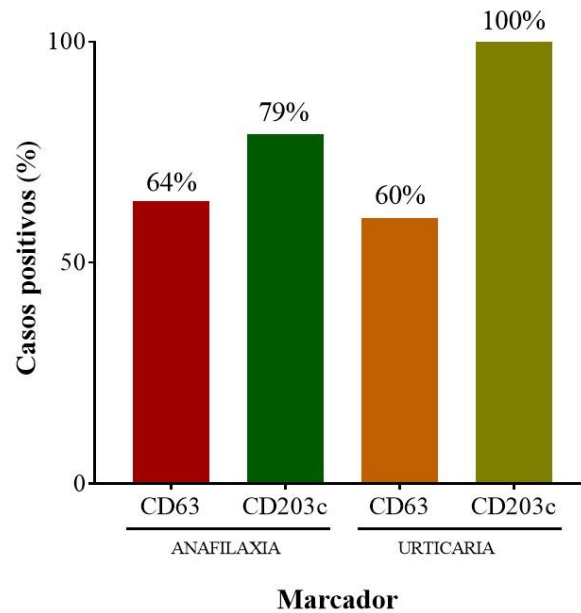


Figura 69. Positividad para los marcadores CD63 y CD203c en pacientes en función de la manifestación clínica.

6. DISCUSIÓN.



Los AINE se encuentran entre los fármacos de mayor consumo mundial, lo que es debido a su utilidad en el tratamiento del dolor y diversas patologías inflamatorias y a que muchos de ellos son accesibles sin prescripción facultativa. Así, por ejemplo, en una estimación realizada en 2002 en nuestro país el 20.6% de los adultos refirió haber tomado AINE durante al menos un mes en total durante el último año, lo que se traducía en algo más de 6 millones de personas (213). En un estudio italiano previo se describió que durante el año 2001 al 17% de la población se le había prescrito AINE (214). No obstante, los AINE son también la principal causa de RHF, y, de hecho, son considerados los principales responsables de las anafilaxias inducidas por fármacos, habiendo desplazado en los últimos años a los antibióticos BL (65, 130, 149, 215, 216). En nuestro país, las consultas en los servicios de alergología por hipersensibilidad a AINE en población adulta, que en 1992 representaban el 24% del total, se han incrementado desde el 29% en 2005 al 37% en 2015 (69). En niños estos valores se han incrementado del 7.5% de 2005 al 10% de 2015 (217).

Básicamente, son dos los mecanismos generales que subyacen en la hipersensibilidad a AINE y que nos permiten la clasificación de estas reacciones en dos grandes categorías: RC, que se han asociado con la inhibición de la enzima COX-1 y la desviación de la vía metabólica del ácido araquidónico desde la síntesis de PG a la de LT, que serán los responsables de la sintomatología, y las RS, que se consideran mediadas por mecanismos inmunológicos específicos, ya sean dependientes de anticuerpos IgE específicos (SNIUAA) o de células T (SNIDR) (142, 218, 219). La mayor parte de la información disponible sobre hipersensibilidad a AINE se refiere a las reacciones del primer grupo, mientras que la información disponible sobre las RS es mucho más limitada y, en general, se refiere a casos individuales o a series muy pequeñas de pacientes.

En esta Tesis Doctoral nos ocupamos de la caracterización fenotípica detallada de los pacientes con RS a AINE. El primero de los objetivos que nos planteamos para ello fue evaluar las características demográficas de estos pacientes, así como el número de episodios y los fármacos implicados (tanto los grupos farmacológicos como los AINE individuales), el intervalo transcurrido entre la aparición de la reacción y el estudio alergológico, los cuadros clínicos que presentaban los pacientes, el periodo de latencia, es decir, el intervalo entre la toma del medicamento y la aparición de la sintomatología, y analizar si existía un cambio en los fármacos responsables de estas reacciones en el

tiempo. El segundo de los objetivos planteados fue evaluar la existencia potencial de comorbilidades en estos pacientes. A continuación, se procedió a analizar las diferentes herramientas diagnósticas de las que se dispone con estos pacientes: la HC, los diferentes tipos de PC en el caso de que los fármacos implicados pertenecieran al grupo de las pirazolonas, y la PEC, diferenciando en este último caso entre pirazolonas y el resto de los grupos farmacológicos. Finalmente, quisimos evaluar de manera simultánea en pacientes con SNIUAA la utilidad de los dos marcadores de activación del basófilo que se utilizan con mayor frecuencia en el TAB, un análisis que hasta el momento no se había llevado a cabo.

6.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, NÚMERO DE EPISODIOS, FÁRMACOS IMPLICADOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS RS.

Nuestros resultados confirman los obtenidos previamente en el Servicio de Alergología del HRUM, en los que se ponía de manifiesto que las RC eran las más frecuentes, aunque las RS representaban en torno al 25% del total de la hipersensibilidad a AINE (146), un porcentaje que se ha mantenido en los últimos años. En este estudio nos hemos centrado específicamente en las RS, habiéndose incluido un número de pacientes que ha multiplicado por un factor de 3 los del estudio anterior ($n=156$ versus $n=512$).

A pesar de la importancia de la hipersensibilidad a AINE, no existen muchos trabajos que permitan establecer su incidencia y prevalencia en la población general, lo que es particularmente cierto en el caso de las RS. A pesar de ello, un porcentaje similar al nuestro se ha encontrado en un estudio reciente en el que se evaluaba la anafilaxia inducida por medicamentos, en el que se encontró que el 28% de los pacientes habían reaccionado a un único AINE de un grupo farmacológico mientras que se toleraban los de otros grupos (216). También recientemente, los resultados de la PEC obtenidos en otro trabajo permitió clasificar al 23% de los pacientes como SNIUAA (220). No obstante, en un estudio sobre hipersensibilidad a AINE realizado en población turca se observaron proporciones similares de RC y RS (48% versus 50.3%), con una mayor frecuencia, además, de las SNIUAA respecto a las NIUA (46.4% y 38%, respectivamente) (148). Ambos estudios coinciden, no obstante, en que dentro de las RS el porcentaje de las SNIDR fue considerablemente inferior al de las SNIUAA, aunque mayor en la población española (1.6% versus 10%, respectivamente). Una proporción muy similar a la anterior

(44.3%) se ha encontrado también para la SNIUAA en un estudio retrospectivo muy reciente (221).

6.1.1. ASPECTOS DEMOGRÁFICOS.

En esta Tesis Doctoral únicamente se han incluido pacientes mayores de 14 años, que es el límite de edad a partir del que son remitidos a la UGC de Alergología del HRUM. La edad media de nuestros pacientes fue similar a la publicada en otros estudios (150, 221).

La mayor parte de los estudios demuestran que las mujeres se ven más afectadas por las RHF que los hombres (148, 150, 221, 222). En nuestro caso las RS fueron más frecuentes en el sexo femenino en una relación 2:1, muy similar a la publicada por otros autores (150), sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre las SNIUAA y las SNIDR. Esto puede ser debido al mayor consumo de medicamentos en esta población (223). Así, dos estudios realizados en Alemania demuestran que el uso de analgésicos es mayor en las mujeres, ya sea o no por prescripción facultativa, especialmente el ibuprofeno y el paracetamol (114). A este hecho puede contribuir que algunas patologías crónicas sean también más frecuentes en mujeres, como es el caso en la población española de la artritis y la cefalea crónica (118), lo que puede dar lugar a un mayor consumo de AINE. No obstante, también pueden participar otros factores. Así, por ejemplo, es conocido que las hormonas sexuales son una fuente significativa de variabilidad en la respuesta al dolor y a la inflamación, que puede afectar de manera diferente a hombres y mujeres, y también que existen diferencias en el procesamiento de estímulos relacionados con el dolor y en el sistema opioide interno (224).

En lo que se refiere al número de episodios presentados por los pacientes antes de la realización del estudio alergológico, la información disponible a partir de otros estudios es muy limitada y, por lo general, el número de sujetos incluidos en esos estudios ha sido menor. No obstante, nuestros resultados son muy similares a los descritos previamente por nuestro grupo en las RS (146, 164, 165), sin apreciar diferencias significativas entre SNIUAA y SNIDR, ni diferencias relacionadas con el sexo o la edad. La media del número de episodios en nuestros pacientes con SNIUAA fue similar a la obtenida en un estudio portugués para el subgrupo de pacientes con anafilaxia a AINE (150). Resultados

similares se encontraron en otro estudio reciente realizado también en Portugal, aunque en él no se estratificó el número de episodios en función del tipo concreto de hipersensibilidad a AINE (RC o RS) (225).

6.1.2. FÁRMACOS IMPLICADOS.

Se ha descrito que prácticamente todos los grupos de AINE pueden inducir RHF, tanto mediadas por anticuerpos IgE específicos como por células T. En nuestro estudio, los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en el conjunto de RS analizados fueron las pirazolonas (concretamente el metamizol) y los derivados arilpropiónicos (fundamentalmente el ibuprofeno), seguidos a mucha más distancia por para-aminofenoles (paracetamol), arilacéticos (diclofenaco) y salicilatos (AAS), sin que se apreciaran diferencias significativas en función del sexo.

Al estratificar las RS se observó que el porcentaje de reacciones a pirazolonas fue significativamente mayor en las SNIUAA que en las SNIDR, donde fueron los arilpropiónicos los fármacos más frecuentemente implicados, aunque sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Estas diferencias también existieron cuando se realizó el análisis incluyendo el sexo: las pirazolonas seguían siendo la causa principal de las SNIUAA en mujeres y hombres, como lo fueron los arilpropiónicos en ambos grupos en las SNIDR. El metamizol era el principal fármaco implicado tanto en las SNIUAA como en las SNIDR, seguidos por el ibuprofeno y el paracetamol. Finalmente, mientras que la propifenazona únicamente aparecía como fármaco responsable en las SNIUAA, la frecuencia de episodios a naproxeno y dexkeprofeno fue significativamente más elevada en las SNIDR.

En el estudio realizado en nuestro servicio hace 10 años, también se observó que las pirazolonas y los arilpropiónicos eran los principales inductores de las RS, seguidos de los arilacéticos y del AAS (146). No obstante, en este estudio, en el que se ha considerado todo el histórico disponible, hemos detectado una disminución no significativa en las pirazolonas (44.61% *versus* 39.3%), y un aumento de los derivados arilpropiónicos (25.76% *versus* 37.31%). Se ha de considerar, como se ha señalado anteriormente, que el número de pacientes incluidos en esta Tesis Doctoral es considerablemente mayor y, en consecuencia, el número de episodios registrados (156

pacientes y 260 episodios *versus* 512 pacientes y 1070 episodios). Las pirazolonas fueron también el grupo más frecuentemente implicado en un estudio en el que se evaluaban pacientes con urticaria aguda tras la ingesta de un único AINE, de los que finalmente el 75% de ellos fueron considerados SNIUAA (226).

Nuestros resultados difieren en algunos aspectos con los obtenidos en otros estudios, fundamentalmente como consecuencia de diferencias en los patrones de consumo o de prescripción. Así, por ejemplo, en un estudio realizado en Dinamarca en la que se incluyó un número muy limitado de pacientes con PEC positiva y diagnóstico de SNIUAA (n=9) ninguno de los pacientes había tenido un episodio a pirazolonas, que no se prescriben en ese país, habiendo reaccionado la mayoría de ellos a diclofenaco (220), que es el segundo AINE más prescrito después del ibuprofeno (227). En un estudio muy reciente realizado en Eslovenia el diclofenaco fue el fármaco más frecuentemente implicado en las SNIUAA (52.4%) seguido de las pirazolonas (30.7%) y el paracetamol (6.1%), mientras el ibuprofeno solo se identificó como el fármaco responsable en un paciente (221). Los autores destacan la elevada frecuencia de reacciones a pirazolonas, a pesar de que en ese país se prescriben hasta 6 veces menos que el diclofenaco, por lo que atribuyen a este grupo de fármacos una mayor capacidad alérgica (221). Las pirazolonas son hasta ahora los únicos fármacos para los que se ha podido verificar la existencia de un mecanismo dependiente de IgE (163, 184). En línea con el trabajo esloveno, Picaud *et al.* ya habían identificado a través del sistema de vigilancia farmacológica francés 9 casos de anafilaxia por diclofenaco (228).

Nuestros resultados se acercan, aunque también con ciertas diferencias, a los publicados en Turquía, un país donde las pirazolonas tienen un elevado consumo. En el estudio de Demir *et al.* la mayor parte de las SNIUAA fueron atribuidas a los arilpropiónicos sin que existieran diferencias significativas respecto a las pirazolonas (35% y 30.5%, respectivamente). Dentro de las pirazolonas, la frecuencia de episodios a propifenazona fue ligeramente superior a la del metamizol. En el caso de las SNIDR, la mayoría de los episodios se produjeron a naproxeno (60%) y el porcentaje restante se repartió a partes iguales entre el AAS y la nimesulida (148).

Las RHF a fármacos, incluidos los AINE, son un reflejo de sus patrones de consumo. De acuerdo con la información disponible en la AEMPS, basada en los datos

de prescripción con cargo a recetas del Sistema Nacional de Salud, el uso de metamizol en España se ha duplicado en los últimos 10 años, siendo el aumento más acusado en los 5 últimos. Así, por ejemplo, en 2013 y 2017 se dispensaron en este ámbito 14,6 y 22,8 millones de envases de cápsulas respectivamente (https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni_muh_fv-15-2018-metamizol-agranulocitosis). De hecho, los datos procedentes de la Base de datos para Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) corroboran también un incremento de la prevalencia de uso de metamizol, con un mayor uso en pacientes de edad avanzada (<http://www.bifap.org>).

De acuerdo con el informe de utilización de AINE de la AEMPS durante el periodo 2000-2012 el consumo de estos fármacos en España ha pasado de una dosis diaria definida por mil habitantes y día (DHD) de 38.7 en el año 2000 a 49 DHD en el año 2012 lo que supone un incremento del 26,5%. En términos absolutos los derivados arilpropiónicos son los AINE más utilizados a lo largo de todo el periodo, representando el 65,1% del consumo de AINE en 2012 (Figura 70). De hecho, este grupo es el más consumido, con 13.1 DHD en 2000 y 31.9 DHD en 2012 (incremento del 143,7%). El principio activo más utilizado en términos absolutos fue el ibuprofeno, cuyo consumo aumentó de 6.2 DHD en 2000 a 26.5 DHD en 2009. Aunque a partir de ese año su consumo descendió hasta 21.5 DHD en 2012, representa el 43,9% del consumo total de AINE en 2012.

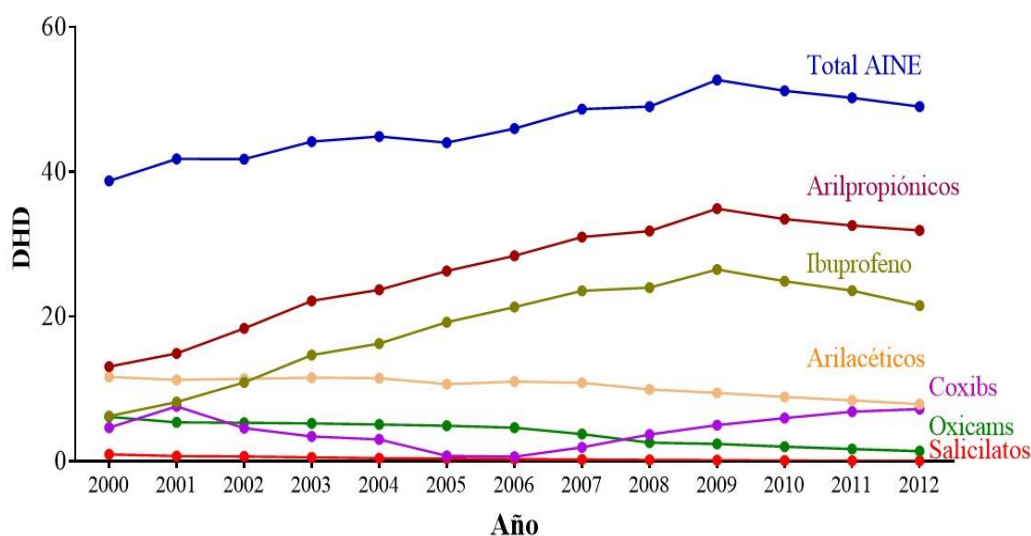


Figura 70. Utilización de AINE en España durante el periodo 2000-2012. No se ha incluido a las pirazolonas, de las que se había proporcionado información previamente.

El consumo de AINE en España ha pasado de 43.12 DHD en el año 2013 a 37.89 DHD en 2016, lo que supone un descenso del 12,13%, una disminución que ha afectado al consumo en todos los subgrupos. El de mayor consumo ha sido el de los derivados del ácido propiónico, pese a su disminución (28.57 de DHD en 2013 a 26.79 en 2016), aunque su representación dentro del grupo ha aumentado (66.28% del total de consumo de AINE en 2013 a 70.72% en 2016). El ibuprofeno ha continuado siendo el principio activo de mayor consumo (51.03% del subgrupo en 2016) a pesar de la disminución de su consumo en el periodo considerado (18.27 DHD en 2013 a 13.67 DHD en 2016). Es de destacar que el naproxeno, el segundo de mayor consumo, ha experimentado un aumento (6.12 DHD en 2013 a 8.56 en 2016), lo que supone un aumento del 39.87%, al igual que ha ocurrido con el dexketoprofeno (2.51 a 2.99 DHD).

En lo que se refiere al número de episodios en función de la edad, en general, los arilpropiónicos fueron los más frecuentemente implicados hasta el tramo de edad comprendido entre los 31-40 años, edad a partir de la que los más frecuentemente implicado fueron las pirazolonas. Aunque en menor medida, en el caso del paracetamol el comportamiento fue muy similar al de los arilpropiónicos. Estas variaciones en función de la edad de los pacientes pueden ser consecuencia a modificaciones en el patrón de prescripción/consumo de los AINE, debido a cambios en las indicaciones terapéuticas y a la contraindicación de algunos de ellos en pacientes con determinadas co-morbilidades debido al riesgo de interacciones farmacológicas y/o mayor riesgo de presentar RAF (36, 229). Así, por ejemplo, en un estudio en Italia en el que se analizó la información electrónica recogida durante el año 2001 y que procedía del servicio local de salud, con una población de más de 350000 habitantes, se obtuvo que el 32.3% de los individuos utilizaban AINE de forma habitual, un porcentaje que se incrementaba hasta el 48.9% en el rango de edad de 40-64 años y que alcanzaba el 65.5% en mayores de 64 años (214). Otro factor que puede influir en los patrones de consumo en pacientes de mayor edad es la prescripción inadecuada de AINE, que se ha estimado en torno al 10% de los usuarios habituales mayores de 65 años (230).

Los pacientes que han sido incluidos en esta Tesis Doctoral en el tramo <20 años tienen una edad mínima de 14 años y en muchas ocasiones en este grupo de edad la prescripción de AINE no se realiza de acuerdo con las indicaciones para los adultos. Durante la infancia y la adolescencia los fármacos de este tipo que se consumen en mayor

medida son el paracetamol y el ibuprofeno, y, conforme avanza la edad se inicia la prescripción de AINE que usualmente se utilizan en adultos, como las pirazonas, arilpropiónicos, oxicams y salicilatos (231, 232).

En nuestro estudio el ibuprofeno y el paracetamol fueron los fármacos más frecuentemente implicados en las RS en el primer tramo de edad. En un estudio realizado en población infantil en el que se evaluaba la hipersensibilidad a inhibidores de COX-1 únicamente en el 6% de los casos se pudo confirmar una RS a ibuprofeno, mientras que no se confirmó ninguna RS a paracetamol (168). En un estudio posterior que incluía niños con sospecha de hipersensibilidad a paracetamol ésta únicamente se pudo demostrar en un caso (233). En un estudio reciente en una población infantil en Turquía se encontró que el paracetamol y el ibuprofeno fueron los principales responsables de las RS, en una proporción muy similar (36.6% y 35.5%, respectivamente) (170), y más recientemente se ha descrito un caso con repetidos episodios de anafilaxia a paracetamol y tolerancia a ibuprofeno en un paciente de 15 años (234). En otro trabajo publicado por nuestro grupo en población infantil el ibuprofeno fue el principal responsable de las RS, dando lugar fundamentalmente a cuadros de urticaria acompañada o no de AE, y también se detectó un caso de AE por paracetamol (235). Más recientemente, en otro estudio en población infantil realizado en nuestro país, en el que finalmente únicamente se incluyeron 5 pacientes en el grupo de las RS, el ibuprofeno fue el responsable en dos de ellos (anafilaxia en uno y urticaria en otro) y el paracetamol en otro paciente (urticaria), registrándose además 2 pacientes con reacciones por metamizol (anafilaxia en un caso y urticaria generalizada en otro) (236).

Aunque en España la población de edad más avanzada es la que consume más AINE (213), un hecho corroborado en otras poblaciones (214), hasta el 36% de dicha población utiliza los analgésicos en menor medida y con una dosis menor a la prescrita (42). Esto podría explicar la baja proporción de RS que, en general, hemos detectado en los 2 últimos tramos de edad establecidos en estas Tesis Doctoral. Por otro lado, en un estudio muy reciente realizado en nuestro país, en el que se incluyeron pacientes de 12 provincias que fueron reclutados entre los años 2009 y 2012, se observó un menor consumo con la edad de AINE diferentes al AAS, fundamentalmente de derivados propiónicos (118). Como se ha indicado anteriormente, los datos de la BIFAP indican que el mayor consumo de metamizol se produce en la población de más edad, lo que puede

justificar, junto a lo anterior, que las RS a este fármaco sean las más frecuentes en los últimos tramos de edad de nuestro estudio, especialmente en los dos últimos.

Otro aspecto interesante se refiere a las diferencias observadas en nuestro estudio en los principales fármacos inductores de las RS en función del sexo. Así, el metamizol fue el más frecuentemente implicado en las SNIUAA en mujeres, mientras que el ibuprofeno lo fue en hombres. Las razones que expliquen estas diferencias deben ser complejas e ir más allá de que sean consecuencia de un consumo diferencial entre sexos. Aunque en estudio reciente en el que se asociaba el uso de AINE con la frecuencia de paradas cardíacas fuera del medio hospitalario se encontró que el consumo de ibuprofeno en hombres había sido sustancialmente mayor que en mujeres (237), en dos trabajos independientes se obtuvo que en la población general el consumo y la prescripción de ibuprofeno era mayor en mujeres (114, 238). El mayor número de episodios por AAS en hombres sí podría ser consecuencia de que su consumo predomina en ellos (118). Aún más compleja es de explicar la relevancia de la propifenazona como inductor de las SNIUAA en hombres.

Es cierto que el patrón de consumo influye en todas las variaciones que se han descrito en función de sexo y de la edad y que también lo haga el predominio del sexo femenino dentro del conjunto de pacientes con RS estudiados, debido a la prevalencia de dolencias y patologías específicas del sexo y a su aparición en determinadas etapas de la vida, aunque la presencia de dichas enfermedades no ha sido evaluada en nuestro estudio.

6.1.3. INTERVALO ENTRE LA PRIMERA REACCIÓN Y LA PRIMERA EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES.

En nuestro trabajo el intervalo transcurrido desde la primera reacción recogida en la HC y la primera evaluación alergológica fue amplio (43.17 ± 77.31 meses), sin que existieran diferencias significativas entre las SNIUAA y las SNIDR. En nuestro caso existen una serie de factores que pueden influir sobre este parámetro, como que un porcentaje considerable de los pacientes presentó más de un episodio y alguno de ellos no estaba indicado adecuadamente, a la frecuente infra-notificación por parte de los pacientes a sus médicos de familia o, directamente, porque dicha información no había sido recogida. Por otro lado, en la bibliografía disponible sobre la hipersensibilidad a

AINE esta información no aparece. En cualquier caso, nuestro intervalo es prácticamente el mismo que el publicado por unos autores franceses que evaluaban el sistema de clasificación de la hipersensibilidad a AINE (239).

Es difícil definir a qué son debidas las diferencias encontradas en dicho intervalo en función del grupo farmacológico implicado (mayor en salicilatos, oxicams y arilacéticos), aunque podría relacionarse con que su necesidad terapéutica pudiera agilizar o enlentecer la referencia de los pacientes con sospecha de RHF a la UGC de Alergología para su estudio.

6.1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Con respecto a las manifestaciones clínicas en las RHF a AINE, incluidas las RS, las que implican afectación cutánea son las más frecuentes, siendo la urticaria la entidad clínica más frecuente tanto en las RC como en las RS (146, 152, 218, 219). En este estudio los síntomas exclusivamente cutáneos y/o subcutáneos fueron también los más frecuentes en el conjunto de RS, y, al estratificar las diferentes entidades clínicas se obtuvo que la más frecuente fue la anafilaxia (30.3%), seguida de la urticaria y AE aislados (27.8% y 20.3%, respectivamente) y la urticaria/AE (11.8%). En el estudio previo realizado en nuestra UGC se establecieron una frecuencia mayor para la anafilaxia y menor para la urticaria y/o AE en el conjunto de RS estudiadas (146). No obstante, y como se ha comentado anteriormente, dicho estudio incluyó un número significativamente menor de pacientes. Anteriormente otros autores habían presentado una frecuencia aún más elevada para la anafilaxia en población española (80%) (167) y posteriormente en un estudio australiano (87%) (152), aunque en este último el número de pacientes fue muy limitado. Con independencia de esta variabilidad, lo que se pone de manifiesto es que se trata de una entidad clínica muy frecuente en la hipersensibilidad a AINE, y que lo es también cuando se compara con el porcentaje inducido por otros fármacos (150).

Las entidades clínicas más frecuentes en las SNIDR fueron, en este orden, el EFM y el EMP, seguidos a distancia por la urticaria. Este hecho contrasta con lo descrito en la literatura, donde el EMP destaca como la entidad clínica más frecuente en este tipo de reacciones, aunque sin que se precise su prevalencia aproximada (157, 158, 218). No obstante, los AINE son considerados una de las causas principales de dicha entidad (157,

240-242), aunque el porcentaje varía en dos estudios retrospectivos desde el 51.2% (242) al 90.4% (243). En un estudio francés en el que se incluían pacientes con SNIDR, la PEC permitió establecer el diagnóstico de EFM en cuatro pacientes, mientras que no se detectó ninguno con EMP (239). Como sucede con el EMP, tampoco se conoce su frecuencia en el seno de las SNIDR (142, 181).

En lo que se refiere a los grupos farmacológicos responsables de las diferentes entidades clínicas, en nuestro trabajo las pirazonas fueron los más frecuentemente implicados en la anafilaxia, seguidos a gran distancia por los derivados arilpropiónicos. En un estudio observacional realizado en Brasil en el que se evaluaron las RAF se concluyó que el 17.1% de las inducidas por AINE eran SNIUAA, con el AAS y al metamizol como los principales responsables (149). Existe bibliografía que destaca la importancia de los AINE en las anafilaxias inducidas por fármacos, pero sin diferenciar entre RC y RS, si se exceptúa el trabajo anterior. Teniendo este hecho en consideración, en un estudio transversal en el que participaron 22 servicios de alergia de 11 países sudamericanos se determinó no sólo que los AINE eran los determinantes principales de las reacciones anafilácticas sino que dentro de este grupo lo fueron el metamizol y a gran distancia los arilpropiónicos, lo que concuerda con los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral (216). En un trabajo realizado en Portugal el metamizol se situó en cuarta posición, a mucha distancia de AAS, diclofenaco e ibuprofeno (150), aunque en otro estudio muy reciente en ese país el metamizol fue el responsable del 26% de las anafilaxias por AINE, ocupando la segunda posición tras el AAS (130). En Eslovenia la mayor parte de las anafilaxias en las RS son debidas al diclofenaco (66.7%), mientras que las pirazonas se sitúan en segundo lugar (23.1%) (221).

En nuestro trabajo hemos diferenciado entre la urticaria y el AE aislados y el conjunto urticaria/AE, algo que no es lo habitual en la mayoría de los estudios. En esta Tesis Doctoral los arilpropiónicos fueron los principales responsables de la urticaria y el AE aislados, seguidos de las pirazonas, mientras que en el caso de la urticaria/AE este orden se invirtió. El metamizol fue el responsable de todos los pacientes con RS incluidos en el estudio de Quiralte *et al.*, que tenían una historia de urticaria por dicho fármaco y que desarrollaron una reacción anafiláctica durante la PEC (167). En el trabajo de Asero las pirazonas fueron la primera causa de urticaria aguda en las RS, mientras que los arilpropiónicos ocuparon la tercera posición, aunque no se indicó si la urticaria se

acompañaba o no de AE (226). Al igual que ocurría con las anafilaxias en el estudio esloveno, el diclofenaco es el principal agente causal de la urticaria/AE (47%), seguido por el metamizol (33%) y a mucha distancia por el conjunto de arilpropiónicos (9.8%; fundamentalmente naproxeno y ketoprofeno) (221). Como se ha indicado anteriormente, el diclofenaco es un fármaco de gran consumo en ese país.

Un hecho a destacar en nuestro estudio es que tras la toma del fármaco algunos pacientes habían presentado asma (5 episodios por pirazolonas, 4 por arilpropiónicos, 3 por AAS y 2 por paracetamol). En el estudio previo de Doña *et al.* se habían identificado uno de estos episodios por paracetamol y otro por ibuprofeno (146). Poco después se describió también un caso de broncoespasmo inducido por paracetamol (244). En un estudio posterior realizado en colaboración con el Servicio de Alergia del Hospital Infanta Leonor de Madrid, nuestro grupo identificó un grupo de 10 pacientes con SNIUAA que habían desarrollado cuadros de rinitis y/o asma tras la toma de AINE (fundamentalmente por paracetamol e ibuprofeno) y que fueron diagnosticados por PEC (161). No obstante, aunque la prevalencia de este fenotipo necesita ser establecida, no parece que sea muy alta.

6.1.5. PERIODO DE LATENCIA: INTERVALO ENTRE LA ADMINISTRACIÓN FÁRMACO Y LA REACCIÓN.

Al evaluar el periodo transcurrido entre la toma del AINE y la aparición de los síntomas la mayoría de episodios en la SNIUAA (63.6%) se produjeron antes de los 30 minutos, existiendo además un porcentaje considerable de pacientes en el que los síntomas se produjeron a partir de la primera hora y hasta un máximo de 6 horas (20%). En la SNIDR el intervalo más frecuente fue el que comprendía 12-24 horas (29.1%). Las SNIUAA son, por definición, de inicio inmediato, estableciéndose una temporalidad que va desde segundos hasta 60 minutos tras la administración del AINE, mientras que las SNIDR son de inicio no inmediato, con una aparición más tardía de los síntomas, lo que puede reflejar el mecanismo patogénico subyacente (132).

En 1966 Levine propuso una clasificación clínica para las RHF a BL basada en la temporalidad desde su administración a la aparición de síntomas que diferenciaba entre reacciones inmediatas (aparecen en la primera hora), aceleradas (aparecen a las 2-48

horas) y no inmediatas (habitualmente aparecen a las 48 horas) (245). En esta clasificación clínica, que se extendió posteriormente a otros fármacos, se relacionaba, además, la latencia con los posibles mecanismos inmunológicos responsables. Así las reacciones inmediatas estarían mediadas por un mecanismo mediado por anticuerpos IgE específicos, y las tardías por un mecanismo dependiente de linfocitos T, mientras que las aceleradas se presentaban como un solapamiento de ambos mecanismos. No obstante, en la actualidad se tiende a incluir a las reacciones aceleradas dentro del primer grupo (132, 203, 204).

El intervalo de tiempo entre la administración del fármaco y la aparición de los síntomas clínicos es otra variable que no se recoge en la mayoría de estudios sobre hipersensibilidad a AINE, como también sucede con otras variables que hemos recogido en esta Tesis Doctoral, lo que hace difícil establecer diferencias o similitudes con otros estudios y/o poblaciones, que nos permitan una mejor definición de los fenotipos y de los mecanismos subyacentes. No obstante, nuestros resultados coinciden en gran medida con los obtenidos en un estudio previo realizado en colaboración con otro grupo, en el que el 83.2% de las SNIUAA se produjeron en los primeros 30 minutos y el 13.12% de pacientes desarrollaron los síntomas en un intervalo de 2-8 horas, mientras que todas las SNIDR tuvieron lugar a partir de las 24 horas (164). No obstante, se ha de señalar que dicho trabajo se centró específicamente en las reacciones a metamizol, lo que podría explicar las desviaciones de los porcentajes indicados. En otro estudio de nuestro grupo, que analizaba las SNIUAA a arilpropiónicos, el 66.7% de las reacciones se produjeron en los primeros 30 minutos y el resto tuvieron lugar en el intervalo comprendido entre los 30 y 60 minutos (165).

6.1.6. EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL NÚMERO DE PACIENTES CON RS.

De acuerdo con nuestros resultados el número de pacientes diagnosticados de RS en nuestra UGC se ha incrementado progresivamente en las últimas décadas, particularmente en mujeres. A los resultados descritos en el estudio previo de Doña *et al.* sobre la participación de los diferentes grupos farmacológicos implicados en las RS (67) esta Tesis Doctoral añade cómo han evolucionado las RS una década después.

A pesar de que el consumo de AINE se ha estabilizado en los últimos años, su uso durante las últimas décadas se ha incrementado de forma notable en nuestro país. Este incremento también se ha producido en otros países, no necesariamente de nuestro entorno, aunque las variaciones en las tasas de consumo son dependientes de una serie de factores, que incluyen aspectos como la comercialización, las políticas gubernamentales, la accesibilidad, el patrón específico de patologías y la pirámide de edad de cada población (246).

En esta Tesis Doctoral se ha detectado un aumento del número de RS a pirazolonas y a arilpropiónicos, fundamentalmente durante las dos últimas décadas, lo que puede justificarse en el consumo de estos fármacos. Como se ha indicado anteriormente, el consumo de pirazolonas se ha duplicado en los últimos años y los arilpropiónicos, sobre todo el ibuprofeno, se encuentran entre los de mayor consumo, a lo que se ha de añadir que este último es accesible sin prescripción facultativa. Lamentablemente, no se dispone de datos sobre la evolución en el número de RS con el tiempo en otros servicios de alergia o en otros países que nos permitan establecer comparaciones.

6.2. CO-MORBILIDADES.

Las patologías asociadas a las RS que han sido evaluadas en esta Tesis Doctoral son las que comúnmente se exploran en los servicios de alergia, que incluyen a la rinitis y el asma, la alergia alimentaria, la hipersensibilidad a otros fármacos y la atopia. A pesar de que el número de pacientes incluidos en ella es considerablemente mayor que los considerados en el trabajo de Doña *et al.* las variaciones son mínimas en lo que se refiere a la frecuencia de rinitis (20.5% *versus* 20.27%), asma (10% *versus* 8.1%), alergia a alimentos (3.1% *versus* 2.7%), y atopia (50.3% *versus* 41.9%) (146). Se ha de destacar que en este trabajo el estado atópico, establecido de acuerdo a un resultado positivo en la PCI a al menos un alérgeno inhalante, únicamente se determinó en aproximadamente un tercio de los pacientes, y se disponía de una cifra aún menor para el caso de los alérgenos alimentarios. En nuestra población, la adquisición de tolerancia a AINE en el tiempo en pacientes con NIUA se ha asociado con el estado atópico, concretamente con la sensibilización a ácaros, aunque se desconocen por el momento los mecanismos que subyacen en esta asociación (204). La existencia de alergia a otros fármacos, no evaluada

en el trabajo anterior, fue de 3.1%, siendo los BL los más frecuentes. De forma global, el 25.56% de los pacientes presentaron antecedente de al menos otra de estas patologías.

Como ya se ha indicado para otras variables, es difícil establecer comparaciones entre nuestros resultados con la información disponible en la bibliografía, debido a que la evaluación del estado atópico bien no se realiza o se hace de forma global, sin diferenciar entre los fármacos responsables o, si se trata de los AINE, sin diferenciar entre las RC y las RS. Por otra parte, la mayoría de los estudios publicados sobre hipersensibilidad a AINE se centran en las RC, cuya asociación con la atopia, en particular con la NIUA, es conocida (247, 248).

En uno de los primeros estudios en los que se evaluó el estado atópico en la hipersensibilidad a AINE, que incluía pacientes con NERD y SNIUAA por pirazonas, se obtuvo que el 21.8% de los pacientes con NERD y el 21.4% de los SNIUAA tenían síntomas clínicos de atopia, el 46.6% y el 52.2%, respectivamente, tuvieron una PCI positiva a los inhalantes prevalentes (ácaros, hongos, pólenes y epitelios), y en el 23.1% y 26.2%, respectivamente, se detectaron anticuerpos IgE específicos frente a estos alérgenos (249). En dicho estudio no existió diferencias significativas entre ambos grupos, aunque sí respecto a controles sin hipersensibilidad a AINE, por lo que los autores concluyeron que existía una relación funcional entre la atopia y estas entidades (249). Un porcentaje mayor de atópicos (67.8%) se encontró en un estudio posterior, realizado también en Polonia, en pacientes con SNIUAA por pirazonas (186). En un estudio en el que participó nuestro grupo sobre hipersensibilidad a metamizol, el 41.6% de los pacientes con SNIUAA eran atópicos, el 25.54% tenían rinitis y un porcentaje inferior (7.29%) asma, mientras que la alergia alimentaria y la urticaria crónica estuvieron presentes en menor proporción (164). Aunque la información disponible en nuestro país es escasa, en uno de los primeros estudios realizados se obtuvo que el 21.3% de los pacientes con RS eran atópicos (167). En el trabajo de Doña *et al.* tampoco se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con RC y RS, lo que se atribuyó al reducido número de pacientes con RS incluidos para los que se disponía de esta información (146). En este sentido, en un estudio reciente en el que se estableció que el 31.2% de los pacientes con hipersensibilidad a AINE eran atópicos y el 14.2% tenían una HC de alergia a BL, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con NIUA y SNIUAA (148). No obstante, Asero obtuvo en una población italiana que el

60% de los pacientes con SNIUAA eran atópicos (fundamentalmente por gramíneas y en una proporción considerablemente menor a ácaros) frente al 19% de los NIUA. La mayor parte de la serie de 10 pacientes con RS y cuadros respiratorios que publicamos recientemente (60%) eran atópicos.

En un trabajo realizado en Australia, con un número muy limitado de pacientes con SNIUAA (n=23), se obtuvo que el 13% de ellos eran atópicos y que el 39% tenían una historia de alergia a BL, mientras que la urticaria crónica estuvo presente únicamente en el 4.5% de ellos (152).

Una alta proporción de los pacientes con anafilaxia por fármacos (47.5%) son atópicos de acuerdo con la información disponible de la Sociedad Portuguesa de Alergología e Inmunología Clínica, aunque dicha información no se estratificó en función del tipo específico de fármaco responsable (150). Esa misma dificultad aparece en un estudio muy reciente realizado también en Portugal en el que se estableció que la atopia estaba presente en el 69% de los pacientes con anafilaxia por medicamentos y el asma en el 25% de ellos, y, aunque se indica que en el 54% de los pacientes la anafilaxia había sido inducida por AINE, no se proporcionan datos específicos para estos fármacos (130). Rebelo-Gomes *et al.*, también de Portugal, encontraron que el 29% de los pacientes con hipersensibilidad a AINE, de los que el 33% eran SNIUAA, eran atópicos y el 31% tenían hipersensibilidad a otros fármacos (225). Aunque se especificó que no existían diferencias entre las RC y las RS, tampoco se proporciona información detallada sobre este particular (225). También en el contexto de la anafilaxia inducida por fármacos, otros autores establecieron que el 60.7% de los pacientes eran atópicos y el asma era una co-morbilidad asociada en el 27.3% de ellos, pero tampoco se realizó ningún tipo de estratificación (149).

En un análisis sobre la hipersensibilidad a paracetamol se estableció que el 25% de los pacientes eran atópicos, sin que existieran diferencias respecto a sujetos no alérgicos, pero no se incluyó información que permitiera dilucidar el mecanismo participante (250). Algo similar ocurre con un estudio muy reciente sobre la hipersensibilidad a ibuprofeno, en el que el 22% de los pacientes eran atópicos pero no se diferenció entre RC y RS (166). Finalmente, mientras que en un estudio italiano de pacientes con hipersensibilidad a AINE la atopia no se consideró un factor de riesgo ni

en las NIUAA ni en las SNIUAA (251), en otro posterior realizado en Francia todos los pacientes incluidos con SNIUAA eran atópicos (239).

6.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.

6.3.1. LA HC.

El diagnóstico de las RS a AINE es complejo en los pacientes con hipersensibilidad a AINE, aunque una vez descartadas las RC mediante la PEC con AAS y/u otro inhibidor potente de COX-1, la HC es una herramienta diagnóstica apropiada. En nuestro trabajo la HC fue el método diagnóstico empleado en un porcentaje considerable de casos (58%), aunque existieron diferencias entre la SNIUAA y la SNIDR (60.7% *versus* 35.3%). El valor de la HC ha sido descrito en documentos y guías de diagnóstico, así como las variables que deben recogerse para disponer de un fenotipado adecuado de estas reacciones (132, 158, 182).

En nuestro estudio la anafilaxia fue la más frecuentemente diagnosticada por HC (33.9%), dado que se trata de una entidad clínica muy grave en la que la realización de PC (en el caso de las pirazolonas) o, especialmente, la PEC no están exentas de riesgo (148, 252), sobre todo en pacientes de riesgo (253). La urticaria y el AE fueron las otras dos entidades clínicas de las SNIUAA diagnosticadas en mayor proporción por HC. En el caso de las SNIDR, las entidades más frecuentemente diagnosticadas por este método fueron el EMP y el EFM, seguidos por la urticaria.

El valor de la HC ha sido descrito en varios documentos y guías de diagnóstico de las RHF a AINE (132, 158, 182, 254). Además de la sintomatología, otras variables clave que han de considerarse son el intervalo transcurrido desde la administración del fármaco y la aparición de la sintomatología y el número de episodios. Todos los pacientes que fueron diagnosticados por HC en nuestro estudio (tanto SNIUAA como SNIDR) presentaron un mínimo de 2 episodios, lo que incluye a los pacientes con anafilaxia. Este punto de corte se ha establecido de acuerdo con trabajos previos de nuestro grupo sobre las RS (65, 146), y, además, descartando que estos pacientes tuvieran RC ya que en todos ellos la PEC con AAS ofreció un resultado negativo. Se ha de considerar, además, que la

utilidad de las PC es muy limitada y que no se dispone de pruebas diagnósticas *in vitro* validadas. En un estudio reciente el 72% de los pacientes que fueron diagnosticados mediante HC de SNIUAA, tuvieron una PEC positiva con el fármaco inductor, lo que nos da una idea de su utilidad diagnóstica (148).

6.3.2. DIAGNÓSTICO MEDIANTE PC.

Únicamente se realizaron PC de tipo PCI y PID en las SNIUAA en las que el metamizol era el fármaco responsable, y en las SNIDR se realizaron PID con lectura tardía también cuando este fármaco era el responsable o pruebas tipo PEP con los distintos AINE implicados (132, 183).

En las SNIUAA el 28.39% de los pacientes a los que se realizó la prueba cutánea mostraron un resultado positivo en la PCI, un porcentaje que fue del 39.35% en la PID. En ambos casos la entidad clínica más frecuente fue la anafilaxia y la mayoría de los pacientes habían presentado un único episodio. En el estudio de Kowalski *et al.* de 1999, que se centraba en las reacciones a pirazolonas, ninguno de los pacientes incluidos tuvo un resultado positivo en la PCI mientras que en aproximadamente la mitad de ellos (12/25) la PEP fue positiva (186). Nuestro grupo publicó previamente que en las SNIUAA la PCI fue positiva en el 27.3% de los pacientes y la PID en el 54.2% (146), aproximándose este último dato a lo publicado por los autores anteriores. En otro estudio de nuestro grupo la PCI fue positiva en el 28.03 de los pacientes, mientras que la PID lo fue en el 47.36% (164).

En las SNIDR las PC fueron positivas en el 68.57% de los pacientes, donde se incluyen dos de los cuatro pacientes en los que el metamizol fue el fármaco responsable y se realizó la PID (los dos con EMP), y 22 de los 31 pacientes en los que fue otro el implicado y en los que se realizó la PEP (70.97%). En este segundo grupo las entidades clínicas más frecuentes fueron el EMP y el EFM (36.4% y 31.8%, respectivamente). En la literatura se ha descrito su utilidad en este tipo de reacciones, sobre todo en casos de EFM (173, 174, 243, 255). No obstante, en nuestro país la información disponible es escasa, aunque existen datos que indican que la PID y la PEP permiten el diagnóstico en el 60% de los pacientes con reacciones a metamizol (164).

6.3.3. DIAGNÓSTICO MEDIANTE PEC.

La PEC, que es la prueba que supone un mayor riesgo para el paciente, representa el *gold standard* en el diagnóstico de las RHF (226, 252), sobre todo si los pacientes han presentado un único episodio. En el estudio realizado por Nissen *et al.* se realizaron las PEC con los AINE implicados en pacientes con SNIUAA, obteniendo un resultado positivo únicamente en el 14% de ellos, a pesar de que la HC parecía sólida (220), y algo similar había sido observado previamente por Viola *et al.* (251).

En nuestro estudio más de la mitad de los pacientes a los que se realizó la PEC habían presentado un único episodio, y fueron muy pocos los casos con una clínica grave. Esta prueba permitió el diagnóstico del 14.6% de los pacientes y se realizó para un total de 13 fármacos diferentes. En las SNIUAA se realizó en un número mayor de pacientes con reacciones a ibuprofeno y paracetamol que con metamizol, lo que no es extraño si se considera que ambos fármacos, sobre todo el ibuprofeno, se encuentran entre los más frecuentemente implicados y porque con ellos otros métodos carecen de validez diagnóstica (132, 144, 183). En el trabajo de Doña *et al.* la PEC fue positiva en pacientes con SNIUAA fundamentalmente por metamizol (3/4), a paracetamol (8/12) y en menor medida a ibuprofeno (10/47) (146). Otro trabajo de nuestro grupo, que se centró en las reacciones a metamizol, permitió identificar como SNIUAA al 12% de los pacientes mediante la PEC (164). En población española se había publicado previamente que la PEC había permitido el diagnóstico del 32.6% de los pacientes con SNIUAA (167). El estudio de Chaudhry *et al.* obtuvo un resultado muy similar al anterior, ya que la PEC permitió diagnosticar como SNIUAA al 34% de los pacientes incluidos, y el mismo porcentaje fue clasificado como RC (152), aunque los fármacos utilizados se indican de una forma muy general. No obstante, en otro trabajo realizado ese mismo año sólo el 18% de los pacientes pudo ser clasificado como SNIUAA (239). En un estudio muy reciente en el que la SNIUAA fue el fenotipo más frecuente, la PEC permitió el diagnóstico de pacientes con reacciones fundamentalmente a paracetamol (35.1%), a arilpropiónicos (21.6%) y a pirazolonas (18.9%) (221).

Finalmente, a pesar del limitado número de pacientes con PEC a AAS a dosis de 1 gr, en nuestro estudio confirmamos que la DTA de 500 mg es suficiente para el diagnóstico diferencial de la hipersensibilidad a AINE, sobre todo en el caso de cuadros

poco frecuentes como las SNIUAA producidas por más de un grupo farmacológico de AINE o el AE aislado inducido por un solo grupo de AINE (147, 170). Estas reacciones pueden ser confundidas con reacciones de tipo no inmunológico, es decir de tipo RC, provocando la evitación innecesaria de todos los AINE.

6.4. ESTUDIO DE MARCADORES DE ACTIVACIÓN EN EL TAB EN LAS SNIUAA.

Uno de los objetivos que nos planteamos en esta Tesis Doctoral fue realizar un estudio sobre la utilidad de los dos marcadores de activación del basófilo más utilizados en el TAB (CD63 y CD203c), que no se había realizado hasta ahora en las RS a AINE. La diferencia fundamental entre ambos marcadores es que el primero es un indicador de la degranulación del basófilo, mientras que el aumento en la expresión del segundo puede producirse ante estímulos que no conduzcan a dicha degranulación (256). Por otro lado, se ha de tener en cuenta que la realización del TAB requiere, además de personal cualificado, de equipamiento específico que no es habitual en los servicios de alergología, por lo que la bibliografía disponible es muy limitada, sobre todo en el caso de los fármacos y, especialmente, de los AINE.

En el caso de las RC el uso del TAB no es adecuado debido a que en este tipo de reacciones no participan mecanismos dependientes de IgE (257). Sin embargo, sí puede ser de utilidad como una herramienta adicional en el diagnóstico de las SNIUAA por metamizol, donde las PEC suponen un riesgo para el paciente, ya que sí se han podido caracterizar anticuerpos IgE específicos para este fármaco (163). En un estudio realizado por nuestro grupo el 54.9% de los pacientes con un diagnóstico definitivo de SNIUAA a metamizol tuvo un resultado positivo en el TAB, especialmente aquellos pacientes con PC positiva, y la especificidad fue del 85.7% (184). En otro estudio previo la sensibilidad del TAB fue menor (42.3%) pero la especificidad fue del 100% (196), lo que podría ser debido al mayor tiempo transcurrido en la realización de la prueba o al hecho de que la proporción de pacientes con anafilaxia fue considerablemente menor.

Además de la entidad clínica y del intervalo transcurrido hasta la realización de la prueba, se ha de considerar también que no todos los pacientes reaccionan ante el fármaco completo sino a sus metabolitos, lo que puede dar lugar a falsos negativos (184). En otro

trabajo realizado por nuestro grupo se realizó el TAB en pacientes con RS a metamizol utilizando para ello, además del fármaco completo, cuatro de sus metabolitos identificados (4-metilamino-antipirina, 4-amino-antipirina, 4-acetilamino-antipirina y 4-formilamino antipirina) (187). De los 10 pacientes incluidos en ese estudio, en 6 el TAB fue positivo a metamizol, 8 a la 4-metilamino-antipirina, 3 a la 4-amino-antipirina, 2 a la 4-acetilamino-antipirina y 1 a la 4-formilamino-antipirina. Así pues, considerando el fármaco parental y sus metabolitos, encontramos que el 37.5% de los casos fueron positivos a metamizol y el 50% a la 4-metilamino-antipirina, con valores inferiores para los otros tres. De esta manera, el porcentaje de casos positivos se incrementó hasta el 62.5% cuando se consideraron el metamizol y/o cualquiera de sus cuatro metabolitos, con una especificidad de 86.7% (187).

En esta Tesis Doctoral hemos utilizado el fármaco completo porque nuestro objetivo era realizar un ensayo preliminar para evaluar la utilidad de los dos marcadores de activación considerados. Entre ambos marcadores encontramos una correlación positiva que era estadísticamente significativa. Por otro lado, para el conjunto de pacientes la especificidad fue del 87.5% para ambos marcadores y la sensibilidad fue algo menor para el CD63 que para el CD203c (61.9% *versus* 80.95, respectivamente), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Cuando se estratificaron los pacientes en función del cuadro clínico presentado, la correlación positiva entre ambos marcadores fue significativa para la anafilaxia, pero sin alcanzar un nivel de significación estadística en el caso de la urticaria, probablemente debido al limitado número de pacientes incluidos con esta clínica. Finalmente, cuando analizamos la sensibilidad observamos que con el marcador CD63 era muy similar en ambas entidades clínicas (64% en la anafilaxia y 60% en la urticaria), pero aumentaba en ambas entidades cuando se empleaba el CD203c (79% en la anafilaxia y 100% en la urticaria), aunque este aumento no mostró significación estadística, lo que puede ser debido, como se comentó anteriormente al bajo número de urticarias incluidas.

Estos resultados preliminares sostienen que el TAB es una herramienta adecuada para dar soporte al diagnóstico de las SNIUAA por metamizol, y que el marcador CD203c puede ser una alternativa adecuada al CD63, aunque se requieren más estudios, en los que se incluya no sólo un mayor número de pacientes representativos de las entidades clínicas más frecuentes, sino que consideren también los metabolitos principales del metamizol.



7. CONCLUSIONES.



1. Las pirazolonas (específicamente el metamizol) y los arilpropiónicos (en concreto el ibuprofeno) fueron los AINE más frecuentemente implicados en las RS, seguidos a gran distancia por los para-aminofenoles, los derivados arilacéticos y los salicilatos.

2. En las SNIUAA las pirazolonas indujeron episodios en mayor proporción que los arilpropiónicos, mientras que la proporción inversa se dio en las SNIDR.

3. Al considerar los fármacos de forma individual se observó que el metamizol fue el principal inductor de RS en las mujeres y que el porcentaje de episodios inducidos se fue incrementando con la edad, mientras que el ibuprofeno fue el principal inductor en los hombres y el porcentaje de episodios tendió a disminuir con la edad.

4. La anafilaxia fue la entidad clínica más frecuente en el conjunto de RS y en las SNIUAA en particular, seguida en frecuencia por la urticaria y/o AE. En las SNIDR las entidades clínicas más frecuentes fueron el EFM y el EMP.

5. Aproximadamente la cuarta parte de los pacientes con RS presentaron otras comorbilidades de tipo alérgico, fundamentalmente rinitis, y en la mitad de los pacientes en los que se evaluó la atopia presentaron un resultado positivo en la PCI, principalmente a ácaros del polvo doméstico.

6. En las SNIUAA por pirazolonas la principal herramienta diagnóstica fueron las PC y en las inducidas por fármacos no pirazolonas fue la HC. En las SNIDR las PC también fueron la principal herramienta diagnóstica.

7. La utilidad diagnóstica de la PEC con el AINE implicado fue muy similar en la SNIUAA y la SNIDR.

8. El TAB puede ser una herramienta adicional adecuada en el diagnóstico de los pacientes con SNIUAA a metamizol, especialmente utilizando el marcador de activación de basófilos CD203c.



8. ANEXOS.



8. 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE PEC A MEDICAMENTOS DE LA UGC DE ALERGOLOGÍA DEL HRUM.

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

CENTRO SANITARIO HOSPITAL REGIONAL CARLOS HAYA	SERVICIO DE ALERGOLOGÍA
1	DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) LAS PRUEBAS DE EXPOSICIÓN CONTROLADA A MEDICAMENTOS
<p>Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.</p> <p>Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.</p> <p>Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.</p> <p>(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.</p>	
<p>1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:</p> <p>EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:</p> <p>El estudio de alergia a medicamentos consiste en la realización de pruebas cutáneas y/o de exposición, además de los estudios de laboratorio que precise. La prueba de exposición consiste en la administración de cantidades progresivamente crecientes del fármaco, para ver si no se producen los síntomas que el paciente atribuye a la administración del mismo.</p> <p>Sirve para saber si es usted alérgico a ese medicamento.</p>	
<p>CÓMO SE REALIZA:</p> <p>En algunos casos es necesario realizar antes una prueba en la piel y análisis de sangre. Si la prueba de piel es normal, se le da una pequeña cantidad del medicamento que se va aumentando cada cierto tiempo hasta llegar a las dosis que normalmente usted recibirá cuando el medicamento lo tome habitualmente.</p> <p>En ocasiones, es necesario que ni usted ni el personal médico sepa si se le va a dar el medicamento o una sustancia que no provoca ningún efecto (placebo), para evitar que se presenten síntomas por sugestión.</p> <p>Las pruebas se realizarán con el equipo técnico y personal sanitario especializado en las mismas estando protegido continuamente con la asistencia médica y sanitaria adecuada y con los tratamientos que precise.</p> <p>Normalmente la prueba dura varias horas.</p>	
<p>QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:</p> <p>Es una técnica poco molesta. Tendrá los efectos propios del medicamento que se está probando y se le ha explicado verbalmente.</p>	
<p>EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:</p> <p>Sabrás si tiene alergia al medicamento que se ha probado.</p>	
<p>OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:</p> <p>Depende de cada caso particular: puede continuar con los medicamentos que estaba tomando y tolerando hasta ahora y evitar los dudosos o los sospechosos de alergia.</p>	



**CENTRO SANITARIO
HOSPITAL REGIONAL CARLOS HAYA**

**SERVICIO DE
ALERGOLOGÍA**

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

- **LOS MÁS FRECUENTES:**

En general son problemas leves.

- o Molestias locales en el lugar de punción (escozor o picor). Desaparecen en pocas horas.
- Mareo. Suele darse en algunas personas en ciertas situaciones (análisis, visión de sangre, dolor, etc.). Produce sensación de calor, sudor y desvanecimiento. Debe avisarnos si nota estos síntomas. No es grave y desaparece con medicación. No es una reacción alérgica.
- o Erupciones en la piel. Con alguna frecuencia aparecen picores con enrojecimiento de la piel o ronchas que desaparecen al suspender momentáneamente la prueba y administrarle medicación para ello.

- **LOS MÁS GRAVES:**

- o Respiratorias. Afonía, pitos en el pecho y sensación de asfixia. Se suspenderá la prueba y le administraremos un tratamiento.
- o Digestivas. Dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea. Se suspenderá la prueba y le administraremos un tratamiento.
- o Muy rara vez. Puede producirse mareo, bajada de tensión, convulsiones e incluso parada cardio-respiratoria. En este caso se tomarán medidas de reanimación. Es grave pero generalmente reversible, aunque de forma excepcional puede provocar la muerte.

- **LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:**

SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

Debe comunicarnos si ha tomado o está tomando alguna medicación, especialmente medicamentos betabloqueantes, o si existe posibilidad de embarazo. Si padece en la actualidad alguna otra enfermedad que no nos haya dicho, si toma usted anticoagulantes, padece arritmias cardíacas o si ha tenido un infarto de miocardio reciente.

OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.
- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.
- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

CENTRO SANITARIO HOSPITAL REGIONAL CARLOS HAYA	SERVICIO DE ALERGOLOGÍA
---	------------------------------------

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN	
Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.	
En _____ a _____ de _____ de _____	
EL/LA PACIENTE (paciente)	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)
Fdo.:	Fdo.:

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO	
Yo, D/Dña _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.	
En _____ a _____ de _____ de _____	
EL/LA PACIENTE (paciente)	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)
Fdo.:	Fdo.:

001530



8.2. FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO DEL BIOBANCO DEL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA.

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL BIOBANCO PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Este documento sirve para que usted otorgue su consentimiento para donar sus muestras biológicas, o las del sujeto al que representa, al Biobanco indicado, establecimiento público, sin ánimo de lucro, dependiente de la Consejería de Salud/del Servicio Andaluz de Salud, que acoge colecciones de muestras biológicas concebidas con fines diagnósticos o de investigación biomédica y organizadas como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino, donde serán conservadas hasta que se agoten por su uso, salvo que usted solicitara su eliminación. Las muestras biológicas son un excelente elemento para la investigación de enfermedades. A través de dichas investigaciones se podrán obtener datos que permitirán mejorar el conocimiento sobre la aparición, desarrollo y tratamiento de multitud de enfermedades.

Esta hoja de información puede contener palabras que usted no entienda. Por favor, pídale al profesional sanitario que le explique la información que no comprenda. Tómese el tiempo necesario para decidir si quiere o no donar su muestra biológica y consulte a personas de su confianza si lo desea. Para consultas que desee plantear posteriormente, podrá dirigirse al Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía Nodo Hospital Regional de Málaga. Dirección: Hospital Civil, Pabellón 5, sótano, Plaza del Hospital Civil s/n 29009 Málaga, España. Correo electrónico: biobancomalaga.fps@juntadeandalucia.es

Las muestras biológicas donadas y sus datos clínicos asociados se utilizarán de conformidad con lo establecido en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (en adelante Ley de Investigación biomédica).

Es posible que la información obtenida de las investigaciones en las que se utilicen sus muestras no le genere un beneficio directo, pero habrá contribuido al avance de la medicina y del conocimiento de diversas enfermedades, lo que supondrá, sin duda, un beneficio para la sociedad.

La donación es voluntaria y altruista, por lo que usted no tendrá derecho alguno sobre los resultados que pudieran derivarse de las investigaciones que se lleven a cabo con dichas muestras, de conformidad con la normativa vigente. Su decisión de donar o no, no afectará negativamente a su asistencia sanitaria.

Existe un apartado en el consentimiento en el que podrá decidir si quiere que sus muestras se conserven de forma codificada (en cuyo caso se identifican con un código que protege su identidad) o anonimizada (eliminándose de forma irreversible toda vinculación con su identidad).

Sus muestras y los datos asociados a las mismas sólo se cederán a terceros que las utilicen en investigación biomédica de manera anónima o disociada. Si, por la naturaleza del proyecto de investigación en el que se utilizara su muestra se necesitaran datos clínicos adicionales, el Biobanco coordinaría la obtención de los mismos, siempre que la muestra no hubiera sido anonimizada.

1. LO QUE USTED DEBE SABER:

1.1. Obtención de las muestras

Las muestras serán obtenidas durante el procedimiento médico-quirúrgico al que va a someterse o se ha sometido durante su proceso asistencial, o a través de un procedimiento expreso para obtenerla, según lo indicado en el apartado del consentimiento referente a la obtención de muestras.

En el caso de que usted done las muestras obtenidas durante un procedimiento médico-quirúrgico asistencial, no existe ningún inconveniente adicional derivado de la donación de las mismas.

Si, por el contrario, las muestras fueran extraídas expresamente para la donación para investigación biomédica podrían existir inconvenientes vinculados con la obtención de las mismas, de las que será convenientemente informado en la hoja de información del procedimiento correspondiente.

1.2. Utilización de las muestras

Usted autoriza a que las muestras donadas sean utilizadas en investigación biomédica, pudiendo establecer restricciones a su utilización.

Ejemplar para el Paciente

Las muestras sólo podrán ser utilizadas en proyectos de investigación científicamente avalados, que cumplan las exigencias legales y los principios éticos que rigen la investigación en salud y que sean autorizados por los órganos competentes, de conformidad con lo establecido en la normativa vigente.

Cuando, por razones de salud, usted o su familia lo necesiten, podrán hacer uso de las muestras, siempre que no se hayan agotado o eliminado y no se encuentren anonimizadas.

1.3. Información relacionada con las muestras

Si lo solicita, el Biobanco le facilitará la información sobre los proyectos de investigación en los que se utilicen las muestras donadas, si éstas no hubieran sido anonimizadas.

Al donar sus muestras al Biobanco, en este momento puede no saberse el lugar de realización de los análisis. El Biobanco mantiene un registro detallado del lugar de realización de los análisis realizados.

La información que se obtenga puede tener implicaciones para sus familiares, por lo que debe transmitirles dicha información.

1.4. Posibilidad de ponerse nuevamente en contacto

Puede que sea necesario ponerse en contacto nuevamente con usted, con el fin de recabar datos o muestras adicionales, o proporcionarle la información relevante para su salud, salvo que haya solicitado que las muestras sean anonimizadas.

1.5. Protección de datos y confidencialidad de la información

La información proporcionada en este apartado será aplicable siempre que sus muestras no se encuentren anonimizadas.

Los datos personales recabados serán confidenciales y tratados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo, y la Ley de Investigación biomédica.

Sus datos de carácter personal serán incorporados a un fichero automatizado, debidamente inscrito en la Agencia Española de Protección de Datos, cuya titularidad corresponde al Servicio Andaluz de Salud. Sólo los responsables del Biobanco podrán identificar a quién corresponde cada muestra o dato, si no está anonimizada.

Podrá ejercer los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus datos personales, reconocidos en la citada Ley Orgánica 15/1999, con las limitaciones establecidas en dicha Ley. Para ello, deberá dirigirse a la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Andaluz de Salud, Avenida de la Constitución, núm. 18, de Sevilla.

1.6. Derecho de revocación del consentimiento

Salvo que sus muestras se encuentren anonimizadas, podrá revocar o retirar, en cualquier momento, el consentimiento prestado. Para ello, deberá dirigirse al Biobanco, pudiendo solicitar la eliminación o la anonimización de las muestras.

Los efectos de la revocación no se extenderán a los resultados de las investigaciones llevadas a cabo con anterioridad.

1.7. Información relativa a análisis genéticos

Salvo que usted manifieste lo contrario en el apartado dedicado al consentimiento, se podrán realizar análisis genéticos.

Excepto si sus muestras son anonimizadas, tiene derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas, así como de la información relativa a su salud derivada de dichos análisis.

Si no desea recibir dicha información y ésta fuera necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar o a un representante. La comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para evitar tal perjuicio.

1.8. Otras consideraciones

Una vez informado/a de los aspectos relacionados anteriormente en este documento, si decide donar dichas muestras deberá firmar el consentimiento informado para la donación.



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL BIOBANCO

Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (éste último sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

Apellidos y nombre del/de la Donante:

DNI / NIE: **nuhsa:**

Apellidos y nombre del/de la representante legal:

DNI / NIE:

PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:

Los siguientes profesionales declaran que se ha explicado la información relativa a la donación de muestras biológicas al Biobanco:

Apellidos y nombre	Fecha	Firma
.....

CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña..... declaro bajo mi responsabilidad que **he leído y comprendido el Formulario de Información**, del que se me ha entregado un ejemplar.

He **recibido suficiente información** sobre la donación de muestras biológicas de..... al Biobanco y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas. He podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.

Dichas muestras son:

- Excedentes del procedimiento médico-quirúrgico asistencia al que va a someterse o se ha sometido
- Tomadas mediante el procedimiento expreso.....

Asimismo, consiento el **tratamiento de los datos clínicos asociados** a las muestras.

Deseo que dichas muestras y los datos clínicos asociados sean tratados de forma:

Codificada (serán identificadas con un código que protege mi identidad, siendo posible volver a ligarlas conmigo) o

Anonimizada (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo **establecer restricciones** respecto al uso de la muestra, para que no sea utilizada en

Autorizo que se pueda **contactar conmigo posteriormente:** SI NO

En caso afirmativo, por favor, indique el medio de hacerlo:.....

Autorizo **recibir información** sobre datos genéticos y datos relevantes para mi salud (Si solicita que las muestras sean anonimizadas, no podrá recibir esta información)

Marque lo que proceda: SI NO

Sé que puedo **revocar**, en cualquier momento, el consentimiento otorgado en este documento.

En , a de de

EL/LA DONANTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

(sólo en caso de incapacidad del/de la donante)

Fdo.:

Fdo.:

Ejemplar para el Paciente



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL BIOBANCO

Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (éste último sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

Apellidos y nombre del/de la Donante:

DNI / NIE: **nuhsa:**

Apellidos y nombre del/de la representante legal:

DNI / NIE:

PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:

Los siguientes profesionales declaran que se ha explicado la información relativa a la donación de muestras biológicas al Biobanco:

Apellidos y nombre	Fecha	Firma
.....

CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña..... declaro bajo mi responsabilidad que **he leído y comprendido el Formulario de Información**, del que se me ha entregado un ejemplar.

He **recibido suficiente información** sobre la donación de muestras biológicas de..... al Biobanco y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas. He podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.

Dichas muestras son:

- Excedentes del procedimiento médico-quirúrgico asistencia al que va a someterse o se ha sometido
- Tomadas mediante el procedimiento expreso.....

Asimismo, consiento el **tratamiento de los datos clínicos asociados** a las muestras.

Deseo que dichas muestras y los datos clínicos asociados sean tratados de forma:

Codificada (serán identificadas con un código que protege mi identidad, siendo posible volver a ligarlas conmigo) o

Anonimizada (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo **establecer restricciones** respecto al uso de la muestra, para que no sea utilizada en

Autorizo que se pueda **contactar conmigo posteriormente:** SI NO

En caso afirmativo, por favor, indique el medio de hacerlo:.....

Autorizo **recibir información** sobre datos genéticos y datos relevantes para mi salud (Si solicita que las muestras sean anonimizadas, no podrá recibir esta información)

Marque lo que proceda: SI NO

Sé que puedo **revocar**, en cualquier momento, el consentimiento otorgado en este documento.

En , a de de

EL/LA DONANTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

(sólo en caso de incapacidad del/de la donante)

Fdo.:

Fdo.:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL BIOBANCO

Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

DATOS DEL/DE LA DONANTE Y DE SU REPRESENTANTE (éste último sólo en caso de incapacidad del/de la donante):

Apellidos y nombre del/de la Donante:

DNI / NIE: **NUHSA:**

Apellidos y nombre del/de la representante legal:

DNI / NIE:

PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO:

Los siguientes profesionales declaran que se ha explicado la información relativa a la donación de muestras biológicas al Biobanco:

Apellidos y nombre	Fecha	Firma
--------------------	-------	-------

.....

CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña declaro bajo mi responsabilidad que **he leído y comprendido el Formulario de Información**, del que se me ha entregado un ejemplar.

He **recibido suficiente información** sobre la donación de muestras biológicas de..... al Biobanco y sobre la posible realización de análisis genéticos sobre las mismas. He podido hacer preguntas sobre la información recibida y hablar con el profesional indicado, quien me ha resuelto todas las dudas que le he planteado.

Dichas muestras son:

- Excedentes del procedimiento médico-quirúrgico asistencia al que va a someterse o se ha sometido
- Tomadas mediante el procedimiento expreso.....

Asimismo, consiento el **tratamiento de los datos clínicos asociados** a las muestras.

Deseo que dichas muestras y los datos clínicos asociados sean tratados de forma:

Codificada (serán identificadas con un código que protege mi identidad, siendo posible volver a ligarlas conmigo) o

Anonimizada (no se podrán asociar las muestras conmigo, por haberse eliminado de forma irreversible la vinculación entre las mismas y mi identidad).

Deseo **establecer restricciones** respecto al uso de la muestra, para que no sea utilizada en

Autorizo que se pueda **contactar conmigo posteriormente:** SI NO

En caso afirmativo, por favor, indique el medio de hacerlo:.....

Autorizo **recibir información** sobre datos genéticos y datos relevantes para mi salud (Si solicita que las muestras sean anonimizadas, no podrá recibir esta información)

Marque lo que proceda: SI NO

Sé que puedo **revocar**, en cualquier momento, el consentimiento otorgado en este documento.

En , a de de

EL/LA DONANTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

(sólo en caso de incapacidad del/de la donante)

Fdo.:

Fdo.:



9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.



1. Darchy B, Le Miere E, Figueredo B, Bavoux E, Domart Y. Iatrogenic diseases as a reason for admission to the intensive care unit: incidence, causes, and consequences. *Arch Intern Med* 1999;**159**(1):71-78.
2. Pirmohamed M, Park BK. Adverse drug reactions: back to the future. *Br J Clin Pharmacol* 2003;**55**(5):486-492.
3. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1972;**498**:1-25.
4. Ross SD. Drug-related adverse events: a readers' guide to assessing literature reviews and meta-analyses. *Arch Intern Med* 2001;**161**(8):1041-1046.
5. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;**356**(9237):1255-1259.
6. Council TEPat. European Directive 2010/84/EU of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. In. Official Journal of the European Union; 2010. p. 74-99.
7. Kessler DA. Introducing MEDWatch. A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. *JAMA* 1993;**269**(21):2765-2768.
8. Warny M, Klausen TW, Petersen J, Birgens H. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and diagnostic challenges in 1500 immigrants in Denmark examined for haemoglobinopathies. *Scand J Clin Lab Invest* 2015;**75**(5):390-397.
9. Zhang H, Du W, Gnjjidic D, Chong S, Glasgow N. Trends in adverse drug reaction-related hospitalisations over 13 years in New South Wales, Australia. *Intern Med J* 2019;**49**(1):84-93.
10. Coleman JJ, Pontefract SK. Adverse drug reactions. *Clin Med (Lond)* 2016;**16**(5):481-485.
11. Convertino I, Salvadori S, Pecori A, Galiulo MT, Ferraro S, Parrilli M, et al. Potential Direct Costs of Adverse Drug Events and Possible Cost Savings Achievable by their Prevention in Tuscany, Italy: A Model-Based Analysis. *Drug Saf* 2019;**42**(3):427-444.
12. Avery AJ, Anderson C, Bond CM, Fortnum H, Gifford A, Hannaford PC, et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess* 2011;**15**(20):1-234, iii-iv.
13. Esther Salgueiro M, Jimeno FJ, Aguirre C, Garcia M, Ordonez L, Manso G. [Direct reporting by patients of adverse drug reactions in Spain]. *Farm Hosp* 2013;**37**(1):65-71.

14. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf* 2005;**28**(10):851-870.
15. Thompson A, Randall C, Howard J, Barker C, Bowden D, Mooney P, et al. Nonmedical prescriber experiences of training and competence to report adverse drug reactions in the UK. *J Clin Pharm Ther* 2019;**44**(1):78-83.
16. Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993;**27**(7-8):832-840.
17. Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S, et al. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission : dimensions and consequences of a dilemma. *Drug Saf* 2003;**26**(5):353-362.
18. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;**329**(7456):15-19.
19. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;**279**(15):1200-1205.
20. Puche Canas E, Luna Del Castillo JD. [Adverse drug reactions in patients visiting a general hospital: a meta-analysis of results]. *An Med Interna* 2007;**24**(12):574-578.
21. Pardo-Cabello AJ, Manzano-Gamero V, Del-Pozo E, Gomez-Jimenez FJ, Luna-Del Castillo JD, Puche-Canas E. [Drug-related mortality among inpatients admitted in Internal Medicine]. *An Sist Sanit Navar* 2018;**41**(3):339-346.
22. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;**5**(4):309-316.
23. Aldea A, Garcia Sanchez-Colomer M, Fernandez Quintana E, Garcia Saiz M. Paediatric adverse drug reactions reported to the Spanish Pharmacovigilance System from 2004 to 2009. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;**68**(9):1329-1338.
24. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf* 2006;**29**(5):385-396.
25. Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV, Mann RD. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. *BMJ* 1998;**317**(7151):119-120.
26. Pezalla E. Preventing adverse drug reactions in the general population. *Manag Care Interface* 2005;**18**(10):49-52.
27. Elzagallaai AA, Greff M, Rieder MJ. Adverse Drug Reactions in Children: The Double-Edged Sword of Therapeutics. *Clin Pharmacol Ther* 2017;**101**(6):725-735.

28. Haffner S, von Laue N, Wirth S, Thurmann PA. Detecting adverse drug reactions on paediatric wards: intensified surveillance versus computerised screening of laboratory values. *Drug Saf* 2005;**28**(5):453-464.
29. Mulla H. Understanding developmental pharmacodynamics: importance for drug development and clinical practice. *Paediatr Drugs* 2010;**12**(4):223-233.
30. Rieder M. Adverse Drug Reactions Across the Age Continuum: Epidemiology, Diagnostic Challenges, Prevention, and Treatments. *J Clin Pharmacol* 2018;**58 Suppl 10**:S36-S47.
31. Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, et al. Adverse drug reactions in children--a systematic review. *PLoS One* 2012;**7**(3):e24061.
32. Aagaard L, Weber CB, Hansen EH. Adverse drug reactions in the paediatric population in Denmark: a retrospective analysis of reports made to the Danish Medicines Agency from 1998 to 2007. *Drug Saf* 2010;**33**(4):327-339.
33. Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;**14**(7):493-499.
34. Morales-Olivas FJ, Martinez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol* 2000;**53**(10):1076-1080.
35. Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care* 2003;**15 Suppl 1**:i49-59.
36. Jennings E, Gallagher P, O'Mahony D. Detection and prevention of adverse drug reactions in multi-morbid older patients. *Age Ageing* 2019;**48**(1):10-13.
37. Larson EB, Kukull WA, Buchner D, Reifler BV. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Intern Med* 1987;**107**(2):169-173.
38. Agostini JV, Han L, Tinetti ME. The relationship between number of medications and weight loss or impaired balance in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2004;**52**(10):1719-1723.
39. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". *JAMA* 2010;**304**(14):1592-1601.
40. Carrasco-Garrido P, de Andres LA, Barrera VH, de Miguel GA, Jimenez-Garcia R. Trends of adverse drug reactions related-hospitalizations in Spain (2001-2006). *BMC Health Serv Res* 2010;**10**:287.
41. Koronkowski M, Eisenhower C, Marcum Z. An Update on Geriatric Medication Safety and Challenges Specific to the Care of Older Adults. *Ann Longterm Care* 2016;**24**(3):37-40.

42. Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol* 2001;**51**(6):615-622.
43. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging* 2008;**3**(2):383-389.
44. Heuberger R. Polypharmacy and food-drug interactions among older persons: a review. *J Nutr Gerontol Geriatr* 2012;**31**(4):325-403.
45. GR W. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
46. Evans RS, Lloyd JF, Stoddard GJ, Nebeker JR, Samore MH. Risk factors for adverse drug events: a 10-year analysis. *Ann Pharmacother* 2005;**39**(7-8):1161-1168.
47. Shalviri G, Yousefian S, Gholami K. Adverse events induced by ceftriaxone: a 10-year review of reported cases to Iranian Pharmacovigilance Centre. *J Clin Pharm Ther* 2012;**37**(4):448-451.
48. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J* 2014;**22**(2):83-94.
49. Anderson GD, Lynn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. *Pharmacotherapy* 2009;**29**(6):680-690.
50. Mitchell SC, Smith RL, Waring RH. The menstrual cycle and drug metabolism. *Curr Drug Metab* 2009;**10**(5):499-507.
51. Sternberg P, Hubley J. Evaluating men's involvement as a strategy in sexual and reproductive health promotion. *Health Promot Int* 2004;**19**(3):389-396.
52. Duncombe D, Wertheim EH, Skouteris H, Paxton SJ, Kelly L. How well do women adapt to changes in their body size and shape across the course of pregnancy? *J Health Psychol* 2008;**13**(4):503-515.
53. Pack AM, Davis AR, Kritzer J, Yoon A, Camus A. Antiepileptic drugs: are women aware of interactions with oral contraceptives and potential teratogenicity? *Epilepsy Behav* 2009;**14**(4):640-644.
54. Yuan R, Venitz J. Effect of chronic renal failure on the disposition of highly hepatically metabolized drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;**38**(5):245-253.
55. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med* 2001;**161**(13):1629-1634.
56. Zhou L, Rupa AP. Categorization and association analysis of risk factors for adverse drug events. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;**74**(4):389-404.

57. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001;**286**(18):2270-2279.
58. Yip VL, Marson AG, Jorgensen AL, Pirmohamed M, Alfirevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther* 2012;**92**(6):757-765.
59. Bruce RD, Altice FL, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between drugs of abuse and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008;**1**(1):115-127.
60. Reuben A. Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;**22**(3):263-271.
61. Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005;**60**(4):282-287.
62. 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**(5):832-836.
63. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998;**316**(7143):1511-1514.
64. Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;**24**(3):345-356.
65. Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Garcia-Campos J, Garcia-Nunez I, Gomez 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**(5):363-371.
66. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011;**71**(5):684-700.
67. Doña I, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Fernandez TD, Mayorga C, et al. Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;**24**(3):143-153; quiz 141 p following 153.
68. Gamboa PM. The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology services: Alergologica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;**19 Suppl 2**:45-50.
69. Ojeda P, Sastre J, Olaguibel JM, Chivato T, investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of A, Clinical Immunology A. Alergologica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Adult Spanish Population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;**28**(3):151-164.

70. Yocum MW, Khan DA. Assessment of patients who have experienced anaphylaxis: a 3-year survey. *Mayo Clin Proc* 1994;**69**(1):16-23.
71. 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**(12):1355-1363.
72. Group. IRFS. Allergic reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet* 1991;**337**(8753):1308-1310.
73. Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, et al. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985-1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;**87**(1):27-32.
74. Uetrecht J. Idiosyncratic drug reactions: current understanding. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;**47**:513-539.
75. Phillips EJ, Mallal SA. HLA and drug-induced toxicity. *Curr Opin Mol Ther* 2009;**11**(3):231-242.
76. White KD, Chung WH, Hung SI, Mallal S, Phillips EJ. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: The role of host, pathogens, and drug response. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**(2):219-234; quiz 235.
77. Lavergne SN, Park BK, Naisbitt DJ. The roles of drug metabolism in the pathogenesis of T-cell-mediated drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;**8**(4):299-307.
78. Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Gordon F, Park BK. The danger hypothesis--potential role in idiosyncratic drug reactions. *Toxicology* 2002;**181-182**:55-63.
79. Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;**2**(4):301-305.
80. Landsteiner K, Jacobs J. Studies on the Sensitization of Animals with Simple Chemical Compounds. *J Exp Med* 1935;**61**(5):643-656.
81. Uetrecht J. Immune-mediated adverse drug reactions. *Chem Res Toxicol* 2009;**22**(1):24-34.
82. Blanca M, Mayorga C, Perez E, Suau R, Juarez C, Vega JM, et al. Determination of IgE antibodies to the benzyl penicilloyl determinant. A comparison between poly-L-lysine and human serum albumin as carriers. *J Immunol Methods* 1992;**153**(1-2):99-105.
83. Mayorga C, Obispo T, Jimeno L, Blanca M, Moscoso del Prado J, Carreira J, et al. Epitope mapping of beta-lactam antibiotics with the use of monoclonal antibodies. *Toxicology* 1995;**97**(1-3):225-234.
84. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;**139**(8):683-693.

85. Faulkner L, Meng X, Park BK, Naisbitt DJ. The importance of hapten-protein complex formation in the development of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;**14**(4):293-300.
86. Meng X, Al-Attar Z, Yaseen FS, Jenkins R, Earnshaw C, Whitaker P, et al. Definition of the Nature and Hapten Threshold of the beta-Lactam Antigen Required for T Cell Activation In Vitro and in Patients. *J Immunol* 2017;**198**(11):4217-4227.
87. Whitaker P, Meng X, Lavergne SN, El-Ghaiesh S, Monshi M, Earnshaw C, et al. Mass spectrometric characterization of circulating and functional antigens derived from piperacillin in patients with cystic fibrosis. *J Immunol* 2011;**187**(1):200-211.
88. Gefen T, Vaya J, Khatib S, Rapoport I, Lupo M, Barnea E, et al. The effect of haptens on protein-carrier immunogenicity. *Immunology* 2015;**144**(1):116-126.
89. Meng X, Jenkins RE, Berry NG, Maggs JL, Farrell J, Lane CS, et al. Direct evidence for the formation of diastereoisomeric benzylpenicilloyl haptens from benzylpenicillin and benzylpenicillic acid in patients. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;**338**(3):841-849.
90. Jenkins RE, Meng X, Elliott VL, Kitteringham NR, Pirmohamed M, Park BK. Characterisation of flucloxacillin and 5-hydroxymethyl flucloxacillin haptenated HSA in vitro and in vivo. *Proteomics Clin Appl* 2009;**3**(6):720-729.
91. Ariza A, Garzon D, Abanades DR, de los Rios V, Vistoli G, Torres MJ, et al. Protein haptenation by amoxicillin: high resolution mass spectrometry analysis and identification of target proteins in serum. *J Proteomics* 2012;**77**:504-520.
92. Sanchez-Gomez FJ, Gonzalez-Morena JM, Vida Y, Perez-Inestrosa E, Blanca M, Torres MJ, et al. Amoxicillin haptens intracellular proteins that can be transported in exosomes to target cells. *Allergy* 2017;**72**(3):385-396.
93. Manchanda T, Hess D, Dale L, Ferguson SG, Rieder MJ. Haptenation of sulfonamide reactive metabolites to cellular proteins. *Mol Pharmacol* 2002;**62**(5):1011-1026.
94. Schnyder B, Burkhart C, Schnyder-Frutig K, von Greyerz S, Naisbitt DJ, Pirmohamed M, et al. Recognition of sulfamethoxazole and its reactive metabolites by drug-specific CD4+ T cells from allergic individuals. *J Immunol* 2000;**164**(12):6647-6654.
95. Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D, et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol Int* 2006;**55**(1):17-25.
96. Adam J, Pichler WJ, Yerly D. Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation. *Br J Clin Pharmacol* 2011;**71**(5):701-707.

97. Pichler WJ, Adam J, Watkins S, WUILLEMIN N, Yun J, Yerly D. Drug Hypersensitivity: How Drugs Stimulate T Cells via Pharmacological Interaction with Immune Receptors. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;**168**(1):13-24.
98. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;**171**(3-4):166-179.
99. Illing PT, Purcell AW, McCluskey J. The role of HLA genes in pharmacogenomics: unravelling HLA associated adverse drug reactions. *Immunogenetics* 2017;**69**(8-9):617-630.
100. Chessman D, Kostenko L, Lethborg T, Purcell AW, Williamson NA, Chen Z, et al. Human leukocyte antigen class I-restricted activation of CD8+ T cells provides the immunogenetic basis of a systemic drug hypersensitivity. *Immunity* 2008;**28**(6):822-832.
101. Ostrov DA, Grant BJ, Pompeu YA, Sidney J, Harndahl M, Southwood S, et al. Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;**109**(25):9959-9964.
102. Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, Kostenko L, Chen Z, Bharadwaj M, et al. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature* 2012;**486**(7404):554-558.
103. Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, Pompeu Y, Phillips E. Fever, rash, and systemic symptoms: understanding the role of virus and HLA in severe cutaneous drug allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;**2**(1):21-33.
104. Adam J, WUILLEMIN N, Watkins S, Jamin H, Eriksson KK, Villiger P, et al. Abacavir induced T cell reactivity from drug naive individuals shares features of allo-immune responses. *PLoS One* 2014;**9**(4):e95339.
105. PG CRaG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease; in Gell PG (ed): *Clinical Aspects of Immunology*. 1976:p 575.
106. WJ P. Drug Hypersensitivity. Basel: Karger; 2007.
107. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;**4**(4):285-290.
108. Janeway CA TP, Walport M, Shlochik M. Immunobiology. New York: Garland; 2001.
109. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med* 2016;**176**(4):473-482.
110. Davis JS, Lee HY, Kim J, Advani SM, Peng HL, Banfield E, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: changes over time and by demographic. *Open Heart* 2017;**4**(1):e000550.

111. Desborough MJR, Keeling DM. The aspirin story - from willow to wonder drug. *Br J Haematol* 2017;**177**(5):674-683.
112. Vallano A, Aguilera C, Arnau JM, Banos JE, Laporte JR. Management of postoperative pain in abdominal surgery in Spain. A multicentre drug utilization study. *Br J Clin Pharmacol* 1999;**47**(6):667-673.
113. Garcia M, Saracho R, Jaio N, Vrotsoukanari K, Aguirre C. Inadequate drug prescription and the rise in drug-induced acute tubulointerstitial nephritis incidence. *NDT Plus* 2010;**3**(6):555-557.
114. Sarganas G, Buttery AK, Zhuang W, Wolf IK, Grams D, Rosario AS, et al. Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol* 2015;**16**:28.
115. Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 2005;**32**(11):2218-2224.
116. Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2011;**123**(20):2226-2235.
117. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle, and high-income countries. *PLoS Med* 2013;**10**(2):e1001388.
118. Gomez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, de Pedro M, Perez-Gomez B, Castano-Vinyals G, Fernandez-Villa T, et al. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs consumption in Spain. The MCC-Spain study. *BMC Public Health* 2018;**18**(1):1134.
119. Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂, and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1978;**30**(3):293-331.
120. Frolich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci* 1997;**18**(1):30-34.
121. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of antiinflammatory drugs. *Int J Tissue React* 1998;**20**(1):3-15.
122. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001;**294**(5548):1871-1875.
123. Meirer K, Steinhilber D, Proschak E. Inhibitors of the arachidonic acid cascade: interfering with multiple pathways. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;**114**(1):83-91.
124. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature* 1972;**240**(5381):410-411.

125. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**(21):13926-13931.
126. Warner TD, Vojnovic I, Giuliano F, Jimenez R, Bishop-Bailey D, Mitchell JA. Cyclooxygenases 1, 2, and 3 and the production of prostaglandin I₂: investigating the activities of acetaminophen and cyclooxygenase-2-selective inhibitors in rat tissues. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;**310**(2):642-647.
127. Snipes JA, Kis B, Shelness GS, Hewett JA, Busija DW. Cloning and characterization of cyclooxygenase-1b (putative cyclooxygenase-3) in rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;**313**(2):668-676.
128. Oksuz E, Atalar F, Tanirverdi G, Bilir A, Shahzadi A, Yazici Z. Therapeutic potential of cyclooxygenase-3 inhibitors in the management of glioblastoma. *J Neurooncol* 2016;**126**(2):271-278.
129. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2007;**63**(2):136-147.
130. Mota I, Gaspar A, Benito-Garcia F, Correia M, Chambel M, Morais-Almeida M. Drug-induced anaphylaxis: seven-year single-center survey. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2018;**50**(5):211-216.
131. 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**(3):177-180.
132. 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**(10):1219-1232.
133. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975;**1**(5949):67-69.
134. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**111**(5):913-921; quiz 922.
135. Gaber F, Daham K, Higashi A, Higashi N, Gulich A, Delin I, et al. Increased levels of cysteinyl-leukotrienes in saliva, induced sputum, urine and blood from patients with aspirin-intolerant asthma. *Thorax* 2008;**63**(12):1076-1082.
136. Antczak A, Montuschi P, Kharitonov S, Gorski P, Barnes PJ. Increased exhaled cysteinyl-leukotrienes and 8-isoprostane in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;**166**(3):301-306.

137. Sanak M, Kielbasa B, Bochenek G, Szczeklik A. Exhaled eicosanoids following oral aspirin challenge in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2004;**34**(12):1899-1904.
138. Swierczynska M, Nizankowska-Mogilnicka E, Zarychta J, Gielicz A, Szczeklik A. Nasal versus bronchial and nasal response to oral aspirin challenge: Clinical and biochemical differences between patients with aspirin-induced asthma/rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**112**(5):995-1001.
139. Szczeklik A, Sladek K, Dworski R, Nizankowska E, Soja J, Sheller J, et al. Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**154**(6 Pt 1):1608-1614.
140. Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;**113**(4):771-775.
141. Dona I, Jurado-Escobar R, Perkins JR, Ayuso P, Plaza-Seron MC, Perez-Sanchez N, et al. Eicosanoid mediator profiles in different phenotypes of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria. *Allergy* 2019;**74**(6):1135-1144.
142. Kowalski ML, Stevenson DD. Classification of reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;**33**(2):135-145.
143. Berkes EA. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;**24**(2):137-148.
144. Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, Blanca M. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;**34**(3):507-524.
145. Dona I, Barrionuevo E, Salas M, Laguna JJ, Agundez J, Garcia-Martin E, et al. NSAIDs-hypersensitivity often induces a blended reaction pattern involving multiple organs. *Sci Rep* 2018;**8**(1):16710.
146. Dona I, Blanca-Lopez N, Cornejo-Garcia JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernandez J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy* 2011;**41**(1):86-95.
147. Bogas G, Perez-Sanchez N, Andreu I, Dona I, Perkins JR, Blanca M, et al. Anaphylaxis to 2 NSAIDs in a Patient Who Tolerated ASA. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;**26**(4):266-268.
148. 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**(11):1461-1467.
149. 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**(4):414-420.

150. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, Castro E, Lopes A, et al. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;**24**(1):40-48.
151. Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;**9**(4):293-297.
152. Chaudhry T, Hissaria P, Wiese M, Heddle R, Kette F, Smith WB. Oral drug challenges in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria, angioedema and anaphylaxis. *Intern Med J* 2012;**42**(6):665-671.
153. Blanca-Lopez N, Somoza-Alvarez ML, Bellon T, Amo G, Canto G, Blanca M. NSAIDs hypersensitivity: questions not resolved. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;**18**(4):291-301.
154. Warrington R, Silviu-Dan F, Wong T. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;**14**(Suppl 2):60.
155. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy* 2019;**74**(8):1457-1471.
156. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**(2 Suppl 2):S126-137.
157. Woessner KM, Castells M. NSAID single-drug-induced reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;**33**(2):237-249.
158. Ayuso P, Blanca-Lopez N, Dona I, Torres MJ, Gueant-Rodriguez RM, Canto G, et al. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**(10):1097-1109.
159. Park HS KM, Sanchez-Borges, M. Hypersensitivity to Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Middleton's Allergy: Principles and Practice. Eighth ed; 2013.
160. Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**136**(2):245-251.
161. Perez-Alzate D, Blanca-Lopez N, Dona I, Agundez JA, Garcia-Martin E, Cornejo-Garcia JA, et al. Asthma and Rhinitis Induced by Selective Immediate Reactions to Paracetamol and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Aspirin Tolerant Subjects. *Front Pharmacol* 2016;**7**:215.
162. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010;**125**(3):569-574, 574 e561-574 e567.

163. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003;**111**(4):882-888.
164. Blanca-Lopez N, Perez-Sanchez N, Agundez JA, Garcia-Martin E, Torres MJ, Cornejo-Garcia JA, et al. Allergic Reactions to Metamizole: Immediate and Delayed Responses. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;**169**(4):223-230.
165. Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Andreu I, Dona I, Agundez JA, Garcia-Martin E, et al. Immediate hypersensitivity reactions to ibuprofen and other arylpropionic acid derivatives. *Allergy* 2016;**71**(7):1048-1056.
166. Lee EY, Teitelbaum D, Chiam M, Vadas P. Characterization of Patients with Ibuprofen Hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;**178**(2):177-181.
167. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, Ortega N, Alcántara M, Castillo R, et al. Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;**17**(3):182-188.
168. Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, De Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol* 2008;**18**(5):561-565.
169. Rojas-Perez-Ezquerria P, Sanchez-Morillas L, Gomez-Traseira C, Gonzalez-Mendiola R, Alcorta Valle AR, Laguna-Martinez J. Selective hypersensitivity reactions to acetaminophen: a 13-case series. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;**2**(3):343-345.
170. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Vezir E, Toyran M, Ginis T, Civelek E, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity among children. *Allergy Asthma Proc* 2015;**36**(5):386-393.
171. Blanca-Lopez N, Barrionuevo E, Andreu I, Canto MG. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from phenotyping to genotyping. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;**14**(4):271-277.
172. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev* 2001;**53**(3):357-379.
173. Nettis E, Giordano D, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A, Tursi A. Delayed-type hypersensitivity rash from ibuprofen. *Allergy* 2003;**58**(6):539-540.
174. Gendernalik SB, Galeckas KJ. Fixed drug eruptions: a case report and review of the literature. *Cutis* 2009;**84**(4):215-219.
175. Lynde CB, Pierscianowski TA, Pratt MD. Allergic contact dermatitis caused by diclofenac cream. *CMAJ* 2009;**181**(12):925-926.
176. Loh TY, Cohen PR. Ketoprofen-induced photoallergic dermatitis. *Indian J Med Res* 2016;**144**(6):803-806.

177. Laidlaw TM, Cahill KN. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;**5**(3):537-545.
178. Letko E, Papaliiodis DN, Papaliiodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;**94**(4):419-436; quiz 436-418, 456.
179. Layton D, Marshall V, Boshier A, Friedmann P, Shakir SA. Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England. *Drug Saf* 2006;**29**(8):687-696.
180. Ward KE, Archambault R, Mersfelder TL. Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 2010;**67**(3):206-213.
181. Lee SY, Nam YH, Koh YI, Kim SH, Kim S, Kang HR, et al. Phenotypes of Severe Cutaneous Adverse Reactions Caused by Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;**11**(2):212-221.
182. 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**(4):312-320.
183. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;**68**(6):702-712.
184. Gomez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G, et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy* 2009;**39**(8):1217-1224.
185. Fernandez AR, Dominguez MS, Noguerado-Mellado B, Perez-Ezquerria PR. Flare-Up Phenomenon of Intradermal Test with Anaphylactic Reaction to Paracetamol (Acetaminophen). *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2018.
186. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Woszczek G, Iwaszkiewicz J, Poniatowska M. Diagnosis of pyrazolone drug sensitivity: clinical history versus skin testing and in vitro testing. *Allergy Asthma Proc* 1999;**20**(6):347-352.
187. Ariza A, Garcia-Martin E, Salas M, Montanez MI, Mayorga C, Blanca-Lopez N, et al. Pyrazolones metabolites are relevant for identifying selective anaphylaxis to metamizole. *Sci Rep* 2016;**6**:23845.
188. de Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, Camo IP, Martin JA, Cosmes EL. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;**85**(6 Pt 1):508-511.
189. Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;**14**(6):442.

190. Macias E, Ruiz A, Moreno E, Laffond E, Davila I, Lorente F. Usefulness of intradermal test and patch test in the diagnosis of nonimmediate reactions to metamizol. *Allergy* 2007;**62**(12):1462-1464.
191. Kleinhans M, Linzbach L, Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke WH. Positive patch test reactions to celecoxib may be due to irritation and do not correlate with the results of oral provocation. *Contact Dermatitis* 2002;**47**(2):100-102.
192. Fernandez J, Blanca M, Moreno F, Garcia J, Segurado E, del Cano A, et al. Role of tryptase, eosinophil cationic protein and histamine in immediate allergic reactions to drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;**107**(1-3):160-162.
193. Blanca M, Perez E, Garcia JJ, Miranda A, Terrados S, Vega JM, et al. Angioedema and IgE antibodies to aspirin: a case report. *Ann Allergy* 1989;**62**(4):295-298.
194. Harrer A, Lang R, Grims R, Braitsch M, Hawranek T, Aberer W, et al. Diclofenac hypersensitivity: antibody responses to the parent drug and relevant metabolites. *PLoS One* 2010;**5**(10):e13707.
195. Marraccini P, Pignatti P, A DAA, Salimbeni R, Consonni D. Basophil Activation Test Application in Drug Hypersensitivity Diagnosis: An Empirical Approach. *Int Arch Allergy Immunol* 2018;**177**(2):160-166.
196. Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, Antepará I, Urrutia I, Jauregui I, et al. Use of CD63 expression as a marker of in vitro basophil activation and leukotriene determination in metamizol allergic patients. *Allergy* 2003;**58**(4):312-317.
197. Muraro A, Lemanske RF, Jr., Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy* 2017;**72**(7):1006-1021.
198. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;**59**(8):809-820.
199. Mourad AA, Bahna SL. Hypersensitivities to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;**10**(9):1263-1268.
200. Stevenson DD, Kowalski ML. An epidemic of over diagnosing drug allergies. *Allergy Asthma Proc* 2014;**35**(2):92-94.
201. Asero R. Clinical management of adult patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema: update. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2007;**3**(1):24-30.
202. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;**16**(3):432-436.

203. Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Gomez F, Fernandez J, Zambonino MA, et al. NSAID-induced urticaria/angioedema does not evolve into chronic urticaria: a 12-year follow-up study. *Allergy* 2014;**69**(4):438-444.
204. Dona I, Barrionuevo E, Salas M, Cornejo-Garcia JA, Perkins JR, Bogas G, et al. Natural evolution in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema. *Allergy* 2017;**72**(9):1346-1355.
205. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, et al. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;**29**(5):469-480.
206. Fernandez TD, Torres MJ, Blanca-Lopez N, Rodriguez-Bada JL, Gomez E, Canto G, et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy* 2009;**64**(2):242-248.
207. Modena B, White AA, Woessner KM. Aspirin and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Hypersensitivity and Management. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017;**37**(4):727-749.
208. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010;**65**(11):1357-1366.
209. Cortellini G, Romano A, Santucci A, Barbaud A, Bavbek S, Bignardi D, et al. Clinical approach on challenge and desensitization procedures with aspirin in patients with ischemic heart disease and nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy* 2017;**72**(3):498-506.
210. Lacombe-Barrios J, Gomez F, Perez N, Barrionuevo E, Dona I, Fernandez Tahia D, et al. Accuracy of the Diagnosis of Allergic Reactions in the Emergency Department. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;**29**(3):222-230.
211. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;**57**(1):45-51.
212. Ortega N, Dona I, Moreno E, Audicana MT, Barasona MJ, Berges-Gimeno MP, et al. Practical guidelines for diagnosing hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;**24**(5):308-323.
213. Ballina J, Carmona L, Laffond A. Impacto del consumo de AINE en la población general española. Resultados del estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol* 2002;**29**(7):337-342.
214. Chiroli S, Chinellato A, Didoni G, Mazzi S, Lucioni C. Utilisation Pattern of Nonspecific Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and COX-2 Inhibitors in a Local Health Service Unit in Northeast Italy. *Clin Drug Investig* 2003;**23**(11):751-760.

215. Jares EJ, Sanchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gomez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;**113**(3):282-289.
216. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sanchez-Borges M, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gomez M, et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Latin American Countries. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;**3**(5):780-788.
217. Ojeda P, Ibanez MD, Olaguibel JM, Sastre J, Chivato T, investigators participating in the National Survey of the Spanish Society of A, et al. Alergologica 2015: A National Survey on Allergic Diseases in the Spanish Pediatric Population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;**28**(5):321-329.
218. Cornejo-Garcia JA, Blanca-Lopez N, Dona I, Andreu I, Agundez JA, Carballo M, et al. Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Metab* 2009;**10**(9):971-980.
219. Doña I, Perez-Sanchez N, Eguiluz-Gracia I, Munoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2019 Aug 30. doi: 10.1111/all.14032. [Epub ahead of print]
220. Nissen CV, Bindslev-Jensen C, Mortz CG. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): classification of a Danish patient cohort according to EAACI/ENDA guidelines. *Clin Transl Allergy* 2015;**5**:10.
221. Klar H, Sotosek N, Selb J, Kosnik M. Selective hypersensitivity to a single nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2019;**28**(3):97-101.
222. Chalabianloo F, Berstad A, Schjott J, Riedel B, Irgens A, Florvaag E. Clinical characteristics of patients with drug hypersensitivity in Norway: a single-centre study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;**20**(5):506-513.
223. Tran C, Knowles SR, Liu BA, Shear NH. Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol* 1998;**38**(11):1003-1009.
224. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth* 2013;**111**(1):52-58.
225. Rebelo Gomes E, Geraldés L, Gaspar A, Malheiro D, Cadinha S, Abreu C, et al. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs among Adults: Clinical Features and Risk Factors for Diagnosis Confirmation. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;**171**(3-4):269-275.
226. Asero R. Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2005;**35**(6):713-716.
227. Fosbol EL, Gislason GH, Jacobsen S, Abildstrom SZ, Hansen ML, Schramm TK, et al. The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997

- to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;**17**(8):822-833.
228. Picaud J, Beaudouin E, Renaudin JM, Pirson F, Metz-Favre C, Dron-Gonzalvez M, et al. Anaphylaxis to diclofenac: nine cases reported to the Allergy Vigilance Network in France. *Allergy* 2014;**69**(10):1420-1423.
229. Gray SL, Hart LA, Perera S, Semla TP, Schmader KE, Hanlon JT. Meta-analysis of Interventions to Reduce Adverse Drug Reactions in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2018;**66**(2):282-288.
230. Ingrasciotta Y, Sultana J, Giorgianni F, Menditto E, Scuteri A, Tari M, et al. Analgesic drug use in elderly persons: A population-based study in Southern Italy. *PLoS One* 2019;**14**(9):e0222836.
231. Qato DM, Alexander GC, Guadamuz JS, Lindau ST. Prescription Medication Use Among Children and Adolescents in the United States. *Pediatrics* 2018;**142**(3).
232. Rauch E, Lagler FB, Herkner H, Gall W, Sauermann R, Hetz S, et al. A survey of medicine use in children and adolescents in Austria. *Eur J Pediatr* 2018;**177**(10):1479-1487.
233. Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Bourgeois ML, Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy* 2005;**60**(9):1174-1177.
234. Couto M, Gaspar A, Morais-Almeida M. Selective anaphylaxis to paracetamol in a child. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;**44**(4):163-166.
235. Zambonino MA, Torres MJ, Munoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T, et al. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;**24**(2):151-159.
236. Blanca-Lopez N, Haroun-Diaz E, Ruano FJ, Perez-Alzate D, Somoza ML, Vazquez de la Torre Gaspar M, et al. Acetyl Salicylic Acid Challenge in Children with Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Differentiates Between Cross-Intolerant and Selective Responders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;**6**(4):1226-1235.
237. Sondergaard KB, Weeke P, Wissenberg M, Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lippert FK, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;**3**(2):100-107.
238. Backryd E. Gender differences in dispensed analgesics in Sweden during 2006-2015 - an observational, nationwide, whole-population study. *Int J Womens Health* 2018;**10**:55-64.
239. Caimmi S, Caimmi D, Bousquet PJ, Demoly P. How can we better classify NSAID hypersensitivity reactions?--validation from a large database. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;**159**(3):306-312.

240. Savin JA. Current causes of fixed drug eruption in the UK. *Br J Dermatol* 2001;**145**(4):667-668.
241. Ozkaya-Bayazit E, Bayazit H, Ozarmagan G. Drug related clinical pattern in fixed drug eruption. *Eur J Dermatol* 2000;**10**(4):288-291.
242. Ben Fadhel N, Chaabane A, Ammar H, Ben Romdhane H, Soua Y, Chadli Z, et al. Clinical features, culprit drugs, and allergology workup in 41 cases of fixed drug eruption. *Contact Dermatitis* 2019;**81**(5):336-340.
243. Andrade P, Goncalo M. Fixed drug eruption caused by etoricoxib--2 cases confirmed by patch testing. *Contact Dermatitis* 2011;**64**(2):118-120.
244. Corominas M, Lleonart R, Munoz E. Bronchospasm induced selectively by paracetamol. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;**22**(1):70-71.
245. Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med* 1966;**275**(20):1115-1125.
246. Kristensen DM, Mazaud-Guittot S, Gaudriault P, Lesne L, Serrano T, Main KM, et al. Analgesic use - prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nat Rev Endocrinol* 2016;**12**(7):381-393.
247. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy and NSAID sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1997;**100**(1):143-144.
248. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;**84**(1):101-106.
249. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. The atopy trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 1996;**51**(1):16-23.
250. Rutkowski K, Nasser SM, Ewan PW. Paracetamol hypersensitivity: clinical features, mechanism and role of specific IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;**159**(1):60-64.
251. Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. *Clin Exp Allergy* 2011;**41**(1):96-103.
252. Bousquet PJ, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, Lefrant JY, Demoly P, Romano A. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008;**14**(27):2792-2802.
253. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Brockow K, Fernandez Rivas M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;**69**(8):1026-1045.

254. Blanca-Lopez N, M JT, Dona I, Campo P, Rondon C, Seoane Reula ME, et al. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy* 2013;**43**(1):85-91.
255. Pinho A, Santiago L, Goncalo M. Patch testing in the investigation of non-immediate cutaneous adverse drug reactions to metamizole. *Contact Dermatitis* 2017;**76**(4):238-239.
256. Hoffmann HJ, Knol EF, Ferrer M, Mayorga L, Sabato V, Santos AF, et al. Pros and Cons of Clinical Basophil Testing (BAT). *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;**16**(8):56.
257. Ariza A, Fernandez TD, Dona I, Aranda A, Blanca-Lopez N, Melendez L, et al. Basophil activation after nonsteroidal anti-inflammatory drugs stimulation in patients with immediate hypersensitivity reactions to these drugs. *Cytometry A* 2014;**85**(5):400-407.

**10. AVALES DE LA TESIS DOCTORAL:
ARTÍCULOS Y COMUNICACIONES.**



10.1. ARTÍCULOS CIENTÍFICOS:

Los resultados obtenidos en este trabajo han dado lugar a los siguientes artículos científicos, que se anexan en las páginas posteriores:

- Doña I, **Pérez-Sánchez N**, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, Cornejo-García JA. **“Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs”**. Allergy 2019 Aug 30. doi: 10.1111/all.14032. [Epub ahead of print]. PMID: 31469167.
- Doña I, **Pérez-Sánchez N**, Bogas G, Moreno E, Salas M, Torres MJ. **“Medical algorithm: Diagnosis and treatment of NSAIDs hypersensitivity”**. Allergy 2019 Nov 19. doi: 10.1111/all.14119. [Epub ahead of print]. PMID: 31742729.
- **Pérez-Sánchez N**, . **“Evaluation of subjects experiencing allergic reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: clinical characteristics and drug involved”**. Enviado a la revista *Frontiers in Pharmacology*.

10.2. COMUNICACIONES A CONGRESOS.



Los resultados obtenidos en este trabajo han dado lugar a los siguientes comunicaciones a congresos:

- **Pérez-Sánchez N**, Doña I, Salas M, Testera-Montes A, Gomez F, Guerrero MA, Cañamero MD, Mayorga C, Cornejo-García JA, Torres MJ. **“Characterization of subjects experiencing selective hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)”**. Reunión anual de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI), San Francisco, EEUU, febrero de 2019.

- **Pérez-Sánchez N**, Doña I, Bogas G, Gómez F, Guerrero MA, Cañamero MD, Jurado-Escobar R, Cornejo-García JA, Mayorga C, Torres MJ. “Selective hypersensitivity reactions to NSAIDs and differences between pharmacological groups”. Congreso anual de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), Lisboa, Portugal, junio de 2019.

REVIEW

Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Inmaculada Doña^{1,2}  | Natalia Pérez-Sánchez^{1,2,3} | Ibon Eguiluz-Gracia^{1,2}  |
Rosa Muñoz-Cano^{4,5}  | Joan Bartra^{4,5} | María José Torres^{1,2,3,6}  |
José Antonio Cornejo-García¹ 

¹Allergy Research Group, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, ARADyAL, Malaga, Spain

²Allergy Unit, Hospital Regional Universitario de Málaga, Malaga, Spain

³Departamento de Medicina, Universidad de Málaga, Malaga, Spain

⁴Allergy Section, Pneumology Department, Hospital Clinic, ARADyAL, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

⁵Clinical and Experimental Respiratory Immunology (IRCE), August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), ARADyAL, Barcelona, Spain

⁶Nanostructures for Diagnosing and Treatment of Allergic Diseases Laboratory, Andalusian Center for Nanomedicine and Biotechnology-BIONAND, Malaga, Spain

Correspondence

María José Torres, UGC Alergia, Hospital Universitario de Málaga (Pabellón C), Pza del Hospital Civil, Pabellón 6, 1ª planta, 29009 Málaga, Spain.
Email: mjtortesj@ibima.eu

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), the medications most commonly used for treating pain and inflammation, are the main triggers of drug hypersensitivity reactions. The latest classification of NSAIDs hypersensitivity by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) differentiates between cross-hypersensitivity reactions (CRs), associated with COX-1 inhibition, and selective reactions, associated with immunological mechanisms. Three phenotypes fill into the first group: NSAIDs-exacerbated respiratory disease, NSAIDs-exacerbated cutaneous disease and NSAIDs-induced urticaria/angioedema. Two phenotypes fill into the second one: single-NSAID-induced urticaria/angioedema/anaphylaxis and single-NSAID-induced delayed reactions. Diagnosis of NSAIDs hypersensitivity is hampered by different factors, including the lack of validated in vitro biomarkers and the uselessness of skin tests. The advances achieved over recent years recommend a re-evaluation of the EAACI classification, as it does not consider other phenotypes such as blended reactions (coexistence of cutaneous and respiratory symptoms) or food-dependent NSAID-induced anaphylaxis. In addition, it does not regard the natural evolution of phenotypes and their potential interconversion, the development of tolerance over time or the role of atopy. Here, we address these topics. A state of the art on the underlying mechanisms and on the approaches for biomarkers discovery is also provided, including genetic studies and available information on transcriptomics and metabolomics.

KEYWORDS

anaphylaxis, clinical immunology, drug allergy, NERD, urticaria

1 | INTRODUCTION

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly used medications for pain and inflammation.¹ Thus, 57.8% of the Danish² and 43.6% of the French³ populations claimed at least one NSAID prescription during 1997-2005 and 2009-2010,

respectively, and 16.9% of children are exposed to at least one NSAID in Europe.⁴ NSAIDs are the main elicitors of drug hypersensitivity reactions (DHRs).⁵⁻⁷ NSAIDs hypersensitivity among general population is frequent (0.5%-5.7%), overcoming antibiotics allergy in some studies.^{5,8,9} However, in high-risk populations it increases: up to 20% in asthmatics with nasal polyps (NPs) and to 30% in chronic spontaneous urticaria (CSU) patients.¹⁰

Doña, Pérez-Sánchez, Torres and Cornejo-García contributed equally to this work.

DR. INMACULADA DOÑA (Orcid ID : 0000-0002-5309-4878)

DR. NATALIA PÉREZ-SÁNCHEZ (Orcid ID : 0000-0001-9399-8188)

DR. MARIA SALAS (Orcid ID : 0000-0002-0583-9492)

DR. MARÍA JOSÉ TORRES (Orcid ID : 0000-0001-5228-471X)

Article type : News & Views: Algorithms in Allergy and Clinical Immunology

TITLE: Medical Algorithm: Diagnosis and Treatment of NSAIDs Hypersensitivity

AUTHORS: Doña, Inmaculada^{1,2}; Pérez-Sánchez, Natalia^{1,2,3*}; Bogas, Gádor^{1,2}; Moreno, Esther^{4,5}; Salas, María^{1,2}; Torres, María José^{1,2,3,6}

AFFILIATIONS:

¹Allergy Unit, Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga, Spain.

²Allergy Research Group, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA. Málaga, Spain.

³Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga. Málaga, Spain

⁴Allergy Service, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain

⁵Institute for Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain

⁶Nanostructures for Diagnosing and Treatment of Allergic Diseases Laboratory, Andalusian Center for Nanomedicine and Biotechnology-BIONAND. Málaga, Spain

*Both authors contributed equally.

CORRESPONDING AUTHOR:

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: 10.1111/all.14119](https://doi.org/10.1111/all.14119)

This article is protected by copyright. All rights reserved

1 **Evaluation of Subjects Experiencing Allergic Reactions to Non-**
2 **steroidal Anti-inflammatory Drugs: Clinical Characteristics and Drugs**
3 **Involved**

4 **Natalia Pérez-Sánchez^{1,2#}, Inmaculada Doña^{1#}, Gador Bogas¹, María Salas¹, Almudena**
5 **Testera¹, José A. Cornejo-García^{3†}, María J. Torres^{1, 2, 3,4†*}**

6 ¹Allergy Unit, Malaga Regional University Hospital, Malaga, Spain.

7 ²Departamento de Medicina, Universidad de Málaga, Malaga, Spain.

8 ³Allergy Research Group, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, ARADyAL,
9 Malaga, Spain.

10 ⁴Nanostructures for Diagnosing and Treatment of Allergic Diseases Laboratory, Andalusian Center
11 for Nanomedicine and Biotechnology-BIONAND, Malaga, Spain.

12

13 #These authors contribute equally to this work.

14 †These authors contribute equally to this work.

15 **Correspondence:**

16 Dr. María J. Torres. UGC Alergia. Hospital Universitario de Málaga (Pabellón C). Pza del Hospital
17 Civil. Pabellón 6, 1ª planta. 29009 Málaga, Spain. Tel: +34 951290224. FAX: +34 951290302. E-
18 mail: mjtorresj@ibima.eu

19 Dr. José A. Cornejo-García. Research Laboratory. Hospital Universitario de Málaga (Pabellón C).
20 Pza del Hospital Civil. Pabellón 5, sótano. 29009 Málaga, Spain. Tel: +34 951290224. FAX: +34
21 951290302. E-mail: josea.cornejo@ibima.eu, josea.cornejo@gmail.com

22 **Keywords:** Drug allergy, NSAIDs, urticaria, anaphylaxis, clinical immunology.

23

24

25

26

27

28

87 Characterization of subjects experiencing selective hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

Natalia Pérez-Sánchez¹, Inmaculada Doña, MD PhD², Maria Salas³, Testera-Montes Almudena¹, Francisca Gomez, MD PhD⁴, Maria Auxiliadora Guerrero⁴, M. D. Cañamero, RN⁴, Cristobalina Mayorga⁵, Jose A. Cornejo-García, PhD⁶, and M. J. Torres, MD PhD FFAAI³; ¹Hospital Regional Universitario Málaga - IBIMA, MALAGA, Spain, ²Allergy Unit, IBIMA, Regional University Hospital of Malaga, UMA, Málaga, Spain, ³Allergy Unit, Regional University Hospital of Malaga-IBIMA-UMA, Málaga, Spain, ⁴Hospital Regional Universitario Málaga - IBIMA, Málaga, Spain, ⁵Research Laboratory, IBIMA-Regional University Hospital of Malaga-UMA, Málaga, Spain, ⁶Research Laboratory, IBIMA, Regional University Hospital of Malaga, UMA, Malaga, Spain.

RATIONALE: Selective hypersensitivity reactions (SHR) are the second most frequent NSAID-induced hypersensitivity. Our aim was to characterize a group of patients with SHR to NSAIDs, analyzing symptoms, culprit drugs and diagnostic methods.

METHODS: We verified acetylsalicylic acid (ASA)-tolerance and classified patients as single NSAID-induced urticaria/angioedema/anaphylaxis (SNIUAA) or single-NSAID-induced delayed hypersensitivity reactions (SNIDHR) whether the symptoms appeared less or more than 24 hours after NSAIDs administration. In metamizole-induced-SNIUAA, we performed skin tests (STs), and if negative basophil activation test (BAT) was performed. When these tests were or other drugs were involved with <2 episodes reported, drug provocation test (DPT) with the culprit was performed.

RESULTS: We included 518 patients with a mean age of 43 (31.25-54) years, 459 SNIUAA and 59 SNIDHR, and 66.2% were female. In SNIUAA, anaphylaxis (32.4%) was the most frequent entity, and in SNIDHR was maculopapular exanthema (44.1%). Metamizole was the most frequent culprit in SNIUAA (39.7%, $p=0.003$) and propionic acids in SNIDHR (46.8%, $p>0.05$). In 11.2% patients, DPT with the culprit was performed. In 60.4% patients, diagnosis was established by a history of repeated episodes (76.3% SNIDHR vs 63.6% SNIUAA, $p>0.05$). STs with metamizole was positive for 72% SNIUAA and for 57.1% SNIDHR ($p>0.05$). BAT was positive in 25.8% metamizole-induced SNIUAA patients with negative STs.

CONCLUSIONS: SNIUAA to metamizole is the most frequent type of NSAID-induced SHR. Although STs and BAT may aid in the diagnosis of these reactions, their sensitivity is low. Further research is needed to develop better diagnostic tools.

88 Different maturation pattern between myeloid dendritic cells and monocyte-derived dendritic cells in patients with immediate allergy reactions to betalactams

Alba Rodriguez-Nogales¹, Ruben Fernandez-SantaMaria², Maria Francisca Palomares Jerez², Adriana Ariza¹, Maria Jose Rodriguez², Miguel Gonzalez², Angela Martin-Serrano Ortiz¹, Ana Molina Bueno², Cristobalina Mayorga¹, Maria J. Torres, MD PhD³, and Tahia D. Fernandez²; ¹Research Laboratory, IBIMA-Regional University Hospital of Malaga-UMA, Málaga, Spain, ²HRUM-IBIMA, MALAGA, Spain, ³Allergy Unit, IBIMA, Regional University Hospital of Malaga, UMA, MALAGA, Spain.

RATIONALE: The analysis of maturation of dendritic cells (DCs) is a useful *in vitro* assay to analyze their specific response to betalactams. Nevertheless, most studies use monocyte-derived dendritic cells (moDCs) instead of myeloid DCs (mDCs) because of the low number of the later in blood. Although this approximation is well-validated, moDCs could be more similar to monocyte than from DCs. Therefore, the main objective of this study was to analyze the maturation and

activation differences between moDCs and mDCs during the recognition of two betalactams, amoxicillin (AX) and clavulanic acid (CLV).

METHODS: mDCs and monocytes were isolated from peripheral blood mononuclear cells from allergic patients with selective immediate reaction to AX (N=10) or CLV (N=10) and controls (N=10). To obtain moDCs, monocytes were cultured with GM-CSF and IL-4. mDCs and mDCs were cultured with the culprit drug. Expression of CCR7, CD40, CD80, CD83 and CD86 markers were analyzed by flow cytometry and represented as maturation index (MI).

RESULTS: Higher expression of maturation and activation markers were found in allergic patients compared to controls. Higher MI of CCR7, CD40 and CD86 were found in mDCs compared with moDCs in AX allergic patients ($p=0.006$, $p=0.02$, $p=0.02$, respectively). Likewise, higher MI of CCR7 ($p=0.04$) and CD40 ($p=0.01$) were found in mDCs from CLV allergic patients. No differences were found for CD80 and CD83 expression.

CONCLUSIONS: The analysis of maturation and activation in mDCs showed higher MI levels suggesting that the use of these cells could represent a more realistic and accurate approximation to the biological process.

89 Perioperative Use and Safety of Cephalosporin Antibiotics in Patients with Documented Penicillin Allergy

Karen Anstey, MD¹, James Anstey, MD², Alexandra Hilts-Horeczko, PharmD³, Sarah B. Doernberg, MD, MAS⁴, Lee-Lynn Chen, MD⁵, and Iris M. Otani, MD¹; ¹UCSF, Department of Internal Medicine, Division of Allergy & Immunology, San Francisco, CA, ²UCSF, Department of Internal Medicine, Division of Hospital Medicine, San Francisco, CA, ³UCSF, Department of Pharmacy, San Francisco, CA, ⁴UCSF, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, San Francisco, CA, ⁵UCSF, Department of Anesthesia, San Francisco, CA.

RATIONALE: Questions remain regarding safest strategies for cephalosporin administration in patients with listed penicillin allergy (PA). This is highly relevant in the peri-operative setting, where unnecessary avoidance of first-line cephalosporins is associated with increased surgical site infections.

METHODS: Between 6/23/2015–5/31/2018, anesthesia records of adult surgical encounters for patients with listed PA at a tertiary care center were reviewed for age, gender, drug allergies, and peri-operative medications administered. Allergic hypersensitivity reactions (HSR) were graded per NIAID/FEEN criteria. Statistical analyses were conducted in Stata15.

RESULTS: Of 8,770 patients with listed PA, 37.9% [3324/8770] received full doses of peri-operative beta-lactam antibiotics (cefazolin 77.3% [2570/3324], 3rd-5th generation cephalosporins 10.0% [334/3324]), 18.2% [1597/8770] received clindamycin, and 37.4% [3279/8770] received no antibiotic.

Nine HSR occurred (0.10% [9/8770]) in those with a PA. Two HSR occurred after beta-lactam administration (both to cefazolin; anaphylaxis in 0.04% [1/2,570]; mild reaction in 0.04% [1/2,570]) in patients with mild documented penicillin reactions (non-urticarial rash, itching). Patients with documented penicillin anaphylaxis had no observed HSR to any betalactams.

The relative risk of HSR in patients with a PA who received clindamycin, cefazolin, or no antibiotics were 8.98 [95%CI 2.25-35.88], 0.69 [0.14-3.32], and 0.48 [0.10-2.30] respectively.

CONCLUSIONS: This study provides further evidence that patients with listed PA can receive most cephalosporin antibiotics safely. HSR rates were comparable between cefazolin and clindamycin, highlighting the lack of cross-reactivity between penicillin and cefazolin. Data indicate that cefazolin and 3rd-5th generation cephalosporins can be administered as full doses without penicillin skin testing, even in patients with documented penicillin anaphylaxis.

Selective Hypersensitivity Reactions To NSAIDs And Differences Between Pharmacological Groups

Drug Allergy / Drug allergy: diagnosis

Pérez-Sánchez N.¹, Doña I.¹, Bogas G.¹, Gómez F.¹, Guerrero M. A.¹, Cañamero M. D.¹, Jurado-Escobar R.², Cornejo-García J.A.², Mayorga C.², Torres M. J.²

1. Allergy Unit, IBIMA-Regional University Hospital of Malaga-UMA, Malaga, Spain
2. Research Laboratory, IBIMA-Regional University Hospital of Malaga-UMA, Malaga, Spain

Background

Selective hypersensitivity reactions (SHR) are the second most frequent NSAID-induced hypersensitivity. Our aim was to analyze symptoms, diagnostic methods and differences between culprit drugs in patients with NSAIDs SHR.

Method

Patients included were classified as single NSAID-induced urticaria/angioedema/anaphylaxis (SNIUAA) or single-NSAID-induced delayed hypersensitivity reactions (SNIDR) whether the symptoms appeared less or more than 24 hours after NSAIDs administration. Diagnosis was achieved if patients referred ≥ 2 episodes with one NSAID pharmacological group and tolerated acetylsalicylic acid (AAS) or indometacine (if AAS implied) confirmed by drug provocation test (DPT); if < 2 episodes, DPT with culprit drug was also performed. In metamizole-induced- SNIUAA, skin tests (STs) were performed, and if negative a basophil activation test (BAT).

Results

We included 518 adult patients (66% female); 468 (90.3%) were SNIUAA and 50 (9.7%) were SNIDR. Patients suffered a median of 2 SHR episodes; the percentage of patients with only 1 episode was significantly higher in SNIDR (SNIDR 44% vs. SNIUAA 19.65%; $p < 0.0001$) and with ≥ 3 , in SNIUAA group (SNIUAA 29.05% vs. SNIDR 10%; $p = 0.004$). Pyrazolones and arilpropionic acids (AP) were the most frequent culprit drugs for SNIUAA (39.7%, $p = 0.003$) and SNIDR (46.8%, $p > 0.05$) respectively. Anaphylaxis was the most frequent entity in SNIUAA and maculopapular exanthema (MPE) in SNIDR. Analysis by specific group drugs determined that pyrazolones induced most frequently anaphylaxis, MPE and fix drug exanthema (FDE); AP, immediate angioedema, MPE (mostly by dexketoprofen and ibuprofen) and FDE (mostly by naproxen and ketoprofen); arylacetic acids, anaphylaxis and immediate urticaria, in similar proportion; ASA and oxicams, immediate angioedema; paracetamol, immediate urticaria; and etofenamate, contact eczema. DPT confirmed diagnosis in 11.2% patients and history of repeated episodes in 60.4% (76.3% SNIDHR vs 63.6% SNIUAA, $p > 0.05$). STs with metamizole were positive for 72% SNIUAA and for 57.1% SNIDHR ($p > 0.05$). BAT was positive in 25.8% metamizole-induced SNIUAA patients.

Conclusion

Pyrazolones were the most frequently drugs involved and the principal cause of anaphylaxis. Development of better diagnostic tools and relevant clinical differences between NSAIDs groups may contribute to achieve diagnosis.



EAACI Congress 2019

Oral Presentation



This certificate recognizes that

Natalia Pérez-Sánchez

has presented, during EAACI Congress 2019, a presentation entitled:

Selective hypersensitivity reactions to NSAIDs and differences between pharmacological groups

Ioana Agache
EAACI President
2017-2019

Mohamed Shamji
Scientific Programme
Committee Coordinator

Luis Delgado
EAACI Congress
2019 Chair

