

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Reacciones alérgicas inmediatas y selectivas a AINES: nuevos
fenotipos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Diana Victoria Pérez Alzate

Directores

Natalia Blanca López
Gabriela Canto Díez
Luis Antonio Álvarez-Sala Walther

Madrid

© Diana Victoria Pérez Alzate, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



Reacciones alérgicas inmediatas y selectivas a AINES: Nuevos Fenotipos.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Diana Victoria Pérez Alzate

DIRECTORES

Natalia Blanca López

Gabriela Canto Díez

Luis Antonio Álvarez-Sala Walther

Madrid, 2022

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
MÉDICO-QUIRÚRGICAS



Reacciones alérgicas inmediatas y selectivas a AINES: Nuevos Fenotipos.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Diana Victoria Pérez Alzate

DIRECTORES

Natalia Blanca López

Gabriela Canto Díez

Luis Antonio Álvarez-Sala Walther

Madrid, 2022

A Sito por su amor y apoyo incondicional

“Haced todo lo vuestro con amor”

1 Co 16, 14

AGRADECIMIENTOS

Después de un largo camino, llegó el momento de agradecer a todas las personas que me han ayudado y acompañado en este recorrido. En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de Tesis, a Gabriela Canto, por acogerme en tu servicio y darme la oportunidad de empezar este camino con el estupendo equipo de profesionales que lograste formar y unir durante estos años, por compartir tu experiencia con todos, por tu tiempo y entrega, por tantas horas repasando una y mil veces hasta que todo saliera perfecto, pero, sobre todo, gracias por tu cercanía y tus consejos para mi vida personal y profesional. A Natalia, por tu amistad y apoyo continuo e incondicional, por las risas y las lágrimas en momentos difíciles, y por enseñarme día tras día todo lo que sé de este apasionante mundo que es la Alergia a medicamentos. Al Profesor Álvarez-Salas por su disponibilidad, sus ánimos y su confianza, y al Profesor Alberto Tejedor Jorge D.E.P, por su sabiduría y cercanía durante mi residencia en el Hospital Universitario Gregorio Marañón y durante los 3 primeros años en los que inicié este trabajo.

No tengo suficientes palabras para expresar mi más sincera y profunda gratitud a Miguel Blanca, por gran generosidad, sus conocimientos, sus brillantes ideas y su tiempo. Sus enseñanzas y trayectoria profesional han hecho que sea un referente en mi vida profesional. Que este sea el momento para decir, que, sin su ayuda, habría sido imposible llevar a término este trabajo de tesis doctoral.

En especial, quiero agradecer a Jose Cornejo, por ser la primera persona en orientarme para iniciar este proyecto, por sus ideas y sus oportunas aportaciones y por motivarme siempre en los momentos más difíciles.

Ya que tengo la oportunidad de dedicar unas palabras a las personas más importantes, no se me ocurre nadie mejor que a mis compañeras: María, Somoza, Elisa, Paula, Ana y Paco, todos los días con una palabra de ánimo, y cuando no había palabras, con un abrazo era suficiente. Estaré eternamente agradecida por esos momentos y por no dudar nunca de que saldría adelante.

¡Muchas gracias a mi familia! A mis padres, por su ejemplo, y por haberme transmitido el valor del trabajo bien hecho, la constancia y el esfuerzo. Mami, tus consejos, tu apoyo infinito, tu ánimo e ilusión a cada paso que doy y en cada decisión que tomo, Eres un pilar fundamental en mi vida. Papi, tu silencio y tu saber estar en cada momento, me ha enseñado que muchas veces, las palabras sobran si tu vida es un ejemplo para todos.

A mis hermanos, Carlos A y Pablo, quienes además de hermanos son mis amigos, y con quienes comparto lo bueno, lo malo, lo lindo y lo feo, por enseñarme día a día que no hay nada mejor en la vida que la familia reunida y una buena taza de café en la mesa. No quisiera acabar con mi familia sin dar las gracias a mis abuelos, mis queridos abuelos que nos siguen desde algún lugar allá arriba.

Dicen que lo mejor siempre se deja para el final. Por eso el agradecimiento más especial es para Sito, eres quien realmente sabe cuánto esfuerzo, trabajo y sacrificio me ha costado este trabajo. Eres quien más me ha “sufrido” a lo largo de la elaboración de la Tesis. Gracias por animarme a sentarme noche tras noche, por ser generoso con tu tiempo, por quitarme los marrones y las “cosas de casa” para poder concentrarme, por ayudarme a ser fuerte y a levantarme todos los días con una sonrisa. Pero, sobre todo, gracias por tu amor incondicional, por quererme como soy y porque es un regalo compartir la vida contigo.

ÍNDICE

1. Resumen / Summary	8
2. Introducción	20
2.1. Reacciones adversas a fármacos	22
2.1.1. Definición de las reacciones adversas a fármacos	22
2.1.2. Clasificación de las reacciones adversas a fármacos	22
2.2. Reacciones de hipersensibilidad a fármacos	23
2.2.1. Definición y clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos	23
2.2.2. Epidemiología y prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos	25
2.3. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)	26
2.3.1. Definición de los AINEs	26
2.3.2. AINEs más frecuentemente implicados en las reacciones de hipersensibilidad	26
2.3.3. Mecanismo de acción de los AINEs	26
2.3.4. Clasificación de los AINEs según su estructura química	28
2.4. Reacciones de hipersensibilidad a AINEs	29
2.4.1. Epidemiología de las reacciones de hipersensibilidad a AINEs	29
2.4.2. Papel de la atopia en las reacciones de hipersensibilidad a AINEs	31
2.4.3. Mecanismos fisiopatológicos de las reacciones de hipersensibilidad a AINEs	32
2.4.3.1. Reacciones mediadas por un mecanismo inmunológico específico	32
2.4.3.2. Reacciones no mediadas por un mecanismo inmunológico específico ..	34
2.4.4. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a AINEs	35
2.4.5. Fenotipos clínicos y epidemiología de las reacciones de hipersensibilidad a AINEs	36
2.4.5.1. Enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs (EREA)	38

2.4.5.2. Enfermedad cutánea exacerbada por AINEs (ECEA)	38
2.4.5.3. Urticaria/angioedema inducido por AINEs sin patología crónica de base .38	
2.4.5.4. Urticaria/angioedema y/o anafilaxia inducida por un único AINE o grupo de AINEs	39
2.4.5.5 Reacciones de hipersensibilidad selectiva retardadas inducidas por un AINE o grupo de AINEs	42
2.5. Diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a AINEs	44
2.5.1. Diagnóstico de las reacciones selectivas mediadas por un mecanismo inmunológico específico	49
2.5.1.1. Diagnóstico de las reacciones selectivas inmediatas	49
2.5.1.2. Diagnóstico de las reacciones selectivas no inmediatas	56
2.6. Manejo de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a AINEs	57
2.6.1. Manejo de las reacciones de intolerancia cruzada	57
2.6.2. Manejo de las reacciones selectivas	57
2.7. Desensibilización	57
2.8. Publicaciones que componen el presente trabajo de Tesis Doctoral	58
3. Justificación	59
4. Objetivos	62
5. Artículo 1: Immediate hypersensitivity reactions to ibuprofen and other aryl-propionic acid derivates	64
6. Artículo 2: Immediate reactions to more than 1 NSAID must not be considered cross-hypersensitivity unless tolerance to ASA is verified	74
7. Artículo 3: Asthma and rhinitis induced by selective immediate reactions to paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs in aspirin tolerant subjects	83
8. Discusión general	90
9. Conclusiones	99
10. Referencias	101

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los AINE según su capacidad para inhibir las isoformas de la COX.	43
Tabla 2. Clasificación de los AINE según su grupo químico	44
Tabla 2a. Clasificación de los AINEs según se estructura química y conformación molecular	45
Tabla 3. Clasificación de las Reacciones a AINEs y mecanismos inmunológicos implicados	52
Tabla 4. Clasificación antigua de las Reacciones de hipersensibilidad a AINEs según su patogénesis (Stevensson DD, 2001)	53
Tabla 5. Fenotipos clínicos: Clasificación de las reacciones de Hipersensibilidad a AINEs. Tabla adaptada. Modificada por Kowalsky y cols	54
Tabla 6. Fármacos y períodos de evitación previo a la realización de pruebas de exposición controlada (PEC)	64
Tabla 7. Dosis recomendadas de acetyl-salicylate de lisina (L-ASL) para la realización de la PEC bronquial	66
Tabla 8. Concentraciones recomendadas para las ID con paracetamol y metamizol	69
Tabla 9. Fármacos empleados para las pruebas de exposición controlada en pacientes con reacciones selectivas; dosis e intervalos.	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de reacciones de hipersensibilidad según el mecanismo inmunológico de Gell y Coombs, de 1963	41
Figura 2. Estructura tridimensional del Ácido Araquidónico AA (A); COX- 1 (B) y COX-2 (C)	43
Figura 3. Esquema del inicio y desarrollo de las reacciones de hipersensibilidad de Tipo I	49
Figura 4. Tipos de manifestaciones cutáneas en las reacciones de hipersensibilidad a AINEs	56
Figura 5. Grupos de fármacos implicados en las reacciones anafilácticas	57
Figura 6. Grupos de AINEs implicados en las reacciones anafilácticas	58
Figura 7. Exantema fijo medicamentoso (EFM) por alergia a paracetamol	60
Figura 8. Pruebas cutáneas mediante prick test e intradermorreacción con metamizol, a concentración de 4mg/ml. b. Técnica para correcta realización de pruebas cutáneas en prick e intradermorreacción	68
Figura 9. Prueba epicutánea con diclofenaco con lectura positiva a las 96 horas	74

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Participación de las isoenzimas (COX-1 y COX-2) en la regulación fisiológica y los procesos inflamatorios	51
Esquema 2. Algoritmo diagnóstico para el estudio de las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a AINEs. (Kowalsky ML, 2013)	61
Esquema 3. Algoritmo diagnóstico para reacciones de hipersensibilidad Selectivas a AINEs	72

1. RESUMEN

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) son los fármacos más frecuentemente prescritos en todo el mundo para el tratamiento del dolor y patologías inflamatorias. Las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a fármacos se incluyen dentro del tipo B, o no predecibles, las cuales se caracterizan por la liberación de mediadores inflamatorios que inducen una gran variedad de manifestaciones clínicas, entre las que se incluyen reacciones leves como la urticaria y el angioedema, y reacciones graves como el broncoespasmo o la anafilaxia. Según estudios recientes, los AINEs son hoy día los medicamentos más frecuentemente implicados en las RHS, las cuales pueden estar mediadas por un mecanismo inmunológico específico, en concreto por anticuerpos IgE o células T, y conocidas como reacciones alérgicas selectivas (RS), o por un mecanismo no inmunológico, relacionado con la capacidad que tienen estos fármacos de inhibir la enzima ciclooxigenasa (COX-1) y con la subsecuente liberación de mediadores inflamatorios procedentes de la vía del ácido araquidónico, conocidas como reacciones de intolerancia cruzada (IC). Actualmente las reacciones de IC son el modelo mejor estudiado, sin embargo, las RS juegan un papel fundamental en las RHS a AINES siendo el principal desencadenante de cuadros graves de anafilaxia, llegando a representar en algunos países el tipo más frecuente de RHS a AINES. Según la última clasificación de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), existen cinco fenotipos clínicos: a) Enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs (EREA), b) Enfermedad cutánea exacerbada por AINEs (ECEA), c) Urticaria/angioedema inducido por AINEs sin patología crónica de base, d) Urticaria/angioedema y/o anafilaxia inducida por un único AINE o grupo de AINEs y e) Reacciones de hipersensibilidad selectiva no inmediata inducidas por un único AINE o grupo de AINEs. Los tres primeros fenotipos corresponden a reacciones de IC y los dos últimos a RS. Actualmente no existen test in vitro ni in vivo adecuados que permitan identificar los fármacos implicados y dilucidar el mecanismo inmunológico subyacente a este tipo de reacciones. A diferencia de las reacciones que inducen los antibióticos Betalactámicos, donde todos los componentes comparten un anillo común que determina la especificidad de la respuesta y la intolerancia cruzada entre ellos, los AINEs constituyen una familia muy heterogénea de fármacos con estructuras químicas complejas y muy diferentes que dificulta el entendimiento de la reactividad cruzada entre cada fármaco y entre cada grupo, tanto dentro de los casos de IC como en el caso de las RS. Además, dentro de las

RS, las observaciones clínicas sugieren que existen individuos con reacciones a uno o varios grupos de AINEs y con buena tolerancia al ácido acetil salicílico (AAS), así como pacientes, sin patología respiratoria de base, que presentan, tras la toma del medicamento, síntomas exclusivamente respiratorios (rinitis/asma). Es preciso el estudio en detalle de estos cuadros clínicos.

Objetivos, material, métodos y resultados

El objetivo de esta Tesis Doctoral es el estudio de un grupo de pacientes con RS inmediatas inducidas por AINEs, como son la urticaria/angioedema y la anafilaxia, mediante la realización de un fenotipado clínico preciso en todos los casos, y de test in vivo e in vitro en aquellos casos donde estas pruebas estén indicadas, con el fin de realizar un diagnóstico preciso de los enfermos y contribuir a la identificación de endotipos y biomarcadores que ayuden al estudio en profundidad de estas reacciones. Se presentan a continuación los resúmenes de las publicaciones que han dado lugar a esta Tesis.

Artículo 1. Immediate hypersensitivity reactions to ibuprofen and other aryl propionic acid derivatives

En el primer trabajo se estudiaron pacientes que habían presentado una RHS tras la ingesta de un AINEs aril-propiónico (AP), con un intervalo máximo de 1 hora entre la toma del medicamento y la aparición de los síntomas. Tras confirmar buena tolerancia a AAS, en todos los casos se realizó una prueba de exposición controlada (PEC) con ibuprofeno, y adicionalmente con el AP implicado en la reacción (si era diferente al ibuprofeno) en aquellos casos que toleraban ibuprofeno. Del total de 245 pacientes con historia confirmada de RHS a fármacos del grupo AP, el 17% fueron clasificados como RS inmediatas, tanto por historia clínica como por PEC. Por otro lado, 16 de los 20 pacientes con RS fueron respondedores selectivos a naproxeno y dexketoprofeno, con buena tolerancia a ibuprofeno. En resumen, dentro del grupo de los pacientes con RHS a AINEs, derivados del grupo AP pueden inducir RS inmediatas. Dentro de este grupo, existen pacientes respondedores selectivos a un solo derivado AP o a varios derivados del grupo AP, lo que sugiere que esta reactividad cruzada esté mediada por un mecanismo inmunológico.

Artículo 2. Immediate reactions to more than 1 NSAID must not be considered cross-hypersensitivity unless tolerance to ASA is verified

En este segundo estudio se incluyeron pacientes con RS inmediatas ocurridas en un intervalo de tiempo máximo de 1 hora tras la toma de 2 o más AINEs o grupos de AINEs de diferente estructura química. Tras comprobar la tolerancia a AAS, en todos los casos se confirmó la respuesta selectiva a los AINEs implicados mediante un test in vivo y/o in vitro, o mediante una PEC. De un total de 203 pacientes con RHS inmediatas a AINEs, 16 pacientes (7.9%) reunieron los criterios de inclusión. La mayoría de las reacciones ocurrieron con ibuprofeno y otros derivados AP, y con metamizol. Del total de casos incluidos, 11 habían presentado reacción con 2 grupos de AINEs diferentes, y 5 con 3 grupos de AINEs. En resumen, con este estudio concluimos que los pacientes con cuadros clínicos de anafilaxia o urticaria/angioedema inducidos por varios AINEs no deben ser considerados como pacientes con reactividad cruzada hasta demostrarse la tolerancia a AAS.

Artículo 3. Asthma and rhinitis induced by selective immediate reactions to paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs in aspirin tolerant subjects

En el tercer artículo se estudiaron pacientes sin enfermedad crónica respiratoria de base que habían presentado asma y/o rinitis inducidos por la toma de paracetamol o un único grupo de AINEs, y que toleraban AAS. En todos los casos se realizó una evaluación alérgica y una PEC con AAS, y en aquellos casos donde se demostró buena tolerancia a AAS se realizó después una PEC con el AINE implicado. La aparición de síntomas se monitorizó a través de la medición del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) y/o cambios en el volumen de las vías respiratorias nasales antes y después de las PEC. Del total de 21 casos iniciales, se confirmó la aparición de síntomas nasales y/o bronquiales en 10, caracterizados por una disminución significativa del FEV1 y/o una disminución del volumen de la cavidad nasal tras la administración del fármaco. Todos los casos toleraron AAS. Estos hallazgos muestran que existen pacientes tolerantes a AAS, con rinitis/asma inducidos por paracetamol o un único grupo de AINE sin manifestaciones cutáneas ni sistémicas. El hecho de que estos casos puedan representar un nuevo fenotipo clínico no reconocido en la clasificación actualmente aceptada es algo que debe investigarse en mayor profundidad.

Conclusiones

Los resultados presentados en esta Tesis Doctoral aportan datos novedosos acerca de los pacientes con reacciones selectivas a AINEs, demostrando la existencia de nuevos fenotipos, como son los pacientes con RS múltiples y los pacientes con manifestaciones respiratorias aisladas, sin enfermedad respiratoria de base, ambos grupos con buena tolerancia al AAS y no contemplados en la clasificación europea actualmente aceptada para las RHS a AINEs.

1. SUMMARY

Introduction

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly used drugs and widely prescribed for treating pain and inflammatory conditions. Hypersensitivity drug reactions (HDRs) are classified as a type B reaction, or not predictable, which are triggered by the release of anti-inflammatory mediators eliciting a variety of clinical entities ranging from urticaria and angioedema to anaphylactic shock and bronchial asthma. Recent data shows that NSAIDs are the most frequent triggers of hypersensitivity drug reactions (HDR), which may be induced by both specific immunological mechanisms mediated by IgE antibodies or T cells (allergic or selective reactions SR) and mechanisms not based on immunological recognition related to the inhibition of the cyclooxygenase (COX)-1 enzyme and subsequent release of inflammatory mediators from arachidonic acid pathway (cross-hypersensitivity reactions [CRs]). Currently, CRs mediated clinical entities are the best studied models. However, SR are also play a fundamental role in HDRs to NSAIDs, being the main trigger of drug-induced anaphylaxis and it has recently been reported that in some countries they represent the most frequent type of NSAID hypersensitivity. According to the latest classification to NSAIDs hypersensitivity by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), exist five phenotypes: a) NSAIDs-exacerbated respiratory disease (NERD); b) NSAIDs-exacerbated cutaneous disease (NECD); c) NSAIDs-induced urticaria/angioedema in otherwise healthy subjects (NIUA); d) single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA) and e) single-NSAID-induced delayed hypersensitivity reactions (SNIDHRs). The first three groups encompass CRs and the last two SHR. There is a lack of appropriate in vitro and in vivo test to identify these drugs as the culprits and to elucidate the underlying immunological mechanism. Contrary to betalactams reactions, where all drugs share a common ring, they may influence the specificity of the response and cross-reactivity; NSAIDs comprise a heterogeneous family of chemical structures with a variable degree of cross-reactivity within each group. In the case of SR to NSAIDs, there is some evidence indicating that individuals may react to several NSAIDs but tolerance ASA. Focusing on the patients with SR to NSAID and good tolerance to ASA, and respiratory airways symptoms (rhinitis/asthma) may also exist. Therefore, a detailed study of these clinical entities is necessary.

Aim, material, methods and results

The aim of this Thesis is to study in detail a group of subjects who developed immediate selective reactions such as anaphylaxis and urticaria/angioedema to NSAIDs, through precise phenotyping and in vitro/in vitro testing in the indicated cases, in order to make an accurate diagnosis of patients and contribute to the identification of endotypes and biomarkers that help to study these reactions in depth. The abstracts of the papers that compose this Thesis are shown next.

Paper 1. Immediate hypersensitivity reactions to ibuprofen and other aryl-propionic acid derivates.

In the first study, subjects who developed a hypersensitivity drug reaction to aryl-propionic less than 1 hour after drug intake were included. Tolerance to aspirin was assessed and challenge was performed with ibuprofen in all cases, and additionally with the culprit drug (if different) in those patients that tolerated ibuprofen. From the total of 245 patients with a confirmed history of hypersensitivity drug reactions to aryl-propionic, 17% were classified as a selective immediate hypersensitivity reactor by both clinical history and challenge. A selective response to naproxen and dexketoprofen with tolerance to ibuprofen was found in 16 of 20 cases. Within the group of patients with hypersensitivity drug reactions to NSAIDs, aryl-propionic can induce immediate selective reactions. Within this group, selective responses to a single drug or responders to several aryl-propionic may exist, suggesting potential immunological cross-reactivity.

Paper 2. Immediate reactions to more than 1 NSAID must not be considered cross-hypersensitivity unless tolerance to ASA is verified.

In this paper, the patients with two or more immediate reactions occurring in less than 1 hour after intake were included. After confirming tolerance to ASA, the selectivity of the response to two or more NSAIDs was demonstrated by in vivo and/or in vitro testing or by controlled administration. From a total of 203 patients with immediate DHR to NSAIDs, 16 (7.9%) met the inclusion criteria. Most reactions were to ibuprofen and other aryl propionic acid derivates and to metamizole. Two different NSAIDs were involved in 11 patients and 3 in 5 patients. Patients with NSAID-induced anaphylaxis or urticaria/angioedema should not be considered cross-hypersensitivity unless tolerance to ASA is verified.

Paper 3. Asthma and rhinitis induced by selective immediate reactions to paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs in aspirin tolerant subjects.

In this work, we studied patients reporting asthma and/or rhinitis induced by paracetamol or a single NSAID that tolerated ASA. An allergological evaluation plus controlled challenge with ASA was carried out. If ASA tolerance was found, we proceeded with an oral challenge with the culprit drug. The appearance of symptoms was monitored by a clinical questionnaire and by measuring FEV1 and/or nasal airways volume changes pre and post challenge. From a total of 21 initial cases, we confirmed the appearance of nasal and/or bronchial manifestations in ten, characterized by a significant decrease in FEV1% and/or decrease in nasal volume cavity after drug administration. All cases tolerated ASA. This shows that ASA tolerant subjects with asthma and/or rhinitis induced by paracetamol or a single NSAID without skin/systemic manifestation exist. Whether these patients present a new clinical phenotype to be included within the current classification of hypersensitivity reactions to NSAIDs requires further investigation.

Conclusions

The results presented in this Thesis point out novel aspects about the SR to NSAIDs, proving the existence of new phenotypes, such as patients with multiple SR and patients with isolated respiratory manifestations without underlying respiratory pathology both groups with good tolerance to ASA and not included in the currently accepted European classification for RHS to NSAIDs

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AA: ácido araquidónico

AAS: ácido acetil salicílico

Ac: anticuerpo

AE: angioedema

Ag: antígeno

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

Anti-TNF-alfa: Anti Factor de necrosis tumoral - alfa

AP: aril-propiónicos

AR: artritis reumatoide

L-ASL: acetil salicilato de lisina

ASPI Test: *Aspirin Sensitive Patient Identification Test*

CAST: *Cecular Antigen Stimullation Test*

COX: ciclooxigenasa

COX-1: ciclooxigenasa 1

COX-2: ciclooxigenasa 2

COX-3: ciclooxigenasa 3

Df: *Dermatophagoides farinae*

Dp: *Dermatophagoides pteronyssinus*

DRESS: *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

EAACI: *European Academy of Allergy, Asthma and Clinical Immunology*

ECEA: enfermedad cutánea exacerbada por AINEs

EFM: exantema Fijo Múltiple

ELISA: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*

EMP: exantema maculopapular

ENDA: *European Network for Drug Allergy*

EREA: enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs

GA2LEN: *Global Allergy and Asthma European Network*

HANNA: *hypersensitivity to aspirin and others NSAIDs*

HMA: hipersensibilidad múltiple

HS: hipersensibilidad
IC: intolerancia cruzada
ID: intradermorreacción
IF- γ : interferón-gamma
IgE: inmunoglobulina E
IgG: inmunoglobulina G
IgM: inmunoglobulina M
IL: interleuquinas
ISCOX-2: inhibidores selectivos de la COX-2
kDa: kilodalton
LES: lupus eritematoso sistémico
LOX: lipooxigenasa
LT: leucotrienos
LX: lipoxinas
NET: necrólisis epidérmica tóxica
NIUA: *NSAIDs-induced urticaria/angioedema*
OMS: Organización Mundial de la Salud
PC: prueba cutánea
PEC: prueba de exposición controlada
PECB: prueba de exposición controlada bronquial
PECN: prueba de exposición controlada nasal
PECO: prueba de exposición controlada oral
PEGA: pustulosis exantemática generalizada aguda
PG: prostaglandina
PKA: enzima protein-quinasa
PN: poliposis nasal
RAF: reacciones adversas a fármacos
Región Fc: fragmento cristalizable
RHS: reacciones de hipersensibilidad

RI: reacciones inmediatas

RM: reacciones mixtas

RNI: reacciones no inmediatas

RS: reacciones selectivas

SJS: síndrome de Stevens-Johnson

SNIDR: *single-NSAID-induced delayed hypersensitivity reactions*

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

SNPs: *single nucleotide polymorphisms*

TAB: test de activación de basófilos

TTL: test de transformación linfocitaria

UC: urticaria crónica

UCE: urticaria crónica espontánea

2. INTRODUCCIÓN

2. Introducción

El ácido salicílico recibe su nombre de *Salix*, la denominación latina del sauce, de cuya corteza fue aislado por primera vez. Fue sintetizado por 1ª vez por el francés Charles Gerhardt en torno a 1850, pero no fue hasta 1893 cuando el químico alemán Félix Hoffmann, de la compañía Bayer, inició una nueva etapa en la farmacología al conseguir desarrollar un método para la producción del ácido acetilsalicílico, posteriormente comercializado por los Laboratorios Bayer como ASPIRINA (*Settipane GA, 1990*), convirtiéndose en el 1er fármaco del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Posteriormente, ya en la 2ª mitad del siglo XX, surge el resto de AINEs.

De manera paralela al consumo de AINEs comienzan a aparecer las reacciones de hipersensibilidad (RHS) a los mismos. A principio de 1900 Hirschberg publica el primer caso de urticaria/angioedema (AE) relacionados con la toma de ácido acetilsalicílico (AAS), y unos 15 años más tarde se describe la primera reacción asmática atribuida a la ingesta de AAS (*Oot L, 1919*). Aunque la asociación entre ASA-pólipos y asma (del inglés acetylsalicylic acid) fue ya descrita por Widal en 1922, no fue hasta la 2ª mitad del siglo XX cuando se popularizó por el término ASA Triada por Samter y Beers (asma-poliposis-alergia a AAS)

Hoy día se sabe que, aunque las reacciones que afectan a la vía respiratoria son el modelo más estudiado y mejor conocido, la mayor parte de las reacciones afectan a la vía cutánea, bien de manera aislada o bien en forma de anafilaxia.

Los AINEs constituyen hoy día el grupo de fármacos más frecuentemente prescritos y consumidos a nivel mundial, incluido en la edad pediátrica. De hecho, se estima que el consumo de AAS en Estados Unidos es de 50.000 toneladas al año, lo que corresponde a 120 billones de comprimidos de AAS de 300 mg. En España, el consumo de AAS es de 17 comprimidos por persona al año (*Ortega NR, 2007*).

Se trata de un grupo variado de fármacos, químicamente muy heterogéneos, que se emplean como antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Todos ejercen su acción por la capacidad que tienen de inhibir la enzima ciclooxigenasa (COX), estando el mecanismo inmunológico que produce la mayoría de reacciones inducidas por ellos relacionado con esto. Sin embargo, aunque menos frecuentes, los AINEs pueden inducir reacciones inmediatas de carácter grave, incluso pueden llegar a comprometer la vida de los pacientes.

La gran complejidad química de todos estos compuestos ha hecho que hasta el momento sea imposible demostrar *in vitro* la existencia de anticuerpos (Ac) IgE, aunque son muchas las evidencias que existen y que apoyan este mecanismo.

Comenzaremos este trabajo con una introducción general de los conocimientos de las reacciones a fármacos, para continuar con las RHS a AINEs y finalmente aportaremos nuestras observaciones mediante los 3 artículos a partir de los cuales se desarrolla este trabajo con el título “Reacciones alérgicas inmediatas y selectivas a AINES: Nuevos Fenotipos”.

2.1. Reacciones adversas a fármacos (RAF):

2.1.1. Definición de las reacciones adversas a fármacos:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las reacciones adversas a fármacos (RAF) como todas aquellas respuestas nocivas o inexplicadas, o cualquier otro efecto perjudicial no deseado que ocurra tras la administración de una dosis de medicamento normalmente utilizada en la especie humana para la profilaxis, diagnóstico y tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función biológica (*Flórez M, 1998*).

Las RAF son un problema de salud mundial que afecta un gran número de personas de cualquier edad (*Doña I, 2011*), no siendo predecibles antes de la entrada de los medicamentos en el mercado (*Zambonino MA, 2013*).

2.1.2. Clasificación de las reacciones adversas a fármacos:

Según sus características clínicas, químicas y farmacológicas, las RAF pueden diferenciarse en 5 tipos principales:

Tipo A o predecibles: las más frecuentes (70-80%). Se producen por la acción farmacológica del medicamento. Se deben a sobredosificación, toxicidad, efectos secundarios o interacciones con otros medicamentos (*Bernstein JA, 1995*). Normalmente se resuelven disminuyendo la dosis y no existe riesgo para el sujeto si se expone de nuevo al fármaco.

Tipo B o impredecibles: afectan a individuos susceptibles y suponen del 10-15% del total de las RAF (*Rawlins, 1977*). No están relacionadas con el efecto farmacológico del medicamento y se caracterizan por ser impredecibles e independientes de la dosis. Son infrecuentes, y en ocasiones, mortales. Incluye las reacciones de hipersensibilidad a fármacos, término acuñado en la actualidad según las recomendaciones de la nomenclatura

internacional (*Johansson SG, 2001; Szczeklik A, 2003; Johansson SA, 2004*).

Tipo C: se deben al uso prolongado del fármaco, por ejemplo, la dependencia (*Johansson SA, 2004*).

Tipo D o retardadas: en ellas los efectos se muestran a largo plazo, por ejemplo, la carcinogénesis o teratogénesis. (*Johansson SA, 2004*).

Tipo E: el efecto ocurre cuando cesa el tratamiento, conocido “efecto rebote”.

Las reacciones de tipo B, impredecibles y que aparecen en individuos susceptibles, describen las RHS a AINEs, motivo del presente estudio y que desarrollaremos a continuación.

2.2. Reacciones de hipersensibilidad (RH) a fármacos:

2.2.1 Definición y clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos:

La Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) define las Reacciones de Hipersensibilidad (RHS) a medicamentos como todas aquellas respuestas inmunes que provocan daño tisular y pueden causar enfermedades graves (*Global Allergy Atlas, 2014*) por inducir cambios en la membrana celular de basófilos y mastocitos (*Chinen J, 2009*). Las RHS a fármacos se clasifican en alérgicas y no alérgicas. El concepto de alergia a fármacos debe aplicarse únicamente cuando se puede demostrar un mecanismo inmunológico subyacente a la reacción, bien sea mediado por anticuerpos IgE o por células T. Cuando no puede demostrarse la participación de mecanismos inmunológicos específicos se habla de hipersensibilidad no alérgica (*Anderson JA, 1987*).

En 1960, Gell y Coombs estudiaron los diferentes mecanismos inmunológicos implicados en las RHS, clasificándolas en cuatro tipos (*Gell PGH, 1963*). (**Figura 1**). No se debe olvidar que esta clasificación es una sistematización con fines académicos, pero en cada patología específica, varios de estos mecanismos pueden superponerse.

Tipo I: están mediadas por anticuerpos (Ac) IgE, que producen las denominadas reacciones de hipersensibilidad inmediata. La fase de sensibilización se produce en la primera exposición donde el antígeno (Ag) es captado por las células presentadoras de antígenos y presentado a los Linfocitos T; estos a su vez activados, interactúan con las células B produciendo proliferación y producción de anticuerpos IgE específicos, que son secretados al torrente sanguíneo y fijados a través de su región Fc a los receptores de alta afinidad de la superficie de los basófilos circulantes y de los mastocitos tisulares. En

exposiciones sucesivas se produce una interacción entre el antígeno y la IgE, unida al mastocito o al basófilo, que desencadena una cascada enzimática que provoca la activación y degranulación de estas células, con la subsiguiente liberación masiva de mediadores farmacológicamente activos, histamina, leucotrienos (LT) y triptasa, que son los responsables de las manifestaciones clínicas. La presentación clínica más representativa es la anafilaxia.

Tipo II: están mediadas por anticuerpos IgG o IgM, dirigidos contra los antígenos de superficie celular o tisular, que inducen reacciones de citotoxicidad mediadas por la activación de la vía del complemento. La entidad clínica más frecuente son las citopenias, como por ejemplo la anemia hemolítica autoinmune, las vasculitis ANCA+ o la enfermedad de Graves.

Tipo III: están mediadas por inmunocomplejos circulantes de Ag - Ac que se depositan en diferentes tejidos, ejerciendo un efecto de quimiotaxis sobre células polimorfonucleares provocando activación de fagocitos y posterior daño tisular, como ocurre en el lupus eritematoso sistémico (LES).

Tipo IV: también llamadas reacciones de hipersensibilidad retardada están mediadas por linfocitos T. Los fármacos actúan como haptenos e interaccionan directamente con los linfocitos T activándolos e induciendo su proliferación para que actúen como células efectoras. La liberación de quimioquinas, tras el inicio del daño tisular, provoca la captura, extravasación y reclutamiento al tejido de linfocitos T de memoria específicos, que expresan en su membrana los receptores específicos para dichas quimioquinas. Una vez en el tejido, estas células liberan mediadores proinflamatorios y otras citoquinas específicas que atraen al tejido monocitos, macrófagos y otras células responsables de la respuesta inflamatoria, como ocurre en la dermatitis de contacto, enfermedad de Behçet o en la artritis reumatoide (AR).

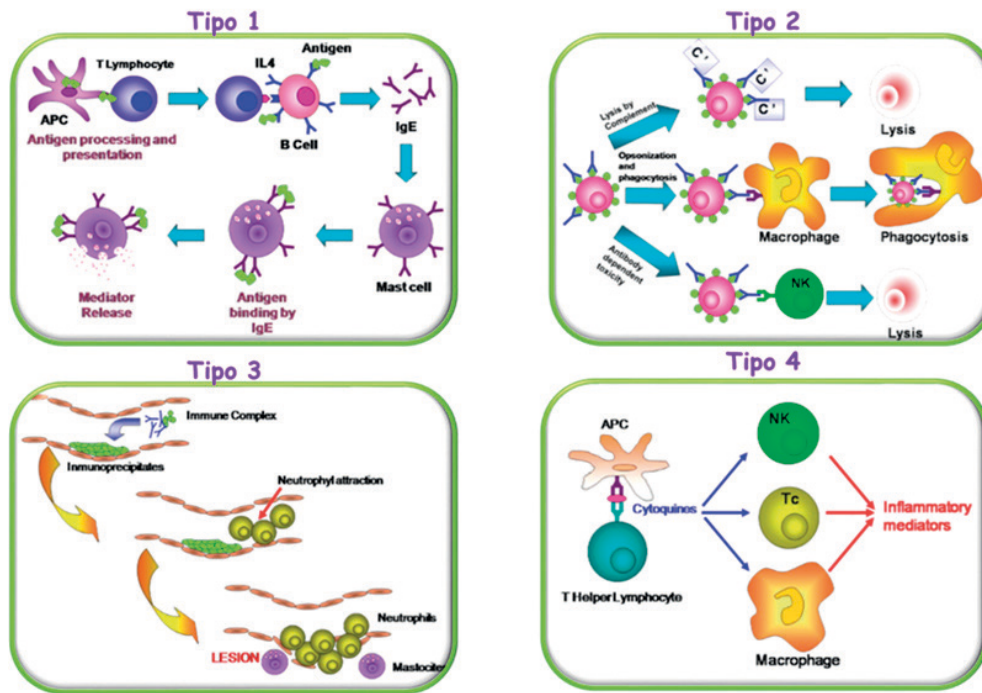


Figura 1: Clasificación de reacciones de hipersensibilidad según el mecanismo inmunológico de Gell y Coombs, de 1963.

A día de hoy, en la clínica diaria, y desde un punto de vista más práctico, Las RHS se clasifican en dos grandes grupos dependiendo del tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la aparición de los síntomas (tiempo de latencia), en reacciones inmediatas y tardías. Esta clasificación propuesta por Levine en los años 60 para las reacciones alérgicas a penicilinas (*Levine BB, 1966*), también es útil para orientar el mecanismo inmune implicado, pudiéndose aplicar al resto de fármacos, por lo que recientemente se ha actualizado (*Romano A, 2019*), considerándose las reacciones como:

- Reacciones inmediatas (RI): reacciones que ocurren entre la 1 a 6 horas tras la administración del fármaco.
- Reacciones no inmediatas (RNI): reacciones que aparecen más de 6 horas después de la administración del medicamento implicado en la reacción.

2.2.2. Epidemiología y prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos:

Las RHS a fármacos son responsables del 3 al 6% de los ingresos hospitalarios y se producen en el 10-15% de los pacientes hospitalizados a nivel mundial (*Thong BY, 2011*). En Europa, constituyeron la segunda causa de consulta alergológica, tras la rinitis, en población adulta e infantil (8,6% y 8,9% respectivamente) (*Liebhart J, 2014*). En España,

son la tercera causa de consulta en los servicios de alergología, tras la rinitis y el asma bronquial (*Gamboa PM, 2009*).

A día de hoy, las RHS inducidas por AINEs son la primera causa de RHS a fármacos en todo el mundo. Se estima que en la población general corresponden a 0,5%-5.7%, cifras que ascienden hasta un 20% en población de algo riesgo como pacientes asmáticos con poliposis, y hasta un 30% en sujetos con urticaria crónica espontánea (UCE). (*Kowalski L, 2013*).

2.3. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):

2.3.1. Definición de los AINEs:

Los AINEs son un grupo heterogéneo de medicamentos con diferente estructura química, con acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Son los fármacos más prescritos en todo el mundo tanto en niños como en adultos (*Motola D, 2004; Fosbol EL, 2008*). Sin embargo, son también la causa más frecuente de RHS a fármacos.

2.3.2. AINEs más frecuentemente implicados en las RHS:

El patrón de consumo de los AINEs ha cambiado en los últimos 30 años (*Doña I, 2011*). El metamizol y el AAS fueron los fármacos más frecuentemente implicados en la década de los 80's y 90's, debido a su alto consumo. Sin embargo, en el periodo comprendido entre el año 1991 al 2000 fue solamente la aspirina®, mientras que en los años 2001 a 2010 los derivados del ácido propiónico fueron los fármacos más utilizados, seguidos de AAS y, en tercer lugar, de las pirazonas (*Quiralte J, 2007*).

En la actualidad, el AAS ha sido reemplazado por otros AINES siendo hoy día los derivados aril-propiónico (AP), y en particular, el ibuprofeno, el más utilizado e implicado en las reacciones, probablemente debido a que es un fármaco de fácil acceso en el mercado. (*Blanca-López N, 2019*).

2.3.3 Mecanismo de acción de los AINEs:

Los AINEs tienen la capacidad de inhibir la producción de mediadores inflamatorios procedentes del ácido araquidónico (AA), fundamentalmente mediante la neutralización de la COX, que convierte el AA en prostaglandina (PG) (*Messaad D, 2004*). En la actualidad se conocen tres isoformas de la COX llamadas COX-1, COX-2 y COX-3 (*Messaad D, 2004*). (*Figura 2*).

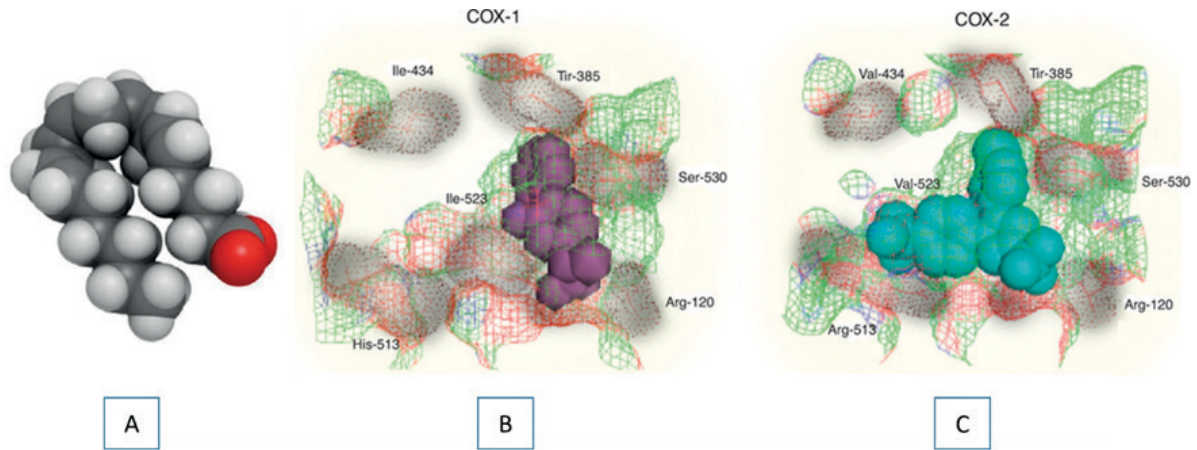


Figura 2: Estructura tridimensional del Ácido Araquidónico AA (A); COX-1 (B) y COX-2 (C).

Estas isoformas pueden bloquearse a través de los siguientes mecanismos: A) Por unión covalente de la serina 530 por acetilación, como es el caso del ASA, B) mediante inhibición competitiva como es el caso del ibuprofeno; C) Por un modelo de unión débil como el naproxeno; o D) a través de una unión proteica, como es el caso de la indometacina (Ortega NR, 2007).

La vía de la COX produce sustancias llamadas prostanoïdes que pueden regular la respuesta inmune e inflamatoria, así como aumentar y sensibilizar la vía del dolor (Ortega NR, 2007).

La variabilidad en la interacción de los AINEs con las isoformas de la COX determina el grado de inhibición y la respuesta a los mismos (Bingham S, 1999), de manera que, según su capacidad de inhibición, los AINEs pueden clasificarse como inhibidores potentes o débiles de ambas isoformas, o inhibidores selectivos únicamente de la COX-2 (ISCOX-2). (Tabla 1).

Tipo de Inhibición	Fármaco
Inhibidores potentes de COX-1 y COX-2	AAS Indometacina Ibuprofeno naproxeno Diclofenaco Ketorolaco Piroxicam Ácido mefenámico
Inhibidores débiles de COX-1 y COX-2	Paracetamol Salsalato
Inhibidores selectivos de COX-2 <ul style="list-style-type: none"> • Parcialmente selectivos (inhiben la COX-1 dependiendo de la dosis) • Altamente selectivos 	Meloxicam Etoricoxib celecoxib

Tabla 1: Clasificación de los AINEs según su capacidad para inhibir las isoformas de la COX.

2.3.4 Clasificación de los AINEs según su estructura química:

De acuerdo a las diferencias en la estructura química y su conformación molecular, los AINES pueden clasificarse en los siguientes grupos: (Pairet M, 1999, Kowalski ML, 2013). (Tabla 2; Tabla 2a).

Grupo Químico	Fármaco
Derivados del ácido salicílico	ácido acetilsalicílico (aspirina), salicilato sódico, salsalato, diflunisal y sulfasalazina
Derivados del ácido acético o aril-acéticos	indometacina, sulindac, tolmetin
Derivados hetero-aril acéticos	diclofenaco, etorolaco, ketorolaco, tolmetin
Derivados del ácido propiónico o derivados aril-propionicos:	ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno y oxaprocin
Ácidos antranílicos o derivados del ácido fenámico (Fenamatos)	ácido mefenámico, ácido, meclofenámico, ácido flufenámico y ácido tolfenámico
Derivados del ácido enólico (oxicames)	piroxicam, meloxicam, tenoxicam y lornoxicam.
Alkanonas	nabumetona
Diaryl-heterociclos (Coxibs, inhibidores selectivos COX-2)	celecoxib, rofecoxib y valdecoxib (los dos últimos retirados del mercado).
Derivados de Pirazolonas*	fenilbutazona, propifenazona, metamizol o dipirona.
Derivados para-amino-fenol	Paracetamol (acetaminofén)**
Derivados de sulfonamidas	nimesulide

Tabla 2: Clasificación de los AINEs según su grupo químico.

*Aunque las Pirazolonas son analgésicos, también presentan una potencia antiinflamatoria leve y acción inhibitoria de la COX-1 débil. **El paracetamol también se incluye en el grupo de los AINEs, pero con acción antiinflamatoria leve.

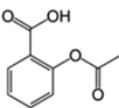
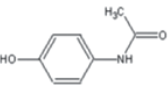
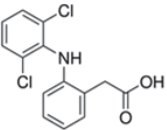
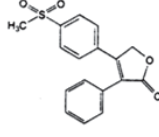
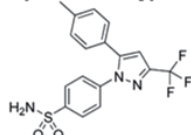
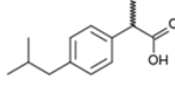
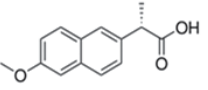
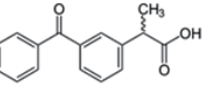
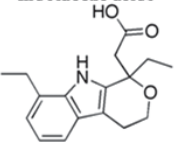
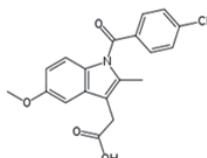
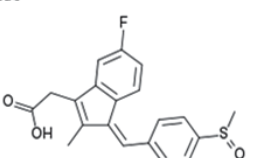
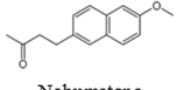
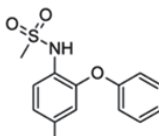
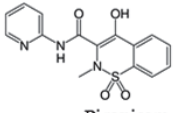
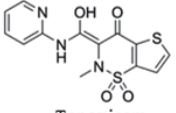
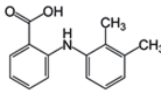
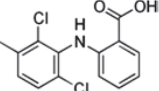
Non selective COX inhibitors			Selective COX-2 inhibitors	
<p>Salicylic acid derivatives</p>  <p>Acetyl-salicylic acid</p>	<p>Para-aminophenol derivatives</p>  <p>Paracetamol</p>	<p>Heteroaryl acetic acids</p>  <p>Diclofenac</p>	<p>Diaryl-substituted furanones</p>  <p>Rofecoxib</p>	
<p>Arylpropionic acids</p>			<p>Diaryl-substituted pyrazoles</p>  <p>Celecoxib</p>	
 <p>Ibuprofen</p>	 <p>Naproxen</p>	 <p>Ketoprofen</p>		
<p>Indolacetic acids</p>			<p>Indolacetic acids</p>  <p>Etodolac</p>	
 <p>Indometacin</p>	 <p>Sunlindac</p>			
<p>Enolic acids</p>		<p>Alkanones</p>  <p>Nabumetone</p>	<p>Sulfonanilides</p>  <p>Nimesulide</p>	
 <p>Piroxicam</p>	 <p>Tenoxicam</p>			
<p>Anthranilic acids</p>				
 <p>Mefenamic acid</p>	 <p>Meclofenamic acid</p>			

Tabla 2a: Clasificación de los AINEs según su estructura química y conformación molecular.

Nota: Permiso de publicación Blanca-López N.

2.4. Reacciones de hipersensibilidad a AINEs:

2.4.1. Epidemiología de las RHS:

El consumo de AINEs en el mundo occidental es extenso y generalizado, y representa un mercado de millones de personas que consumen AINEs sin necesidad de prescripción médica, utilizados masivamente por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, así como por sus efectos beneficiosos en la protección cardiovascular y de eventos trombóticos. Durante muchos años, los antibióticos Betalactámicos han sido considerados la primera causa de reacciones alérgicas a fármacos, Sin embargo,

en la actualidad, los AINEs son considerados el grupo de fármacos más frecuentemente implicados en las RHS a medicamentos en España (*Gamboa PM, 2009*), como puede verse en 2 estudios europeos independientes, los cuales demostraron como los AINEs son los responsables del 35-37% de las RHS, seguidos de los antibióticos Betalactámicos (aproximadamente un 30%) y otros fármacos no Betalactámicos un 15% (*Fosbol EL, 2008; Doña I, 2012*).

Aunque la frecuencia de RHS va a depender de su consumo, todos los AINES con capacidad para inhibir la COX-1, independientemente de su potencia antiinflamatoria, pueden inducir RHS, afectando a día de hoy al 0,5-1.9% de la población general (*Gomes E, 2004*). Clásicamente, el AAS ha sido el fármaco más frecuentemente implicado, sin embargo, cualquier AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden estarlo, con una incidencia estimada del 0,008% (*Gomes E, 2004; Settipane RA, 1980*).

La prevalencia de las reacciones alérgicas a un AINE específico varía entre el 0.1% al 3.6% de los sujetos que toman AINES ocasionalmente o en de forma crónica por un dolor agudo (*Kowalski 2011; Stevenson DD, 2004; Van Der Klauw MM, 1993*). Quiralte y colaboradores, muestran que hasta un 30% de pacientes con antecedentes de HS a AINES presentan HS Selectiva a un AINE específico (*Quiralte J, 2003*).

Las RHS que afectan a un solo AINE con una buena tolerancia al resto es del 23,7% (reacciones selectivas) y las que afecta a los pacientes que responden a todos los AINES (intolerancia cruzada) es el 76,3%. (*Doña I, 2011*). Dentro de este último grupo, datos publicados indican que las reacciones más frecuentes son las que afectan a la piel (*Szczeklik A, 2000*), con cifras en torno al 0.07-0.3% de la población general (*Blanca M, 2009*), bien de forma aislada o combinada con síntomas respiratorias. De hecho, de acuerdo con estudios recientes, en torno a un 61,8% de los pacientes presentan solo síntomas cutáneos, seguido de un 18.2% que presentan una combinación de clínica cutánea y respiratoria, y tan sólo un 9% presentan síntomas respiratorios aislados (*Doña I, 2011*).

En España, han adquirido un papel relevante los AINES derivados del ácido propiónico o aril-propiónicos, que considerados todos en grupo, representan a día de hoy los principales inductores de reacciones selectivas, tanto en niños como en adultos (*Fontaine C, 2005; Blanca-López N, 2019*), con el ibuprofeno en primer lugar (*Kowalski ML, 2011; Himly M, 2003, Gomes E, 2009*) seguido del naproxeno (*Himly M, 2003; González de Olano D, 2007*), incluso por encima de las RS inmediatas inducidas por Pirazolonas, que han sido

hasta ahora las más frecuente implicadas (*Szczeklik A, 1980; Carmona MJ, 1992; Kowalski ML, 1999*). Otros fármacos implicados en estas reacciones son el diclofenaco (*Stevenson DD, 2004; Himly M, 2003; Van Puijenbroek EP, 2002*), el paracetamol (*Vidal C, 1997; Kvedariene V, 2002*), y el naproxeno (*Klote MM, 2005*). También se han publicado casos de shock anafiláctico tras ingesta de celecoxib (*Schuster C, 2003*).

2.4.2. Papel de la atopia en las RHS a AINEs:

La observación clínica sugiere que existe una relación entre la atopia y la hipersensibilidad a AINEs. Se ha descrito una alta prevalencia de enfermedades atópicas en pacientes con hipersensibilidad a AINEs demostrada y respuesta cutánea. (*Sánchez-Borges M, 1997*). Esta observación se confirmó posteriormente en un estudio de casos y controles donde los pacientes con manifestaciones cutáneas mostraron un alto porcentaje de rinitis, rinoconjuntivitis y asma con prueba cutáneas positivas a neumoalergenos, en comparación con controles sanos. (*Sánchez-Borges M, 2001*). Esta relación también ha sido descrita por numerosos investigadores (*Kemp SF, 1995; Quiralte J, 1996; Pastorello EA, 1998; Rosario NA, 2000; Szczeklik A, 2000; Kupczyk M, 2004; Kowalski M, 2006; Hassani A, 2008*).

Los mecanismos que podrían explicar esta relación podrían ser factores genéticos: una posible hipótesis sería que existe una vinculación genética entre los genes de la atopia y la IL-4 sintetasa como responsable de la asociación de hipersensibilidad a AINEs y atopia (*Sánchez-Borges, M, 2012*); y la propia inhibición de la COX-1 por productos derivados de los ácaros: se ha observado que la actividad de la COX-1 es inhibida parcialmente por extractos de *Dermatophagoides farinae* (Df) y *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), pudiendo contribuir a la presencia de reacciones alérgicas severas en pacientes atópicos con hipersensibilidad a AINEs tras la ingesta de alimentos contaminados con ácaros (*Sánchez-Borges, M, 2005*).

Varios estudios apuntan que la asociación HS-atopia, es más frecuente en pacientes que reaccionan a todos los AINEs que en pacientes que responden a un solo grupo de AINEs (*Kasermarn P, 2011, Doña I, 2010*). En el estudio de Doña y cols, realizado con 659 pacientes con hipersensibilidad a AINE, el 60% de los incluidos en el primer grupo son atópicos, observándose diferencias significativas en el grupo control, tanto en pacientes con respuesta cutánea como en aquellos con respuesta respiratoria (*Doña I, 2010*).

2.4.3. Mecanismos fisiopatológicos de las reacciones de hipersensibilidad a AINES:

2.4.3.1 Reacciones mediadas por un mecanismo inmunológico específico:

Existe evidencia de que los AINES pueden actuar como haptenos conjugándose con proteínas e inducir reacciones inmunológicas mediadas por anticuerpos IgE, por activación previa de mastocitos y basófilos, como son la urticaria/angioedema y/o anafilaxia inducida por un único AINE, o RHS que dependen de Linfocitos T, como en las reacciones inmunológicas no inmediatas inducidas por un AINE. (*Stevenson DD, 2001; Canto MG, 2009*).

a. Reacciones inmediatas:

Este tipo de reacción ocurre en respuesta al reconocimiento de la unión del complejo hapteno-molécula transportadora por un anticuerpo IgE específico, localizado en la superficie de mastocitos o basófilos. En la fase de sensibilización el antígeno es captado por las células presentadoras del antígeno y presentado a los linfocitos T, que una vez activados, interaccionan con las células B y a través de moléculas de co-estimulación y de la producción de IL-4, se induce a su proliferación y producción de anticuerpos IgE específicos. Estas moléculas son liberadas al torrente sanguíneo para fijarse a los receptores de alta afinidad, mediante su región Fc, localizados en la superficie de basófilos circulantes y los mastocitos tisulares. (**Figura 3**). En la siguiente exposición al antígeno, éste se une a dos o más moléculas IgE adyacentes de forma simultánea, produciendo un fenómeno llamado “puenteo” que desencadena una cascada enzimática con activación y degranulación celular, que conlleva la liberación de mediadores preformados, farmacológicamente activos, como histamina, LT y triptasa, que son los responsables de los síntomas clínicos. (*Levy BD, 2005*).

Se ha demostrado la presencia de IgE específica mediante pruebas cutáneas y pruebas in vitro (activación de basófilos) a pirazolonas (*Kowalski ML, 1999*), y de forma anecdótica a otros AINES. (*Blanca M, 1989*) aunque vale la pena explorar otros mecanismos no inmunológicamente mediados. (*Canto MG, 2009*).

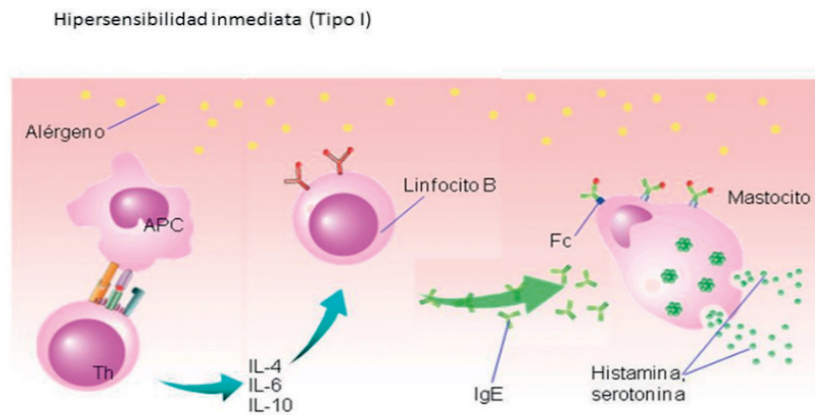


Figura 3: Esquema del inicio y desarrollo de las RH de tipo I.

b. Reacciones no inmediatas:

Son reacciones alérgicas y foto-alérgicas mediadas por un mecanismo celular, donde el fármaco actúa como hapteno e interacciona directamente con las células T activándolas e induciendo su proliferación. Tras el daño en el tejido, se liberan quimiocinas que producen la captura, extravasación y reclutamiento de linfocitos T de memoria específicos en los tejidos, expresados en la membrana a través de receptores específicos. Una vez en el tejido, se liberan mediadores proinflamatorios (como citocinas, entre otros) que atraen al tejido a monocitos, macrófagos y otras células T, responsables de la respuesta inflamatoria.

Estas reacciones de hipersensibilidad retardada dependientes de células T, se encuadran dentro de la clasificación clásica de Gell y Coombs, correspondiendo a las RH de tipo IV, que posteriormente fueron subclasificadas por Pichler tras reconocer la heterogeneidad de las células T (*Pichler W, 2003*), como se detalla a continuación:

Tipo IVa. Reacción de Contacto y foto-contacto. Es considerada una respuesta Th1 con la participación de las células T efectoras y la producción de interferón gamma (IFN- γ), IL-12 y otras citocinas/quimiocinas, con activación de monocitos. (*Pichler W, 2003; Drucker AM, 2011*).

Tipo IVb: el exantema maculopapular (EMP) es la entidad clásica, con células T activadas de tipo CD4 y CD8 presentes en la piel y que forman un infiltrado perivascular acompañado o no de eosinófilos y neutrófilos. Se considera una respuesta Th2, con células T activadas que expresan marcadores de activación como IL-4 e IL-5. (*Chen CB, 2018*).

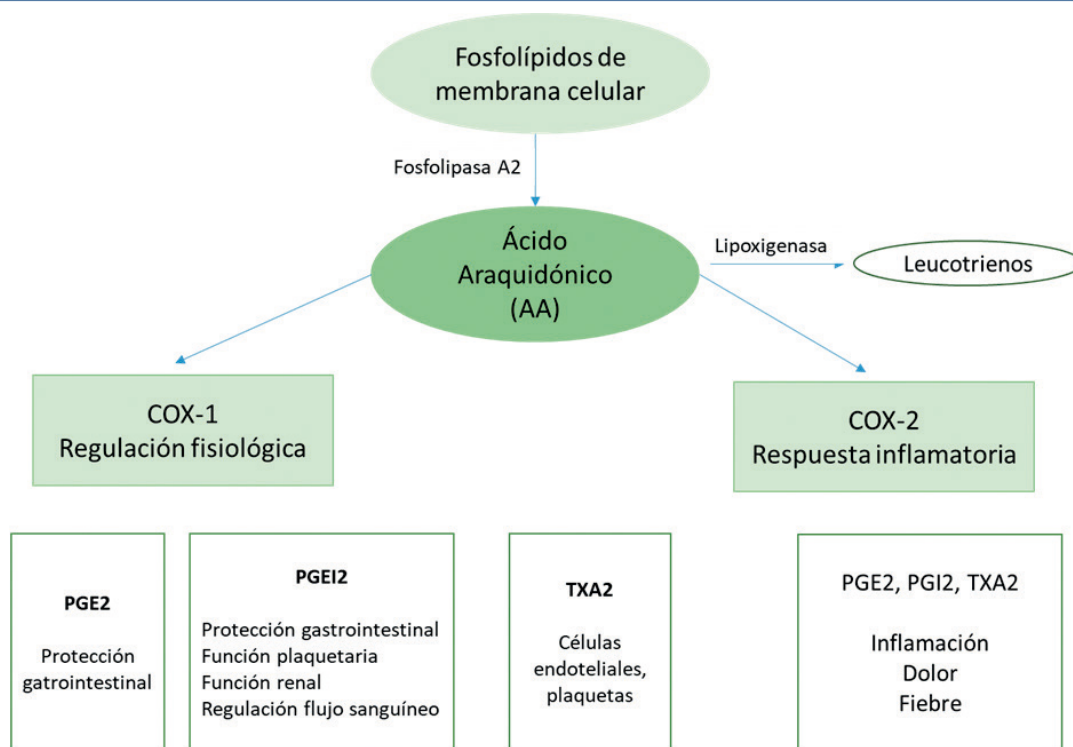
Tipo IVc: Mediadas por células T citotóxicas activadas que liberan forina y granzima B y conducen a la apoptosis y muerte masiva de queratinocitos y otras células. (*Pichler W, 2003; Lerch M, 2018*). En este grupo se encuentran el exantema fijo múltiple (EFM) y entidades muy severas como el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) (*Rho YK, 2010*).

Tipo IVd: el prototipo es la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA). Las células T (IL-8), con reclutamiento y activación de neutrófilos, que son atraídos por la piel induciendo una lesión típica que consiste en pequeñas pústulas confluentes y asépticas. (*Arochena L, 2013; Di Meo N, 2016*).

Tipo IVe. Es el último subtipo descrito con la entidad llamada urticaria tardía desencadenada por AINES, donde las células T activadas (CD4 y CD8) que pueden cuantificarse en sangre periférica y en la inmuno histopatología, pues se observa el mismo patrón en la piel afectada. En el síndrome de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), caracterizado por un exantema, generalizado, menudo acompañado de angioedema, fiebre, afectación articular, malestar general y daño hepático. La neutrofilia y la eosinofilia también pueden estar presentes. (*Schmutz JL, 2010*).

2.4.3.2 Reacciones No mediadas por mecanismo inmunológico:

El AA es un ácido de la membrana celular que produce mediadores inflamatorios, (*Ariza A, 2014; Vane JR, 1971*) y se libera gracias a la acción de la fosfolipasa citosólica A2 de tipo IV (cPLA2) mediante tres vías principales: la vía del enzima COX, la vía de la lipoxigenasa (LOX) y la vía P450-epoxigenasa, responsables de la respuesta inflamatoria (*Esquema 1*).



Esquema 1: Participación de las isoenzimas (COX-1 y COX-2) en la regulación fisiológica y los procesos inflamatorios.

2.4.4. Clasificación de las RHS a AINEs:

De acuerdo al mecanismo fisiopatológico implicado, las RHS a AINEs pueden clasificarse en 2 grandes grupos:

Reacciones de Intolerancia cruzada (IC) o Cross-intolerantes, que son aquellas donde los pacientes reaccionan a todos los AINEs independientemente de su estructura química y están mediadas por un mecanismo no inmunológico, en relación con inhibición en la vía de las PG y la liberación de leucotrienos.

Estas reacciones de IC son las más frecuentes (Doña I, 2011), y ocurren en un tiempo variable tras la toma del medicamento, siendo el intervalo más frecuente de 1 a 6 horas.

Las Reacciones mediadas por un mecanismo Inmunológico específico (Anderson JA, 1987), que incluyen las Reacciones Selectivas (RS) inmediatas y no inmediatas, donde el paciente reacciona tras la toma de un único AINE en concreto o a un grupo de AINEs con una estructura química similar, con buena tolerancia a otro AINE con estructura química diferente, aunque sean inhibidores potentes de la COX-1. En este tipo de reacciones hay un mecanismo inmunológico implicado, ya sea humoral (mediadas por anticuerpos IgE específicos) o celular (mediados por Linfocitos T efectoros) (Szczeklik A, 2009) y representan el 24% de las reacciones de hipersensibilidad a AINEs (Doña I, 2011). (**Tabla 3**)

Clasificación	Fenotipo	Reactividad	Mecanismo	Denominación
No Inmunológico	EREA	Múltiple	inhibición de vía de PG	Reacciones de Intolerancia o cross-intolerantes
	ECEA	Múltiple	desconocido	
	Urticaria/angioedema/ anafilaxia inducido por AINES	Múltiple	desconocido	
Inmunológico	Urticaria/angioedema y/o anafilaxia inducido por único grupo de AINES	Selectivo	IgE/otros	Reacciones de Hipersensibilidad Selectiva
	Reacciones retardadas inducidas por un AINE	Selectivo	células T	
Otros	Órgano específicas: Síndrome Nicolau Meningitis vasculitis	Selectivo	células T/tóxico	

Tabla 3: Clasificación de las Reacciones a AINES y mecanismos inmunológicos implicados.

2.4.5. Fenotipos clínicos y epidemiología de las RHS a AINEs:

Se han propuesto muchas clasificaciones para las RHS a AINEs (Quiralte J, 1996; Caimmi S, 2012). En función del órgano afecto, las reacciones de hipersensibilidad se clasifican según la afectación fundamentalmente respiratoria, cutánea o de múltiples órganos. Estas pueden ocurrir en pacientes con patología de base, como la urticaria, rinitis o asma, así como en pacientes sin patología subyacente. (Quiralte J, 1996).

En el año 2001, Stevenson y cols. proponen una nueva clasificación, basados en los patrones clínicos descritos hasta el momento. (Stevenson DD, 2001) (Tabla 4)

Reactividad	Patrones clínicos
Intolerancia cruzada	Enfermedad respiratoria exacerbada por AINES
	Enfermedad cutánea exacerbada por AINES
	Hipersensibilidad múltiple AINES
Selectiva	Inmediata
	No inmediata

Tabla 4. Clasificación antigua de las reacciones de hipersensibilidad a AINEs según su patogénesis (Stevenson DD, 2001)

La más reciente clasificación y utilizada en la actualidad, es la clasificación propuesta por Kowalski y cols. (*Kowalski ML, 2011; Kowalski ML, 2013*), y aceptada por la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) y el Grupo de estudio Alergia a medicamentos dependientes de EAACI (ENDA) y GA2LEN/HANNA (Red Europea del Asma y Alergia Global), atiende a criterios como manifestaciones clínicas, número de episodios, presencia/ausencia de enfermedad de base, y reactividad cruzada, y diferencia cinco fenotipos clínicos en las RH a AINES (*Kowalski ML, 2011*). Los 3 primeros fenotipos corresponden a reacciones de Intolerancia cruzada (IC), donde se incluyen: Enfermedad respiratoria exacerbada por AINES (EREA); Enfermedad cutánea exacerbada por AINES (ECEA) e Hipersensibilidad múltiple sin patología de base (urticaria/angioedema y/o anafilaxia inducida por AINES).

Los 2 últimos fenotipos corresponden a hipersensibilidad selectiva a AINEs, y son todas aquellas reacciones producidas por un fármaco específico o AINEs con estructura química similar y buena tolerancia a AINEs de estructuras químicas diferentes, donde se incluyen el fenotipo de la Urticaria/angioedema o anafilaxia inducido por un único AINE y las Reacciones tardías inducidas por un único AINE, donde se incluyen las reacciones órgano-específicas, como se detallará más adelante. (*Tabla 5*).

Fenotipo	Características clínicas	Tiempo de Reacción	Enfermedad de Base	Reactividad Cruzada	Mecanismo
Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA)	Obstrucción bronquial, disnea y/o rinorrea, congestión nasal.	Inmediata (usualmente 1 o varias horas después de la exposición al fármaco)	Asma/ rinosinusitis	Reactividad cruzada	No alérgico Inhibición de la COX-1
Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA)	Urticaria (habones) y/o angioedema	Inmediata	Urticaria crónica	Reactividad cruzada	Inhibición de la COX-1
Urticaria/angioedema inducida por AINE (NIUA)	Urticaria (habones) y/o angioedema	Inmediata	No	Reactividad cruzada	Desconocido probablemente inhibición de la COX-1
Urticaria/angioedema o anafilaxia inducido por un único AINE (SNIUAA)	Urticaria (habones) y/o angioedema / anafilaxia	Inmediata	No	No Reactividad cruzada	Alérgico Mediado por IgE
Reacciones tardías inducidas por un único AINE (SNIDR)	Síntomas diversos, uno o varios órganos implicados	Tardía (usualmente > de 24 horas después de la exposición)	No	No Reactividad cruzada	Alérgico Mediado por Linfocitos T

Tabla 5: Fenotipos clínicos: Clasificación de las Reacciones de Hipersensibilidad a AINEs (Tabla adaptada. Modificada por Kowalski y cols).

Desde un punto de vista práctico, la distinción entre estos 2 tipos de reacciones es importante para establecer los procedimientos diagnósticos a utilizar y las recomendaciones terapéuticas indicadas ya que el mecanismo inmunológico implicado en cada uno de estos tipos es diferente.

2.4.5.1. Enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs (EREA):

(Siglas en inglés: NERD - *NSAIDs-exacerbated respiratory disease*).

Clásicamente es el modelo mejor estudiado, aunque no el más frecuente. Este fenotipo hace referencia a pacientes que, teniendo una patología respiratoria de base (asma y/o rinitis) presentan, tras la toma de un AINE, una exacerbación de la misma. El mecanismo subyacente es por inhibición de la COX. Su prevalencia es variable, con cifras que oscilan entre el 4 y el 11% de pacientes asmáticos (*Kowalski ML, 2013; Vally H, 2002*). De acuerdo con el estudio *Alergológica 2015*, que incluye datos únicamente de España, este porcentaje disminuye hasta un 10,8% en pacientes que combinan asma y poliposis naso sinusal, y hasta un 5.6% en aquellos que además presentan Intolerancia a AINES.

La clínica característica de este fenotipo es la obstrucción bronquial, que suele producirse entre 30 y 180 minutos después de la toma del AINE, y que suele ir acompañado de síntomas de vías respiratorias altas (*Alergológica, 2015; Kowalski ML, 2013*).

2.4.5.2 Enfermedad cutánea exacerbada por AINEs (ECEA):

(Siglas en inglés NECD: *NSAIDs exacerbated cutaneous disease*).

Este fenotipo incluye pacientes con patología cutánea de base (UC y/o angioedema), que presentan tras la toma de un AINE una exacerbación de la misma. El mecanismo subyacente es por inhibición de la COX. De acuerdo con algunos estudios la prevalencia asciende hasta un 30% en pacientes con urticaria crónica (*Stevenson, 2004*).

El cuadro clínico se caracteriza por la aparición de habones y/o angioedema, en un intervalo de tiempo de 1-6 horas tras la toma del AINE, siendo más intensos cuando la patología cutánea subyacente está activa (*Kowalski, 2013*). Por lo general, los síntomas mejoran en pocas horas, aunque en los casos más severos pueden persistir incluso días o semanas.

2.4.5.3. Urticaria/angioedema inducido por AINEs sin patología crónica de base:

(Siglas en inglés: NIUA: *NSAIDs-induced urticaria/angioedema*).

Finalmente, este tercer fenotipo incluido en las reacciones de IC incluye pacientes que, sin presentar patología respiratoria ni cutánea de base, presentan tras la toma de un AINE

síntomas exclusivamente cutáneos (urticaria y/o AE). El mecanismo subyacente es por inhibición de la COX. Esta entidad ha adquirido más relevancia en los últimos años ya que de acuerdo con publicaciones recientes es en la actualidad el fenotipo más prevalente (*Doña I, 2012; Jares EJ, 2015; Cavkaytar O, 2016; Mastalerz L, 2019*), aunque su prevalencia exacta en sujetos sin urticaria de base se desconoce por falta de estudios.

A diferencia del fenotipo anterior (ECEA) en este los pacientes sólo presentan síntomas cutáneos cuando se exponen a un AINE, siendo en ocasiones el AE la única manifestación clínica (*Blanca-López N, 2013*). El intervalo de tiempo en el que ocurre la reacción tras la toma del fármaco oscila entre 2-6 horas, aunque algunas veces puede ser superior. Estudios sobre la evolución natural de este fenotipo indican que se trata de una patología estable y que los pacientes presentan una baja probabilidad de desarrollar con el paso del tiempo una urticaria crónica, lo que lo diferencia del fenotipo anterior (EREA) (*Doña I, 2014*).

Los dos fenotipos que se describen a continuación corresponden a las reacciones selectivas a AINEs mediadas por un mecanismo inmunológico específico, tema central de este trabajo de tesis doctoral.

2.4.5.4. Urticaria/angioedema y/o anafilaxia inducida por un único AINE o grupo de AINEs:

(Siglas en inglés: SNIUAA: *single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis*).

Este fenotipo incluye las reacciones selectivas inmediatas, es decir aquellas donde los síntomas aparecen en un intervalo de tiempo máximo de 1 hora tras la toma de un AINE o grupo de AINEs, independiente de la potencia inhibitoria de la COX del mismo, y presentado buena tolerancia a otros AINEs diferentes no relacionados químicamente. Este tipo de reacciones, como se dijo anteriormente y a diferencia de las reacciones de IC, están mediadas por un mecanismo inmunológico específico, que en este caso en concreto son anticuerpos IgE.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, éstas están en la mayoría de los casos bien definidas, manifestándose en forma de urticaria y/o angioedema (**Figura 4**) en los casos más leves, y de anafilaxia en los más graves, los cuales pueden progresar a shock anafiláctico e incluso la muerte (*Lopatin A, 1972; Patriarca G, 1973; Kowalski ML 1999*).

En cuanto a la frecuencia, los casos leves como las urticarias representan según algunos trabajos hasta el 15% de los pacientes con urticaria inducida por AINEs (*Quirarte J, 2004*).



A. Urticaria

B. Angioedema facial

Figura 4. Tipos de manifestaciones cutáneas en las RHS a AINEs.

Con respecto a las manifestaciones graves como la anafilaxia, hay que destacar que, hasta la fecha, los AINEs son considerados como los primeros (*Kemp SF, 1995; Mullins RJ, 2003*) o segundos agentes causales (*Cianferoni A, 2001*) de la misma. Entre los diferentes grupos de AINEs, cualquiera de ellos puede inducir este tipo de reacciones (*Canto MG, 2009*), tanto en población infantil como adulta o anciana, (*Jares EJ, 2015*), como se muestra en la **Figura 5**; siendo los derivados aril-acéticos y los aril-propiónicos los que más las producen, seguidos de los antibióticos Betalactámicos y otros fármacos. Además, es importante resaltar que, en algunos casos, las reacciones pueden aparecer como la primera y única manifestación clínica.

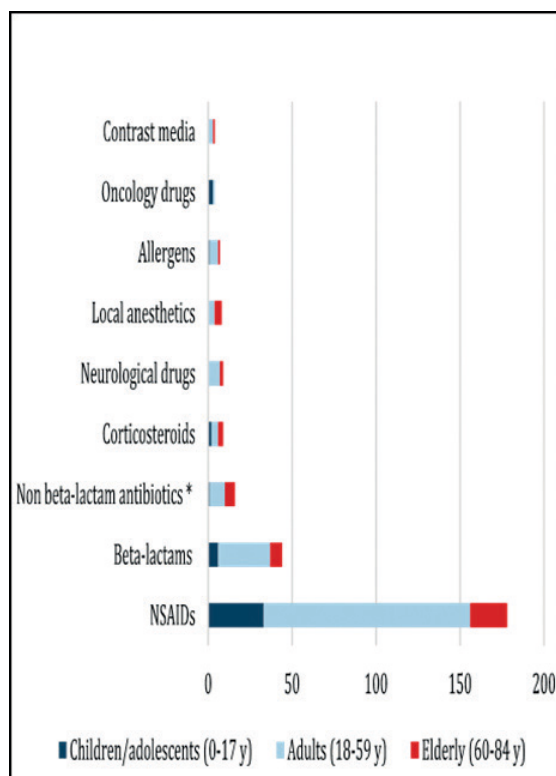


Figura 5. Grupos de fármacos implicados en reacciones anafilácticas.

Y con respecto a los diferentes grupos de AINEs, como se puede ver en la Figura 6, cualquiera de ellos es capaz de inducir reacciones graves, siendo hoy día en muchos países, como por ejemplo España (Gómez E, 2009) y Latinoamérica (Jares EJ, 2015), los principales inductores las pirazolonas.

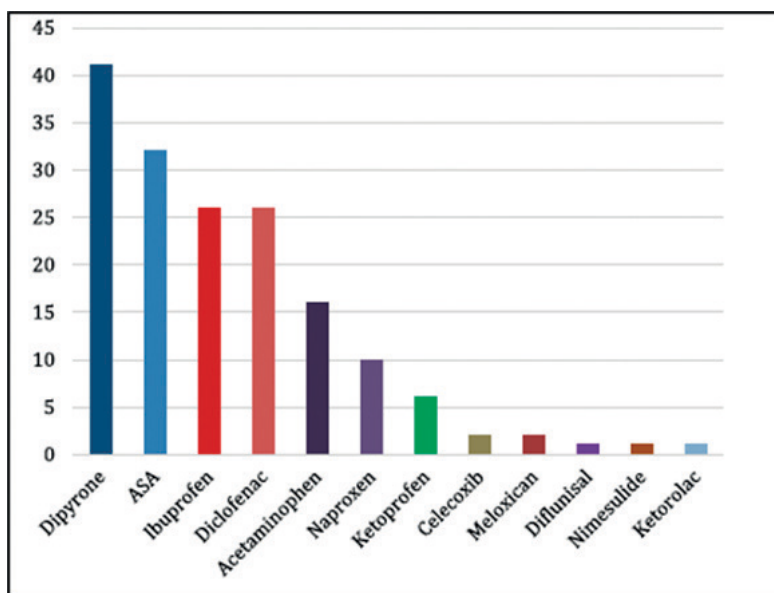


Figura 6. Grupos de AINEs implicados en reacciones anafilácticas

Profundizando en más detalle en la clínica que inducen los diferentes grupos de AINEs, la forma más grave de anafilaxia, el shock anafiláctico, llega a representar en pacientes con alergia a Pirazolonas hasta el 18-30% de los casos (Himly M, 2003). En cambio, en pacientes con alergia selectiva al paracetamol, las manifestaciones clínicas más frecuentes son, afortunadamente, reacciones más leves como la urticaria generalizada y el angioedema (De Paramo BJ, 2000), aunque también se han descrito casos severos en forma de shock anafiláctico (Bachmeyer C, 2002).

En cuanto al hecho de que sucesivas exposiciones a un AINE específico puedan determinar la existencia de cuadros anafilácticos no hay datos concluyentes, aunque diferentes trabajos apuntan a que un porcentaje de casos pueden desarrollar reacciones graves. De hecho, en un análisis prospectivo sobre pacientes con anafilaxia inducida por AINEs, hasta un 20% de los casos incluidos habían presentado con anterioridad una reacción exclusivamente urticariforme (Quiralte J, 1996, 1997). Por otro lado, datos publicados indican que estas manifestaciones sistémicas graves pueden incluso ocurrir en algunos pacientes durante la realización del estudio alergológico, como es el caso de las pruebas cutáneas y de las pruebas de exposición controlada, tanto oral, bronquial como nasal (Quiralte J, 1996).

2.4.5.5 Reacciones de hipersensibilidad selectiva retardada inducidas por un AINE o grupo de AINEs:

(Siglas en inglés: SNIRD, *single-NSAID-induced delayed hypersensitivity reactions*). El quinto y último fenotipo reconocido actualmente también está incluido dentro de las reacciones selectivas, que son aquellas donde los pacientes desarrollan síntomas ante la exposición a un único AINE o grupo de AINEs de estructura química similar, teniendo buena tolerancia al resto. En este caso, a diferencia de las reacciones inmediatas, los síntomas aparecen en un intervalo de tiempo superior a 1 hora tras la exposición al fármaco, pudiendo aparecer incluso varios días o semanas después del inicio del tratamiento (*Pichler WJ, 2003*).

Estas reacciones al igual que el fenotipo anterior, están mediadas por un mecanismo inmunológico específico, en este caso en concreto por células T, específicamente linfocitos T CD4 y CD8. Sin embargo, en contraposición con el grupo anterior, las manifestaciones clínicas incluidas son más heterogéneas, abarcando desde cuadros leves a reacciones severas, que pueden llegar a comprometer la vida de los pacientes. Afortunadamente, la mayoría de los cuadros inducidos son de carácter leve, principalmente urticarias no inmediatas (*Nettis E, 2003*) y exantemas maculopapulares (EMP) (*Szczeklik A, 2009*), aunque también reacciones de foto sensibilidad y dermatitis de contacto (*Andreu I, 2010*). En estas últimas el AINE implicado más frecuentemente es el ketoprofeno tópico (*Bagheri H, 2010*), aunque se han descrito con otros AINES como el diclofenaco, la indometacina, el flurbiprofeno, el bufexamac, el etofenamato, y el ibuprofeno (*Pigatto PD, 1993*).

Dentro de las formas graves se incluyen desde casos menos severos como el exantema fijo medicamentoso (EFM) (**Figura 7**), que en la mayoría de los casos no supone una amenaza para la vida de los pacientes (*Koshelev MV, 2012*); hasta reacciones cutáneas graves con síntomas sistémicos que sí que suponen un riesgo para la vida de los pacientes, como es el síndrome de hipersensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS); la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), (*Puga J, 1996; Savin J, 2001, Mahboob A, 1998*); reacciones ampollosas como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o la necrólisis epidérmica tóxica (NET) que, aunque menos frecuentes son muy graves y asocian una alta mortalidad, (*Letko E, 2005*), estando inducidas en la mayoría de los casos por las oxicamas, aunque también se han relacionado con fenilbutazona y oxifenbutazona (*Mockenhaupt M, 2008*). Otras reacciones órgano-específicas más raras

y de las que se han descrito únicamente casos aislados son neumonitis por AAS, sulindac e ibuprofeno (Savin JA, 2001), nefritis (Esteve JB, 2005) y las meningitis asépticas por ibuprofeno (Ashwath ML, 2003).



Figura 7. Exantema Fijo Medicamentoso (EFM) por alergia a paracetamol

Otras entidades clínicas descritas:

Otras entidades clínicas observadas en la práctica clínica y publicadas, y que no se adaptan bien a los fenotipos hasta ahora reconocidos, lo constituyen las denominadas reacciones mixtas (RM) o blended reactions (Doña I, 2019; Doña I, 2011), y la anafilaxia inducida por AINEs dependiente de alimentos:(Caimmi S, 2012; Quiralte J, 1996,).

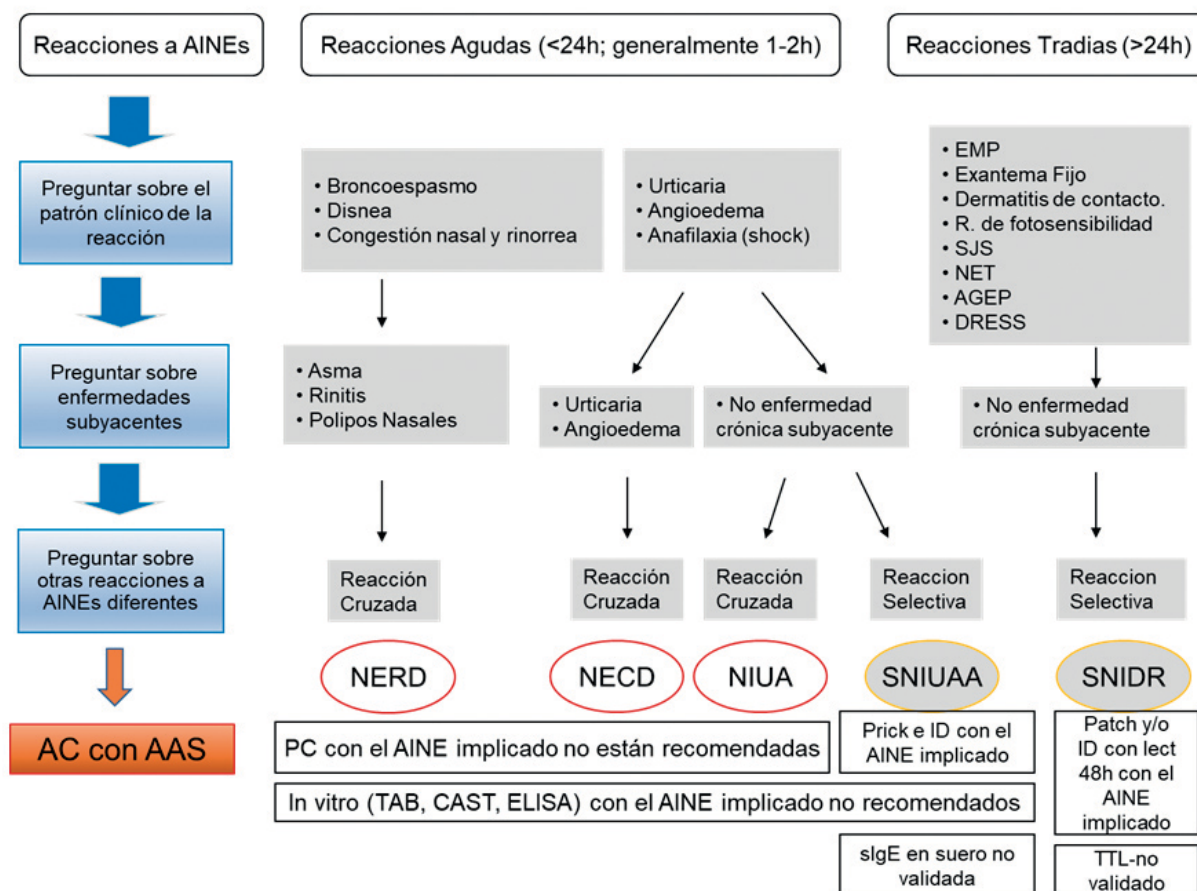
La primera de ellas, es decir las reacciones mixtas, incluyen los casos donde, tras la toma de diferentes AINEs no relacionados químicamente, los pacientes presentan una combinación de síntomas cutáneos y respiratorios. Se consideran la segunda entidad clínica más frecuente tras el fenotipo de las NIUA, constituyendo más de la cuarta parte de las reacciones de IC en adultos (Doña I, 2018).

La segunda entidad hace referencia a las reacciones anafilácticas secundarias a la ingesta de un alimento y un AINE (Cardona V, 2012; Dubois AEJ, 2018), ya que se ha descrito que estos fármacos pueden exacerbar una anafilaxia inducida por alimentos, algunas ocasiones de forma aislada (Paul E, 2000), y en otras en relación con el ejercicio físico (Harada S, 2001; Worm M, 2018), que actúa también como cofactor o potenciador.

2.5. Diagnóstico de las RHS a AINEs:

El diagnóstico de las RHS a AINEs se basa, como para cualquier otro fármaco, en la realización de una detallada historia clínica, cuyo valor es relativo, realización de pruebas cutáneas y test in vitro, con un valor limitado, y finalmente pruebas de exposición controlada, hoy día consideradas el *GOLD STANDARD* para el diagnóstico.

A continuación, se explicará cada una de estas pruebas en detalle, basándonos en el algoritmo diagnóstico propuesto por el grupo ENDA para este tipo de RHS (*Kowalski ML, 2013*) y cuyo primer paso siempre va dirigido a excluir la presencia de una reacción de intolerancia cruzada con una PEC con AAS para, una vez excluido el caso, acabar filiendo correctamente al paciente en el fenotipo clínico correspondiente. En las Reacciones agudas, con cuadros respiratorios y cutáneos acompañados o no de enfermedad de base, en donde se encuadran las RS y las reacciones tardías, con una gran variabilidad de respuesta, desde cuadros leves hasta cuadros más graves. (*Esquema 2*).



Esquema 2. Algoritmo diagnóstico para el estudio de las RHS a AINEs. (Traducido de Kowalski y cols, Allergy, 2013).

Historia clínica:

En términos generales, para el diagnóstico de las RHS a AINEs, como con cualquier reacción alérgica a fármacos, mediada o no por mecanismos inmunológicos, el primer paso es la realización de una detallada historia clínica o anamnesis, la cual orientará el protocolo diagnóstico a seguir. En cuanto a los ítems o aspectos a recoger en dicha anamnesis destacan: género, edad, tiempo transcurrido desde la reacción hasta la realización de la anamnesis, AINE y/o grupos de AINEs implicados en la reacción, motivo de la ingesta del fármaco, intervalo de tiempo que transcurre entre la toma del AINE y la aparición de los síntomas, el número de episodios presentados, tratamiento recibido, el tiempo en el que se resuelve el cuadro clínico, y finalmente AINEs tolerados (en caso de haberlos) con posterioridad a la reacción.

En la mayoría de los casos, debido al tiempo transcurrido desde que se produce la reacción hasta que se realiza la anamnesis, por un lado, y por otro la falta de precisión de los pacientes al recordar lo sucedido, así como posibles AINEs tolerados con posterioridad, la historia clínica tiene un valor limitado para llegar a un diagnóstico de certeza.

Existen pocos estudios sobre reacciones a AINEs orientados a medir el peso específico que tiene la historia clínica para el diagnóstico. De acuerdo con algunos autores (*Viola M, 2010*), desde un punto de vista práctico, la distinción entre los 2 grandes tipos de reacciones existentes es importante para establecer los procedimientos diagnósticos a utilizar y las recomendaciones terapéuticas a seguir, ya que el mecanismo inmunológico implicado en cada uno de estos tipos es diferente. En cambio, posteriormente, en un estudio posterior realizado por nuestro grupo (*Blanca-López N, 2013*), se vio que determinados aspectos recogidos en la historia clínica si pueden influir en la realización del estudio. Así se demostró que cuando el número de AINEs implicados era igual o superior a 3, cuando el intervalo transcurrido entre la toma del AINE y la aparición de la reacción era inferior a 1 hora, y en caso de género femenino, el riesgo relativo de ser finalmente confirmado como alérgico era superior que cuando no se daban estas condiciones. Así en este estudio se concluyó que cuando el número de AINEs era superior a 3 un 92% de los casos se confirmaban, lo que permitía en estos casos valorar prescindir de las pruebas de exposición controlada sin contribuir a un sobre diagnóstico de casos, con lo que esto conlleva. De aquí la importancia de recoger de la forma más precisa los datos en la historia clínica.

Siguiendo el algoritmo diagnóstico anterior, en el caso de sospecha de RHS a AINEs, después de la anamnesis, el siguiente paso a seguir va siempre dirigido a confirmar o excluir la existencia de una intolerancia cruzada que, dentro de este tipo de reacciones es la entidad más frecuente, con una probabilidad del 76% vs 34% (*Doña I, 2013*). Dado que las pruebas cutáneas no son un procedimiento diagnóstico útil debido a que no existe un reconocimiento inmunológico de estos fármacos, y puesto que en la actualidad existen pocas pruebas in vitro disponibles ya que no se dispone de datos de sensibilidad y especificidad al no estar suficientemente validadas ni estandarizadas, quedarían las pruebas de exposición controlada (PEC) como el método diagnóstico de elección (*Kowalski ML, 2013*). En este sentido, cuando existen solo 1 o 2 grupos farmacológicos implicados, siempre es necesario la realización de una prueba de exposición controlada con AAS, salvo en casos donde este es el AINE implicado donde se recomienda la realización de la PEC con otro AINE de gran potencia inhibitoria frente a la COX-1, a ser posible el ibuprofeno (*Kowalski ML, 2013*).

Pruebas de exposición controlada (PEC):

En Europa, el grupo de trabajo HANNA (*Hypersensitivity to Aspirin and others NSAIDs*) y el programa GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network), así como el grupo ENDA (*Nizankowaska-Mogilnicka E, 2007*), han publicado diferentes guías para la estandarización y realización de las PEC en los casos de RHS a AINEs, que se describirán a continuación. A modo general las indicaciones/contraindicaciones de estas pruebas son:

Indicaciones de las PEC:

Las PEC se realizan en pacientes con sospecha de RHS a uno o varios AINEs con los siguientes objetivos:

- Confirmación del diagnóstico de sospecha, en casos con historia clínica compatible con HS a AINEs.

- Confirmar la tolerancia a fármacos alternativos seguros para el paciente.

Contraindicaciones de las PEC:

- Pacientes que rechazan el estudio
- Pacientes con enfermedad respiratoria obstructiva grave, con FEV1 menor de 1,5 L, o en aquellos en los que durante las exposiciones con placebo presentan unos valores de FEV1 con una variabilidad mayor del 20%, debido, por ejemplo, a la existencia de hiperreactividad bronquial.

- Mujeres embarazadas

- Pacientes con infecciones agudas como sinusitis purulenta, asma reagudizada por infección respiratoria, o sujetos que presenten una exacerbación del cuadro respiratorio (*Stevenson DD, 1984*)
- Pacientes con trastornos psiquiátricos que interfieran con la realización de la PEC.
- Pacientes que no puedan tomar AINEs por la aparición de efectos secundarios o por su patología de base como insuficiencia renal o úlcera gastroduodenal, etc.)
- Antecedentes de reacciones anafilácticas previas a AINEs.

Estas pruebas se realizan con una metodología simple ciego controlado con placebo, con las medidas de seguridad necesarias para tratar las reacciones graves que puedan presentarse, tanto en infraestructura como con medicación. En cuanto a la realización, se recomienda suspender los siguientes fármacos que podrían enmascarar los resultados como se indica en la **Tabla 6**.

Fármaco	Período de evitación previo al inicio de PEC
Antihistamínicos	5 días
Corticoides nasales	7 días antes, o a dosis tan bajas como sea posible
Antagonista de leucotrienos	1 semana antes
Corticoides inhalados	Mantener estable durante la prueba
Agonistas-B2 de acción corta	6-8 horas antes
Agonistas-B2 de acción larga	24-48 horas antes
Bromuro de ipatropio	24-48 horas antes
Cromoglicato de sodio	8 horas antes
Alfa-agonistas nasales u orales	24 horas antes
Teofilina	24-48 horas antes

Tabla 6: *Fármacos y períodos de evitación previo a la realización de PEC. (PEC: Prueba de Exposición controlada)*

En los tratamientos crónicos con corticoides orales, la dosis no debe exceder los 10 mg al día de prednisona o su equivalente. Algunos autores sugieren que los corticoides por vía sistémica pueden reducir el riesgo de broncoespasmo en pacientes con síntomas respiratorios, y ser responsables de falsos negativos. (*Nizankowaska-Mogilnicka E, 2007*).

Tipos de PEC:

Dependiendo de la sintomatología presentada por el paciente existen diferentes tipos de PEC a considerar, siendo los más utilizados por estar bien validados la oral, bronquial y nasal. Otras vías como la conjuntival, la tópica o la intravenosa (*Vally H, 2002; Mita H, 2004*), aunque posibles, no están suficientemente estudiadas.

No existe un protocolo unánimemente aceptado para la realización de las PEC, y los que existen difieren en el intervalo de tiempo administrado, en las dosis crecientes de AINEs, la dosis acumulada del fármaco y los criterios de positividad de la prueba, lo que dificulta la comparación de resultados obtenidos con protocolos no siempre homologados. (*Szczeklik A, 2009*).

Pruebas de exposición oral controlada (PECO):

Se considera hoy día el *Gold standard* para el diagnóstico, tanto en adultos como en niños, teniendo una muy buena sensibilidad (89%) y especificidad (93%). Se trata de un estudio simple ciego controlado con placebo, consistente en la administración oral de dosis crecientes del fármaco en estudio, en intervalos de tiempo predeterminados hasta alcanzar la dosis terapéutica. El estudio AAS comienza con 50 mg hasta alcanzar una dosis acumulativa de 500 mg el primer día, y hasta 1 gr el 2º día, a intervalos de 1.5-2 horas, con un tiempo de observación final de 2 horas. En casos donde el AAS es el implicado la PECO debe hacerse con otro inhibidor potente de la COX-1, a ser posible el ibuprofeno (*Doña I, 2011*).

Prueba de exposición bronquial controlada:

Indicada en el caso de pacientes con asma siempre y cuando previo al inicio de la prueba se confirme un FEV1 superior al 70% del predicho. Se trata de una prueba con una sensibilidad y especificidad menores a las de la exposición oral (77% y 93% respectivamente), pero es un método más rápido y seguro de realizar que la PECO, aunque con un valor predictivo negativo menor (64% vs 77%). Para su realización se utilizan 3 soluciones incrementables de ácido salicílico de lisina (L-ASL), con dosis consecutivas de L-ASL inhaladas cada 30 min, con mediciones del FEV1 a nivel basal y después 10-20-30 min después de cada dosis inhalada, hasta alcanzar una dosis acumulativa de 181,90 mg de AAS o hasta que ocurra un descenso del $FEV1 \geq 20\%$ (*Nizankowaska-Mogilnicka E, 2007*). (*Tabla 7*).

Concentración de L-ASL (M)	Número de inhalaciones	Dosis inhaladas de Aspirina (mg)	Dosis acumulada de Aspirina (mg)
0,1	1	0,18	0,18
0,1	2	0,36	0,54
0,1	5	0,90	1,44
0,1	13	2,34	3,78
1	4	7,20	10,98
1	9	16,2	27,18
2	11	39,60	66,78
2	32	115,20	181,98

Tabla 7. Dosis recomendadas de L-ASL para la realización de la PEC Bronquial (L-ASL: acetil salicilato de lisina; PEC: Prueba de Exposición Controlada).

Prueba de exposición nasal controlada:

Es una prueba sencilla, con una especificidad del 92.5-95,7% y una sensibilidad del 80-86,7%. Está indicada en aquellos pacientes que presentan síntomas predominantemente nasales y en aquellos con asma grave donde la provocación ORAL/BRONQUIAL están contraindicadas, por tener un menor riesgo para el paciente, aunque el VPN de la prueba es inferior a las dos anteriores (~77%). Por este motivo, en los casos con resultado negativo, es necesario completar el estudio con una administración bronquial y oral ya que la prueba nasal por sí sola no excluye el diagnóstico. Para su realización, después de una provocación nasal con NaCl para excluir hiperreactividad nasal inespecífica, se instila una dosis total de 80 µl de L-ASL (AAS 16 mg), con mediciones consecutivas del flujo inspiratorio y volúmenes nasales en las siguientes 2 horas a intervalos de tiempo de 10 min, y un tiempo de observación final de 2 horas. Se considera una respuesta positiva cuando aparecen síntomas nasales y un descenso del 25% en el flujo nasal total medido (*Nizankowaska-Mogilnicka E, 2007*).

Prueba de exposición parenteral controlada:

Se emplea únicamente en el caso de fármacos de administración parenteral, y si no existen alternativas por vía oral. El estudio se realiza mediante la administración subcutánea, intravenosa o intramuscular del preparado comercial, comenzando con diluciones 1/10 y aumentando la dosis de forma progresiva hasta alcanzar la dosis habitualmente utilizada en la práctica clínica o bien hasta la aparición de una respuesta positiva.

2.5.1. Diagnóstico de las reacciones selectivas mediadas por un mecanismo inmunológico específico:

Una vez excluida la existencia de una intolerancia cruzada a AINEs, el siguiente paso, siguiendo el algoritmo diagnóstico especificado previamente, va orientado a fenotipar correctamente al paciente dentro de las reacciones de tipo selectivo, inmediatas o tardías.

2.5.1.1. Diagnóstico de las RS inmediatas:

En este caso la anamnesis también va a tener valor crucial ya que, cuando el paciente refiera haber presentado varios episodios con un único AINE o AINEs del mismo grupo químico, y asegure o se compruebe buena tolerancia posterior a otro inhibidor potente de la COX-1, se podrá establecer el diagnóstico exclusivamente por la anamnesis. Por otro lado, datos referidos en la historia como la sintomatología presentada, compatible con urticaria/AE/anafilaxia, y el intervalo de tiempo fármaco-reacción, en este caso inferior a 6 horas, nos harán sospechar una posible reacción selectiva inmediata, ayudándonos a seleccionar las siguientes pruebas diagnósticas a realizar, pruebas cutáneas y/o test in vitro, las cuales variarán según el fármaco implicado y la gravedad de la reacción presentada.

Pruebas cutáneas:

Según las recomendaciones para el estudio de medicamentos, se inicia con la realización de una prueba intraepidérmica (o prick test) que consiste en la punción del fármaco con una lanceta en la zona volar del antebrazo, para que penetre una pequeña cantidad del medicamento (*Bernstein JA, 1995*). A los 15-20 minutos se realiza la lectura que se considera positiva si tiene un diámetro de pápula con eritema mayor o igual a 3 mm de diámetro, comparándolo con el control negativo (*Adinoff AD, 1990*). Si la lectura es negativa, a continuación, se realiza una prueba intradérmica (ID), que consiste en la aplicación del fármaco en la superficie anterior del antebrazo mediante una aguja de insulina con el bisel hacia arriba, formando un ángulo de 45° con la piel. Se inyecta 0.001 / 0.005ml del fármaco hasta conseguir un habón de 2-3 mm de diámetro y se lee a los 20 minutos. Se considera positiva una pápula de al menos 5 mm de diámetro mayor que el control negativo, acompañado de eritema. (*Figura 8*).

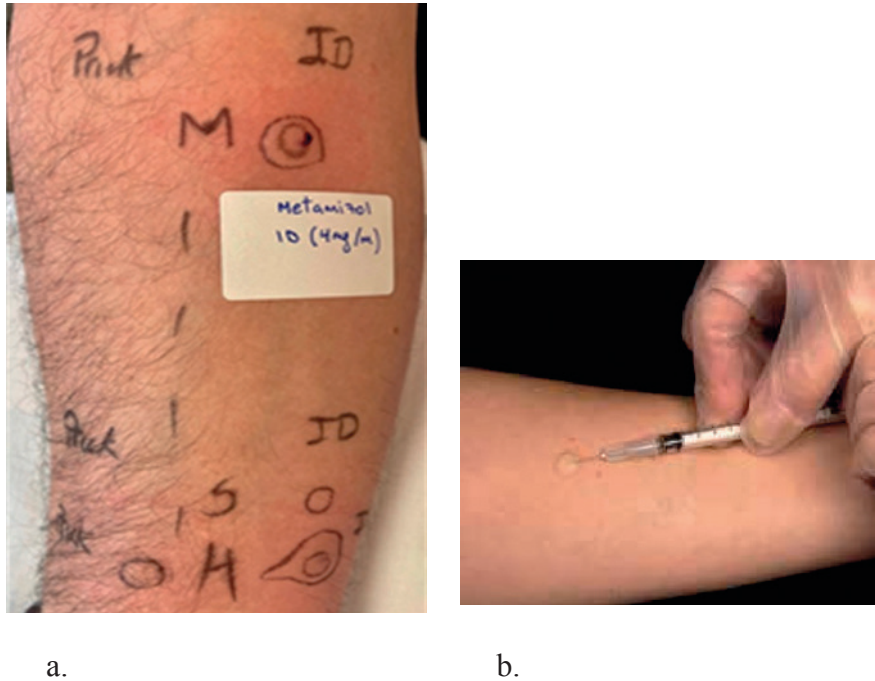


Figura 8: a. Pruebas cutáneas mediante prick test e intradermorreacción con metamizol, a concentración de 4mg/ml. b. Técnica para correcta realización de pruebas cutáneas en prick e intradermorreacción.

Durante la realización de las pruebas cutáneas, especialmente en las intradérmicas, pueden aparecer reacciones sistémicas. En general, los síntomas aparecen de inmediato a la realización de la prueba y se controlan con la administración de antihistamínicos y/o corticoides, incluso adrenalina si presenta una reacción sistémica potencialmente grave. Aunque la ID puede ser más sensible, un resultado negativo no excluye el diagnóstico, por lo que debe confirmarse mediante PECO. Las pruebas cutáneas como parte del diagnóstico de HS a AINES no están validadas para todo los AINES, pero si son útiles para el metamizol y el paracetamol.

Con respecto al grupo de pirazonas, se ha encontrado una proporción significativa de pacientes con alergia a pirazonas con pruebas cutáneas positivas al fármaco responsable (Czerniawska-Mysik G, 1981), tanto intraepidérmicas como en intradermorreacción, con diferentes diluciones para propifenazona, noraminofenazona o aminofenazona (Kowalski ML, 1999; Himly M, 2003). En el estudio de Himly y cols (Himly M, 2003), un 38% de los casos se comprobó mediante intradérmica, y un 48% mediante intradermorreacción en los casos de alergia a propifenazona. En otro estudio de Quiralte y cols (Quiralte J, 1999),

se encontró que el 89.3% de las pruebas cutáneas fueron positivas con propifenazona, pero negativas con noramifenazonas. En contraposición, se han descrito estudios con un alto porcentaje de pruebas cutáneas positivas con noramifenazonas (*Gamboa PM; 2003*). Se ha demostrado una falta de reactividad cruzada entre pirazolonas, por lo que debe utilizarse el propio derivado responsable de la reacción en la realización de las pruebas cutáneas.

En el caso del paracetamol, Paramo y cols (*Paramo BJ, 2000*), evalúan cuatro pacientes con hipersensibilidad selectiva a paracetamol confirmada mediante prueba de provocación controlada, donde las pruebas cutáneas con el paracetamol fueron positivas en el 50% de los casos.

Las concentraciones recomendadas para las pruebas cutáneas con metamizol y paracetamol son las siguientes: (**Tabla 8**) (*Mona K, 2018*).

Concentraciones para realizar pruebas cutáneas con AINEs		
	Prick test	ID
Paracetamol	10 mg/mL	1 mg/mL
Metamizol	40-400 mg/mL	0,4-4 mg/mL

Tabla 8: Concentraciones recomendadas para las ID con paracetamol y metamizol. Adaptado Mona K, 2018.

En la mayoría de los casos con RS inmediata a otros AINEs no pertenecientes al grupo de las Pirazolonas, solo se han podido detectar pruebas cutáneas positivas en algunos casos aislados o en series muy pequeñas de pacientes (*Canto MG, 2009*). Éstos evalúan la eficacia de las pruebas cutáneas para el diagnóstico de esta entidad. Otros casos encontrados de forma aislada es el caso de los salicilatos (*Blanca M, 1989*) o con el diclofenaco (*Himly, 2003*), pero estos resultados no han podido reproducirse con posterioridad.

En la actualidad, no está recomendado el uso estandarizado de las pruebas cutáneas para el diagnóstico de hipersensibilidad por AINEs en niños y adolescentes.

Pruebas In vitro:

Kowalski y cols. (*Kowalski ML, 1999*) detectaron IgE específica a noraminofenazona en un grupo de 38 pacientes y Himly y cols, detectaron IgE específica para propifenazona en 58% de los pacientes (*Himly M, 2003*).

a. Medición de IgE específica sérica:

Actualmente, las técnicas de inmunoensayo para la evaluación de la IgE específica disponibles en el mercado parecen ser menos útiles que las pruebas cutáneas, y a día de hoy, no están recomendadas para el estudio de los AINEs.

El método más utilizado ha sido el ELISA (*Rubio M, 1994, Kowalski ML, 1999, Himly M, 2003*) donde el hapteno se acopla a un portador, que es una proteína como la albumina sérica humana, usando una molécula de 4 átomos de carbono (*Himly M, 2003*).

Para la mayoría de los AINEs no se dispone de datos de sensibilidad y especificidad. Se ha detectado IgE específica a noraminofenazona en un grupo de 28 pacientes estudiados (*Kowalski ML, 1999*). En otro estudio, la IgE específica para propifenazona fue detectada en el 58% de los pacientes (*Himly M, 2003*) y la IgE específica para noraminofenazona y propifenazona en el 41,5% de los pacientes (*Rubio M, 1994*). Para otros AINEs, se ha podido detectar la presencia de IgE específica de forma anecdótica (*Canto G, 2009*).

b. Pruebas de activación celular:

Existen 2 tipos de pruebas de uso extendido que han demostrado utilidad en el diagnóstico de algunas RHS Selectiva a AINEs: el CAST (pruebas de liberación de sulfidoleucotrienos) y el TAB, con la expresión de CD63 en la superficie de los basófilos en el diagnóstico de alergia a pirazonas, aunque en series limitadas de casos (*Sabbah A, 1996; De Weck AL, 2004; Ebo DG, 2008*).

En un estudio realizado con 26 pacientes para identificar HS a noraminofenazona, realizado mediante TAB y CAST (*Gamboa M, 2004*), se encontró una sensibilidad del 42.3% para TAB con una especificidad del 100%, mientras que el CAST presentó una sensibilidad del 52% y especificidad del 90%. Ambas técnicas combinadas lograron identificar un 76.9% de los pacientes con HS a noraminofenazona.

En otro estudio posterior realizado por Gómez E y cols, se estudiaron 51 pacientes con RHS inmediatas a metamizol, confirmadas mediante pruebas cutáneas o PECO, y encontraron una sensibilidad del 54.9% y una especificidad del 85.7% en el TAB en el caso de la dipirona (*Gómez E, 2009*).

Las diferencias en la sensibilidad encontradas en ambos estudios pueden ser debidas a diferencias en el intervalo de tiempo transcurrido entre el momento de la reacción y la realización del estudio. Éste fue mayor en el estudio de Gamboa y cols, de 16.9 meses, que en el de Gómez y cols, de 8 meses, y a diferencias en la selección de los pacientes, ya que el porcentaje de pacientes que presentaron anafilaxia fue menor en el primero que en el segundo estudio. Se hacen necesarios más estudios para reproducir estos resultados y poder demostrar la eficacia de estas pruebas en el diagnóstico de HS selectiva a pirazolonas.

Tal como se ha demostrado con otros fármacos, tanto *in vivo* como *in vitro*, (*Moss J, 1995; Blanca M, 1999; Monneret G, 2002*), como es el caso de los Betalactámicos, la realización precoz de las pruebas durante las primeras semanas tras la reacción parece ser esencial para obtener un resultado positivo, debido al aclaramiento de los anticuerpos IgE específicos con el paso del tiempo (*Gamboa PM, 2003; Gómez E, 2009*). Se ha visto como en el seguimiento de pacientes con RHS a pirazolonas, a los 6 meses de presentar la reacción, el 60% de los casos mostraron un TAB negativo (*Gómez E, 2009*). En el estudio de Gamboa y cols (*Gamboa P, 2004*), el TAB presentó una sensibilidad del 43% y una especificidad del 100%, con un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 99,4% para el AAS.

La sensibilidad y especificidad fueron del 11,7% y 100% para el paracetamol, 15% y 100% para el metamizol, y 43.3% y 93.3% para el diclofenaco respectivamente. La sensibilidad global para el total de los cuatro AINEs descritos fue del 63.3% y la especificidad del 93.3%. Sin embargo, este estudio presenta algunas limitaciones ya que se utilizó una población heterogénea de pacientes con HS de tipo respiratorio y/o cutáneo, sin encontrarse diferencias en cuanto a la reactividad *in vitro* entre ambos grupos de pacientes, además de que el grupo control no se clasificó adecuadamente según atópicos y no atópicos.

c. Triptasa sérica:

Los niveles de triptasa sérica por inmunoensayo pueden utilizarse en los casos de RI de tipo anafiláctico, como marcador de activación mastocitaria. Se deben realizar determinaciones en el momento de la reacción, a la hora y a las 24 horas después de la reacción. Se considera un valor elevado por encima de 15 mcg/L.

Pruebas de exposición oral controlada con AINEs:

Como se dijo anteriormente, se considera el Gold estándar para el diagnóstico (*Macy E, 2007; Nizankowaska-Moglinicka E, 2007*), ya que generalmente representa la vía natural

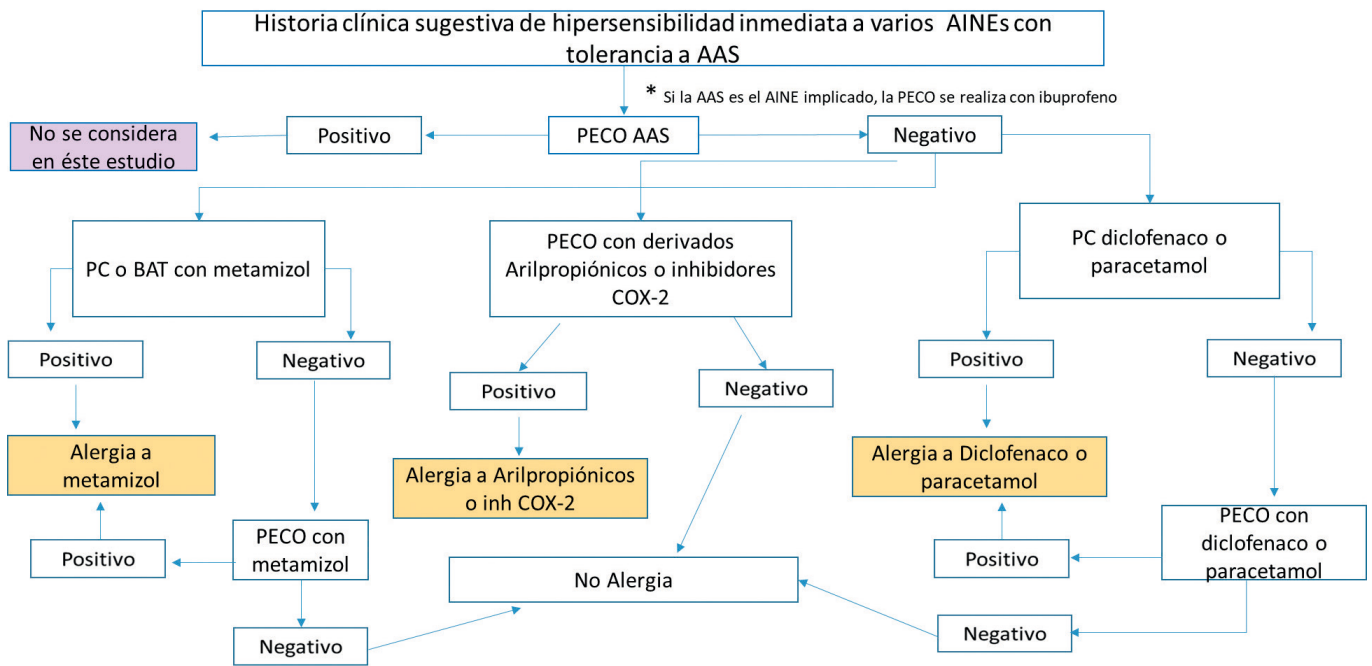
de exposición al fármaco, además de ser el único método que permite identificar a pacientes con síntomas exclusivamente cutáneos.

En este tipo de reacciones, la PECO con AAS u otros AINEs se realiza para descartar la existencia de reactividad cruzada en primer lugar, y confirmar el diagnóstico de alergia selectiva, indicado sólo en aquellos casos donde sea posible porque las características de la reacción lo permitan (*Carmona MJ, 1992, Asero R, 2006*). (**Esquema 3**). Es importante tener siempre en cuenta que una re exposición al AINE implicado o a otro estructuralmente relacionado, podría desencadenar una nueva reacción potencialmente más grave. Por este motivo, la realización de la PECO en reacciones graves inmediatas como la anafilaxia es controvertida. Algunos autores recomiendan realizarla con cautela, mientras que otros la desaconsejan, especialmente en el caso de las pirazolonas (*Asero R, 2005*).

En la práctica clínica, la realización de la PECO está indicada con un AINE que sea un potente inhibidor de la COX-1, a ser posible el AAS, o si es éste el implicado el ibuprofeno (*Quiralte J, 1997*). Las principales diferencias en la PECO entre pacientes con IC y pacientes con RS, son:

- Menor dosis del fármaco de inicio indicada en las RS, así como menor tiempo de observación final.
- Intervalo de tiempo entre las dosis administradas del AINE menores en las RS.
- Posibilidad de realizar del estudio en un único día en el caso de las RS (excepto en casos seleccionados).

A continuación, detallamos el protocolo que hemos utilizado para el estudio de las RHS a AINEs tras confirmar la buena tolerancia a AAS (**Esquema 3**): se realizan PC y/o TAB, si el metamizol es el AINE implicado, o PC únicamente, si el diclofenaco y/o el paracetamol son los fármacos implicados; si el resultado es positivo, se confirma la alergia selectiva al fármaco estudiado; si el resultado es negativo y no existen contraindicaciones para la realización de una PECO, se procede con la administración controlada del AINE o AINEs implicados en la reacción hasta alcanzar una dosis terapéutica, confirmándose el diagnóstico de alergia selectiva al AINE y/o AINEs estudiados en caso de resultar positiva. En el caso de los derivados aril-propiónicos o inhibidores de la COX-2, con los que no se recomienda la realización de PC, se realiza directamente la PECO con el/los fármacos implicados, que, si es positiva, confirma el diagnóstico de alergia selectiva a los AINEs del grupo de los AP o inhibidores de la COX-2, según corresponda. (**Tabla 9**).



Esquema 3: Algoritmo diagnóstico para reacciones de hipersensibilidad Selectivas a AINEs

AINE	Dosis utilizada en PECO para paciente con sospecha o confirmación de Reacciones Selectivas (dosis total acumulada)
Paracetamol	5, 50, 100, 350 mg (500 mg)
Piroxicam	5, 5, 10 mg (20 mg)
Diclofenaco	5, 15, 30 mg (50 mg)
Metamizol/dipirona	1er día: 5, 10, 50 mg 2do día: 50, 150, 300 mg (575 mg)
Ibuprofeno	5, 50, 100, 200, 250 mg (600 mg)
Indometacina	5, 5, 15, 25 mg (50 mg)
AAS	1er día: 5, 30, 100 mg 2do día: 150, 300 mg (500 mg)

Tabla 9. Fármacos empleados para la PECO en pacientes con Reacciones Selectivas; dosis e intervalos (Doña I. 2011); PECO: Prueba de exposición oral controlada; AAS: ácido acetil salicílico

2.5.1.2. Diagnóstico de las RS No inmediatas:

Se encuadran dentro de este fenotipo todas las reacciones que, una vez descartada la intolerancia cruzada, aparecen con un intervalo de tiempo superior a 6 horas tras la administración del AINE. Aunque en este fenotipo no se encuadran los pacientes incluidos a estudio para la realización de este trabajo de tesis doctoral, siguiendo la metodología realizada en los fenotipos anteriores, a continuación, se describirán brevemente las pruebas diagnósticas disponibles.

Pruebas cutáneas:

Existen la posibilidad de realizar pruebas epicutáneas o pruebas de parche, recomendadas para fármacos insolubles; pruebas intradérmicas con lectura tardía (48-72 horas), preferibles para fármacos solubles y en casos de reacciones de foto sensibilidad, está la posibilidad de realizar pruebas de foto parche (*Bruynzeel, 2004; Barbaud A, 2014; Hasan T, 1996*)

Los resultados con estas pruebas son muy variables y aunque en general la sensibilidad de las mismas no es óptima, sí que tiene muy buen valor predictivo positivo (*Whittman LR, 2000; Zedlitz S, 2002*).



Figura 10: Prueba epicutánea con diclofenaco con lectura positiva a las 96 horas.

Pruebas in vitro:

Test de Transformación Linfocitaria (TTL): Es el más utilizado, se basa en la detección de linfocitos activados frente al hapteno en estudio, en este caso el AINE. Es un test con baja sensibilidad

Biopsia cutánea:

La evaluación histopatológica de las lesiones cutáneas puede ser útil para el diagnóstico diferencial de las reacciones incluidas en este fenotipo.

Pruebas de exposición controlada:

Indicada en caso de reacciones leves como la urticaria no inmediata o el exantema maculopapular, estando completamente contraindicada en todas las reacciones severas.

2.6. Manejo de los pacientes con RHS a AINEs:

El manejo de estos pacientes también difiere dependiendo de si hablamos de reacciones de intolerancia cruzada o de tipo selectivo.

2.6.1. Manejo de las reacciones de IC (EREA, ECEA y NIUA):

En estos casos, una vez confirmado el diagnóstico, deben evitarse todos los AINEs, independientemente de su potencia inhibitoria de la COX-1, en cualquier de sus formas de presentación y por cualquier vía de administración. Sin embargo, los pacientes necesitan alternativas analgésicas y antiinflamatorios, por lo que nuestro siguiente paso a seguir será siempre la búsqueda de alternativas seguras, cuya tolerancia deberá ser siempre comprobada mediante PECO en una unidad de HDD de Alergología (*Blanca-López N, 2017; Viola M, 2007; Bavbek S, 2007; Kowalski ML, 2006; Stevenson DD, 2016; Baldassarre S, 2006; Mastalerz L, 2006; Celik G, 2005; Nettis E, 2005; Woessner KW, 2002; Woessner KM, 2004*).

2.6.2. Manejo de las reacciones selectivas:

En estos casos, la actitud a seguir es más sencilla que en el caso de las reacciones de IC ya que los pacientes, una vez diagnosticados de RS a un grupo farmacológico de AINEs, solo deberán evitar dicho grupo, no siendo necesaria la comprobación de tolerancia a otros grupos farmacológicos no relacionados químicamente.

2.7. Desensibilización:

Finalmente, en aquellos casos diagnosticados de alergia a un AINE o grupo de AINEs y que precisen de este tratamiento, se puede plantear una prueba de desensibilización, indicada sólo en aquellos donde no existen alternativas terapéuticas eficaces al AINE al que el paciente es alérgico, como es el caso del AAS en procesos isquémicos donde los pacientes precisan anti agregación con el mismo.

Hasta la fecha se han publicado diferentes protocolos que varían en función del fenotipo clínico, con diferencias en las dosis y vías de administración. Sin embargo, en el caso de las RS inmediatas medidas por IgE los procedimientos indicados son los mismos que los clásicamente utilizados para otros fármacos como los Betalactámicos (*Wong JT, 2000; Macy E, 2007, Breslow RG, 2209; Scherer K, 2013; Castells MC, 2014*)

2.8. Publicaciones que componen el presente este trabajo de Tesis Doctoral:

1. Immediate hypersensitivity reactions to ibuprofen and other arylpropionic acid derivatives.

N Blanca-López, D Pérez-Alzate, I Andreu 2, I Doña, J A Agúndez, E García-Martín, M Salas, M Á Miranda, M J Torres, J A Cornejo-García, M Blanca, G Canto.
Allergy 2016 Jul;71(7):1048-56.

2. Immediate Reactions to More Than 1 NSAID Must Not Be Considered Cross-Hypersensitivity Unless Tolerance to ASA Is Verified.

Pérez-Alzate D, Cornejo-García J, Pérez-Sánchez N, Andreu I, García-Moral A, Agúndez JA, Bartra J, Doña I, Torres MJ, Blanca M, Blanca-López N, Canto G. Original article
J Investig Allergol Clin Immunol 2017; Vol. 27(1):32-39.

3. Asthma and Rhinitis Induced by Selective Immediate Reactions to Paracetamol and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Aspirin Tolerant Subjects.

Diana Pérez-Alzate, Natalia Blanca-López, Inmaculada Doña, José A. Agúndez, Elena García-Martín, José A. Cornejo-García, James R. Perkins, Miguel Blanca, Gabriela Canto.
Front Pharmacol 2016 Jul 20;7:215.

3. JUSTIFICACIÓN

3. Justificación

Las reacciones alérgicas a medicamentos constituyen un problema sanitario de gran relevancia a nivel mundial, que afecta a todos los rangos de edad. En nuestro país, estos pacientes se evalúan en unidades especializadas de los Servicios de Alergología, existiendo en las últimas décadas un aumento en la demanda para la realización de los estudios debido a un aumento en la prevalencia. Otro hecho que influye en la necesidad de realizar correctamente estos estudios está directamente relacionado con el hecho de que existe un porcentaje no despreciable de la población etiquetada erróneamente de alergia a fármacos (según algunos estudios hasta un 60% de casos), lo que supone en muchas ocasiones la utilización de fármacos alternativos que pudieran ser menos eficaces y más costosos (*Quirce S, 2006*).

Aunque clásicamente los antibióticos Betalactámicos han sido los fármacos más frecuentemente inductores de reacciones de hipersensibilidad, en los últimos años se ha producido un aumento progresivo de las RHS inducidas por AINEs, lo que probablemente está relacionado con un aumento en su consumo, siendo considerados hoy día los primeros agentes causantes de RHS en todo el mundo, tanto en población adulta como infantil.

El diagnóstico de las RHS a AINEs es muy complejo, debido en gran parte a la complejidad de la estructura química de estos compuestos. Como para otros medicamentos se basa en una historia clínica detallada, test in vivo, que incluyen pruebas cutáneas y pruebas de exposición controlada, y finalmente test in vitro que complementan a los anteriores. Existen diferentes protocolos diagnósticos disponibles hoy día para el estudio de este tipo de reacciones, desconociéndose con exactitud en la actualidad cual es el valor de cada una de las pruebas diagnósticas existentes, así como si el valor de cada una de ellas varía en función del grupo farmacológico en estudio. Además, no está claro el papel que juegan los test in vitro disponibles, aunque recientemente se ha demostrado cierta utilidad de alguno de ellos como el TAB en casos específicos de reacciones selectivas inmediatas.

Las reacciones de IC constituyen aproximadamente el 70 % del total y son aquellas donde los pacientes reaccionan de forma cruzada a diferentes grupos de AINEs de estructura química diferente. A su vez, las RS, que suponen el 30% restante, son aquellas donde los pacientes reaccionan a un único AINE o grupo de AINEs de estructura química similar.

Para poder escoger el protocolo de estudio y realizar un diagnóstico preciso, así como para establecer las recomendaciones terapéuticas que dar a los pacientes, es fundamental el

fenotipado preciso de los mismos. Actualmente, de acuerdo con las últimas guías publicadas en Europa por el grupo ENDA, se reconocen 5 grandes fenotipos clínicos incluidos en ambos grupos, 3 de ellos en el grupo de las reacciones de IC y otros 2 más incluidos dentro de las RS.

Sin embargo, observaciones derivadas de la clínica indican que, aunque la clasificación actual reconocida resulta de gran utilidad para el diagnóstico adecuado de este tipo de reacciones, no todos los pacientes se adaptan o encajan en los fenotipos definidos, siendo necesaria una reevaluación de dicha clasificación. Adicionalmente, la falta de conocimiento en algunos casos de los mecanismos implicados en estas reacciones dificulta la identificación de endotipos, resaltando la necesidad de identificar biomarcadores que ayuden al estudio en profundidad de estas reacciones (*Ring J, 2018*). De acuerdo con observaciones clínicas realizadas por nuestro grupo, una vez descartada la existencia de intolerancia cruzada como primer paso a seguir, existen una serie de casos donde los pacientes con RS tienen síntomas a algunos compuestos dentro del grupo, pero no a otros, aun relacionados con la misma estructura química, este fenotipo no está claramente identificado en la clasificación existente. Por otro lado, un grupo de pacientes pueden desarrollar síntomas inmediatos a diferentes grupos de AINEs no relacionados estructuralmente, pero manteniendo buena tolerancia al AAS, por lo que no podrían encuadrarse dentro de los fenotipos incluidos en las reacciones de IC. Y en tercer lugar están los casos donde, con buena tolerancia a AAS, los pacientes desarrollan síntomas inmediatos, exclusivamente respiratorios, a un grupo de AINEs de misma estructura química, sin poder ser considerados como intolerantes ya que toleran otros. Tal es el caso de sujetos que, tolerando AAS, desarrollan asma y/o rinitis con la toma solo de paracetamol o un AINE aril-propiónico.

Dichas hipótesis nos han llevado a profundizar en el estudio de estos tres nuevos fenotipos encuadrados dentro de los casos de RS y no reconocidos como tal en la clasificación actualmente en vigor.

4. OBJETIVOS

4. Objetivos:

Objetivo 1: Analizar la importancia de la administración controlada con AAS para diferenciar las reacciones de intolerancia cruzada y las reacciones selectivas a AINEs.

Objetivo 2: Estudiar un grupo de pacientes que desarrollaron alergia selectiva inmediata a ibuprofeno y/o otros derivados aril-propiónicos.

Objetivo 3: Estudiar la posible reactividad cruzada de los pacientes con alergia selectiva inmediata a AINEs del grupo aril-propiónico diferentes al ibuprofeno.

Objetivo 4: Evaluar el posible mecanismo inmunológico subyacente en las reacciones selectivas inmediatas a AINES del grupo aril-propiónico.

Objetivo 5: Estudiar una serie de pacientes con historia clínica compatible con reacciones selectivas inmediatas tras la toma de 2 o más AINEs de diferente grupo químico, y con tolerancia comprobada a AAS.

Objetivo 6: Estudiar si el mecanismo subyacente a las reacciones selectivas inmediatas a 2 o más AINEs de diferente estructura química es diferente o no al relacionado con las RS a un único AINE.

Objetivo 7: Estudiar una serie de pacientes con reacciones selectivas al paracetamol o a otro grupo de AINEs con síntomas exclusivamente respiratorios y buena tolerancia a AAS, sin enfermedad respiratoria de base.

5. ARTÍCULO 1:

*Immediate hypersensitivity
reactions to ibuprofen and other
aryl-propionic acid derivatives*

N Blanca-López, D Pérez-Alzate,

I Andreu 2, I Doña, J A Agúndez, E García-Martín, M Salas,
M Á Miranda, M J Torres, J A Cornejo-García, M Blanca, G Canto.

Allergy 2016 Jul;71(7):1048-56.

Immediate hypersensitivity reactions to ibuprofen and other arylpropionic acid derivatives

N. Blanca-López^{1*}, D. Pérez-Alzate^{1*}, I. Andreu², I. Doña³, J. A. Agúndez⁴, E. García-Martín⁴, M. Salas³, M. A. Miranda², M. J. Torres³, J. A. Cornejo-García^{3,5}, M. Blanca³ & G. Canto¹

¹Allergy Service, Infanta Leonor University Hospital, Madrid; ²Chemical Technology Institute, UPV-CSIC, Polytechnic University of Valencia, Valencia; ³Allergy Unit, Malaga Regional University Hospital-IBIMA, UMA, Malaga; ⁴Department of Pharmacology, University of Extremadura, Caceres; ⁵Research Laboratory, IBIMA, Malaga Regional University Hospital, UMA, Malaga, Spain

To cite this article: Blanca-López N, Pérez-Alzate D, Andreu I, Doña I, Agúndez JA, García-Martín E, Salas M, Miranda MÁ, Torres MJ, Cornejo-García JA, Blanca M, Canto G. Immediate hypersensitivity reactions to ibuprofen and other arylpropionic acid derivatives. *Allergy* 2016; DOI: 10.1111/all.12855.

Keywords

arylpropionic acid derivatives; ibuprofen; immediate reactions; selective reactions.

Correspondence

Dr. Miguel Blanca, Servicio de Alergia, Hospital Regional Universitario de Málaga, Plaza del Hospital Civil s/n, 29009 Málaga, Spain.

Tel.: +34 290 03 49

Fax: + 34 290 03 02

E-mail: mblancago@gmail.com

*Equal contribution.

Accepted for publication 30 January 2016

DOI:10.1111/all.12855

Edited by: Pascal Demoly

Abstract

Background: Although ibuprofen and other arylpropionic acid derivatives (APs) are the most common medicines involved in hypersensitivity drug reactions (HDRs) to NSAIDs, no patient series studies have been performed regarding immediate selective reactions (SRs) to these drugs.

Objective: To characterize patients with immediate selective HDRs to ibuprofen and other APs through clinical history and challenge.

Methods: Subjects who developed an HDR to APs less than 1 h after drug intake were included. Tolerance to aspirin was assessed and challenge was performed with ibuprofen in all cases, and additionally with the culprit drug (if different) in those patients that tolerated ibuprofen. Serum tryptase levels and tryptase immunohistochemical staining in skin biopsies were also assessed in some patients with a positive DPT to ibuprofen.

Results: From a total of 245 patients with a confirmed history of HDRs to APs, 17% were classified as selective immediate hypersensitivity reactors by both clinical history and challenge. A selective response to naproxen and dexketoprofen with tolerance to ibuprofen was found in 16 of 20 cases. Significant differences in serum tryptase levels were observed between 2 and 24 h in the 11 cases that were studied further.

Conclusions: Within the group of patients with HDRs to NSAIDs, APs can induce immediate SRs. Within this group, selective responses to a single drug or responders to several APs may exist, suggesting potential immunological cross-reactivity.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly used drugs and widely prescribed for treating pain and inflammatory conditions (1–3). However, they also induce a number of adverse reactions that can be classified as type A (dose-dependent) or type B (dose-independent) (1–3). The latter includes hypersensitivity drug reactions (HDRs), which are triggered by the release of inflammatory

mediators eliciting a variety of clinical entities ranging from urticaria and angioedema to anaphylactic shock and bronchial asthma (4, 5).

Recent data shows that NSAIDs are the most frequent cause of HDRs (2, 5, 6). The underlying mechanism can involve a specific immunological response mediated by IgE antibodies or T cells (selective reactions, SRs) or a nonimmunological response related to the inhibition of the cyclooxygenase (COX)-1 enzyme and subsequent release of inflammatory mediators from the arachidonic acid pathway (cross-intolerance, CI) (1, 7–9). Currently, nonimmunologically mediated clinical entities are the best studied models (10–12). However, SRs also play a fundamental role in HDRs to NSAIDs, being the main trigger of drug-induced

Abbreviations

APs, arylpropionic acid derivatives; ASA, aspirin; CI, cross-intolerance; COX-1, cyclooxygenase-1; DPT, drug provocation test; HDRs, hypersensitivity drug reactions; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SRs, selective reactions.

6. ARTÍCULO 2:

*Immediate Reactions to More Than
1 NSAID Must Not Be Considered
Cross-Hypersensitivity Unless
Tolerance to ASA Is Verified*

Pérez-Alzate D, Cornejo-García J, Pérez-Sánchez N,
Andreu I, García-Moral A, Agúndez JA, Bartra J, Doña I,
Torres MJ, Blanca M, Blanca-López N, Canto G.

Original article. J Investig Allergol Clin Immunol 2017; Vol. 27(1):32-39.

ORIGINAL ARTICLE

Immediate Reactions to More Than 1 NSAID Must Not Be Considered Cross-Hypersensitivity Unless Tolerance to ASA Is Verified

Pérez-Alzate D^{1*}, Cornejo-García JA^{2,3*}, Pérez-Sánchez N², Andreu I⁴, García-Moral A⁵, Agúndez JA⁶, Bartra J⁵, Doña I², Torres MJ², Blanca M², Blanca-López N¹, Canto G¹

¹Allergy Service, Infanta Leonor University Hospital, Madrid, Spain

²Allergy Unit, Malaga Regional University Hospital-IBIMA, UMA, Malaga, Spain

³Research Laboratory, Malaga Regional University Hospital-IBIMA, UMA, Malaga, Spain

⁴Chemical Technology Institute, UPV-CSIC, Polytechnic University of Valencia, Valencia, Spain

⁵Allergy Unit, Pneumology and Allergy Service, Clinic Hospital, Barcelona, Spain

⁶Department of Pharmacology, University of Extremadura, Caceres, Spain

*Both authors contributed equally to this manuscript.

J Investig Allergol Clin Immunol 2017; Vol. 27(1): 32-39

doi: 10.18176/jiaci.0080

■ Abstract

Background: Individuals who develop drug hypersensitivity reactions (DHRs) to chemically unrelated nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are considered cross-hypersensitive. The hallmark for this classification is that the patient presents a reaction after intake of or challenge with acetylsalicylic acid (ASA). Whether patients react to 2 or more NSAIDs while tolerating ASA remains to be studied (selective reactions, SRs).

Objective: To identify patients with SRs to 2 or more NSAIDs including strong COX-1 inhibitors.

Methods: Patients who attended the Allergy Service of Hospital Infanta Leonor, Madrid, Spain with DHRs to NSAIDs between January 2011 and December 2014 were evaluated. Those with 2 or more immediate reactions occurring in less than 1 hour after intake were included. After confirming tolerance to ASA, the selectivity of the response to 2 or more NSAIDs was demonstrated by in vivo and/or in vitro testing or by controlled administration.

Results: From a total of 203 patients with immediate DHRs to NSAIDs, 16 (7.9%) met the inclusion criteria. The patients presented a total of 68 anaphylactic or cutaneous reactions (mean [SD], 4.2 [2.1]). Most reactions were to ibuprofen and other arylpropionic acid derivatives and to metamizole. Two different NSAIDs were involved in 11 patients and 3 in 5 patients.

Conclusions: Patients with NSAID-induced anaphylaxis or urticaria/angioedema should not be considered cross-hypersensitive unless tolerance to ASA is verified.

Key words: NSAID-hypersensitivity. Immediate reactions. Cross-hypersensitivity. Selective reactions.

■ Resumen

Introducción: Los individuos que desarrollan reacciones de hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no relacionados químicamente se consideran intolerantes cruzados. La característica esencial para ser incluidos en esta categoría es que presenten un resultado positivo tras la administración de AAS. La cuestión de si estos pacientes responden a dos o más AINE y toleran AAS no ha sido estudiada (reacciones selectivas a múltiples AINE, RS).

Objetivos: Identificar pacientes con RS a dos o más AINE, incluidos inhibidores potentes de COX-1.

Métodos: Se evaluaron los pacientes que acudieron al servicio de alergia del Hospital Infanta Leonor con una historia de hipersensibilidad a AINE desde enero de 2011 a diciembre de 2014. Únicamente se consideraron los casos con dos o más reacciones a AINE diferentes

y que se produjeron durante la primera hora tras la ingesta del fármaco (reacciones inmediatas). Tras confirmar la tolerancia a AAS, se evaluó la selectividad de la reacción mediante pruebas *in vivo/in vitro* o administración controlada del medicamento.

Resultados: De un total de 203 pacientes con reacciones inmediatas a AINE 16 (7,9%) se ajustaron a los criterios establecidos. Los pacientes presentaron 68 reacciones anafilácticas o urticaria/angioedema (media de 4,2±2,1). El ibuprofeno y otros derivados arilpropiónicos y el metamizol fueron los fármacos más frecuentemente implicados. En 11 pacientes las reacciones fueron inducidas por dos AINE diferentes, mientras que en otros 5 fueron tres los medicamentos implicados.

Conclusiones: Los pacientes con anafilaxia o urticaria/angioedema a diferentes AINE no deben ser incluidos dentro del grupo de intolerancia cruzada hasta verificar su tolerancia a AAS.

Palabras clave: Hipersensibilidad a AINE. Reacciones inmediatas. Hipersensibilidad cruzada. Reacciones selectivas.

Introduction

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most frequent triggers of drug hypersensitivity reactions (DHRs) [1]. In recent years, a number of studies have supported this finding [2-5]. In contrast to reactions to β -lactams (BLs), which are immunologically mediated [6], DHRs to NSAIDs may be induced by both specific immunological mechanisms (allergic or selective reactions [SRs]) and mechanisms not based on immunological recognition (cross-hypersensitivity reactions [CRs]) [7]. Although the latter are responsible for the largest number of affected patients in some countries [1,8], SRs account for a considerable proportion in others [9,10]. SRs have been reported to all NSAIDs, independently of their capacity for inhibiting the COX-1 enzyme [9,11], and in all age ranges, including children [12,13]. Patients who experience CRs to NSAIDs react to strong COX-1 inhibitors, including acetylsalicylic acid (ASA) [7]. In fact, ASA must be administered to discriminate between SRs and CRs [7,14].

DHRs are giving considerable cause for concern [15,16], with an increase in the number of drugs and mechanisms involved [1]. The 2 major culprit groups involved in DHRs in both children and adults are NSAIDs and BLs [1,2]. In fact, hypersensitivity to one group is considered a risk factor for developing reactions to the other [17,18].

The first evidence of reactions to several drugs in a single individual was provided by Harris and Harris [19] and later by Sullivan [20]. The drugs involved in both cases were antibiotics. The patient's condition was originally deemed multidrug allergy syndrome. However, this denomination was based on general assumptions with no reference to the potential underlying mechanisms [21,22]. Coexistence of IgE antibodies in a specific immunological response, for example, in immediate reactions to BLs, has not been proven to date [23], except for anaphylactic reactions to amoxicillin-clavulanic acid, where clinical observations indicate that patients can experience an immediate reaction to both drugs [18]. With respect to T-cell responses to drugs, a number of studies have shown that nonimmediate reactions can occur with chemically unrelated drugs [24,25].

In the case of DHRs to NSAIDs, a major question is that of SRs to unrelated NSAIDs. There is some evidence indicating that individuals may react to several NSAIDs but tolerate ASA [10,26]. Contrary to BL reactions, where all drugs share a common ring that may influence the specificity

of the response and cross-reactivity [6,18], NSAIDs comprise a heterogeneous family of chemical structures with a variable degree of cross-reactivity within each group [9,11]. In this manuscript, we present findings for a series of patients who developed immediate SRs to 2 or more NSAIDs, verify tolerance to ASA, and assess the involvement of the culprit drug(s) using challenge testing.

Methods

Patient Selection

The study population comprised patients who attended the Allergy Service of Infanta Leonor Hospital, Madrid, Spain from January 2011 to December 2014 after experiencing DHRs attributed to NSAIDs. Patients with challenge-confirmed DHRs to 2 or more chemically unrelated NSAIDs and tolerance to ASA were considered to have SRs to several NSAIDs and were therefore included in the study.

The study was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee. All participants were informed orally about the study and signed the corresponding informed consent document.

Allergology Workup

The general diagnostic algorithm is outlined in the Figure. Skin testing was performed with those drugs for which positive immediate results have already been reported, namely, metamizole [27], paracetamol [28], and diclofenac [29]. Concentrations were used as previously reported [29-31]. The basophil activation test (BAT) was performed exclusively for pyrazolone derivatives as described elsewhere [27].

The drug challenge was performed using previously described concentrations [8]. In patients who presented more than 2 episodes with the same drug, challenge testing with the culprit drug was not performed.

Statistical Analysis

The chi-square test was used to analyze differences in nominal variables between groups, and the Mann-Whitney test was used to compare quantitative variables. *P* values were based on 2-tailed tests, with values <.05 considered statistically significant.

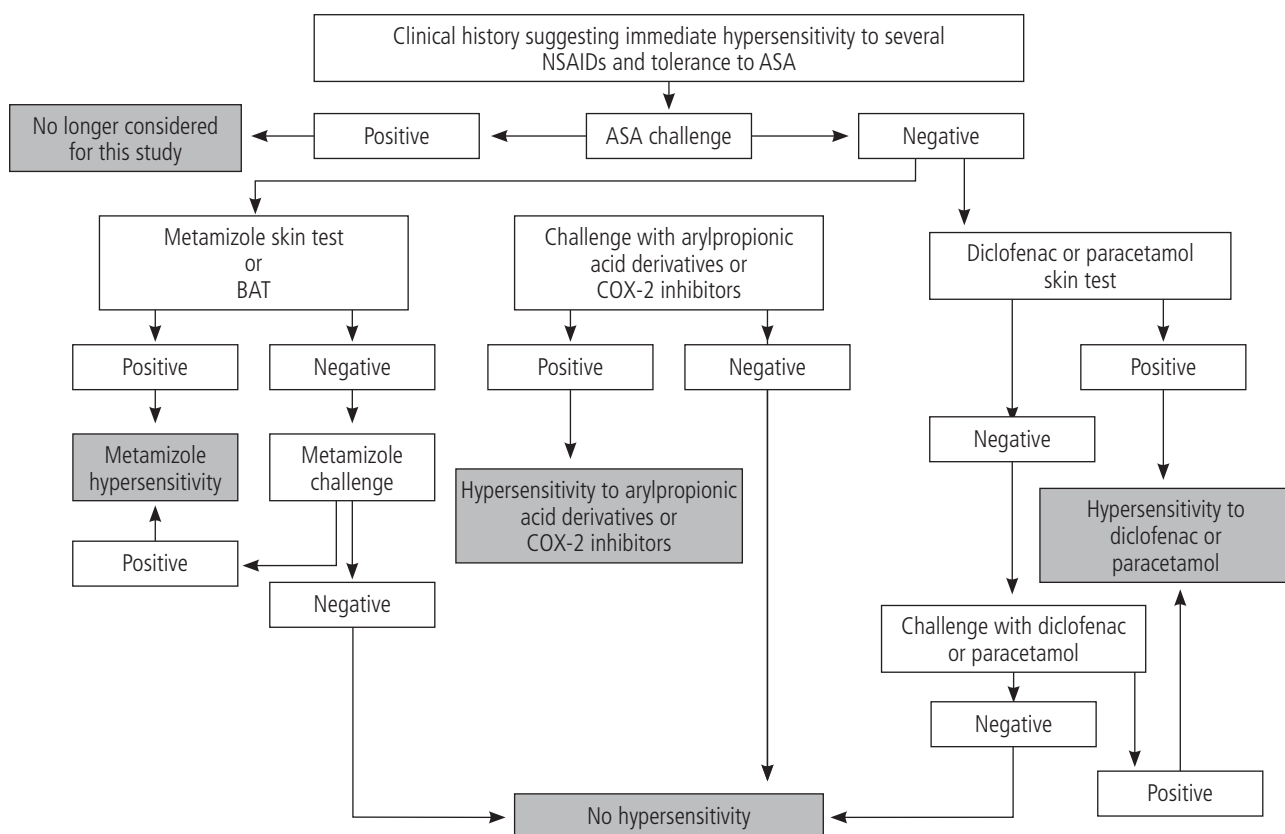


Figure. Algorithm for the allergology workup. NSAID indicates nonsteroidal anti-inflammatory drug; ASA, acetylsalicylic acid; BAT, basophil activation test; COX, cyclooxygenase.

Results

Demographic and Clinical Characteristics

From a total of 697 patients with confirmed diagnosis of hypersensitivity to NSAIDs, 203 presented SRs. Of these, 16 individuals met the inclusion criteria to be considered selective reactors to various NSAIDs. The patients included in this study did not report allergic reactions to BLs, other antibiotics, or other drugs.

Analysis of the demographic and clinical characteristics of patients revealed no statistically significant differences in age between females and males (47.2 [12.8] and 34.8 [12.1] years, respectively) (Table 1). Females were more commonly affected. A total of 68 episodes were registered in the clinical histories reported (mean of 4.2 [2.1]), with no sex differences. Two NSAIDs were the culprits in 11 patients whereas 3 NSAIDs were implicated in the remaining 5 patients. The drugs eliciting the episodes were metamizole (27 episodes, 39.7%), ibuprofen (22 episodes, 32.4%), paracetamol (6 episodes, 8.8%), dextketoprofen (5 episodes, 7.4%), naproxen (4 episodes, 5.9%), diclofenac (3 episodes, 4.4%), and celecoxib (1 episode, 1.4%) (Table 1). Analysis by group of NSAIDs revealed that arylpropionic acid derivatives induced

the highest number of episodes (45.6%, $p < 0.001$). Metamizole induced a reaction in 15 of 16 patients, followed by ibuprofen in 8 of 16 cases ($P < .001$). The arylpropionic acid derivative group in particular was implicated in 75% of cases ($P = .046$). Interestingly, paracetamol also induced DHRs in 3 patients (responsible for a total of 6 episodes).

According to the clinical history, the time interval between drug intake and onset of symptoms was variable. For ibuprofen it was less than 30 minutes in 5 cases and between 30 and 60 minutes in 3 cases. In all patients who experienced several episodes to the same drug, the time interval was similar. The time interval for naproxen was less than 30 minutes in all cases; the time interval for metamizole was less than 30 minutes for 12 patients and 30-60 minutes for 3 patients. Evaluation by clinical entity revealed that anaphylactic shock occurred in 6 patients, anaphylaxis in 6, urticaria in 9, and urticaria/angioedema in 3. Isolated angioedema was only recorded in 1 patient (Table 1).

Classification according to the number of episodes per patient showed that 1 patient had 10 episodes, 3 had 6, 2 had 5, 4 had 4, 2 had 3, and 4 had 2 (Table 1), that is, 75% of patients had experienced 3 or more episodes. When repeated clinical entities occurred with the same drug, these tended to appear with the same time interval and presented with similar clinical characteristics.

Table 1. Demographic and Clinical Data of the Patients

Patient No.	Sex	Age, y	Total No. of Episodes	Drugs Involved (No. of Episodes)	Time Interval, min	Reaction
1	F	51	2	Metamizole (1) Naproxen (1)	<30 <30	Anaphylactic shock Anaphylactic shock
2	M	50	3	Metamizole (2) Diclofenac (1)	<30 <30	Anaphylactic shock Urticaria/angioedema
3	F	32	4	Ibuprofen (3) Metamizole (1)	<30 <30	Urticaria Urticaria
4	F	53	10	Ibuprofen (5) Dexketoprofen (1) Metamizole (4)	30-60 30-60 30-60	Urticaria Urticaria Urticaria
5	F	45	2	Metamizole (1) Naproxen (1)	<30 <30	Anaphylactic shock Anaphylaxis
6	M	28	6	Ibuprofen (4) Metamizole (2)	<30 <30	Angioedema Angioedema
7	F	43	4	Paracetamol (2) Celecoxib (1) Metamizole (1)	<30 <30 30-60	Urticaria/angioedema Urticaria Urticaria
8	M	38	5	Ibuprofen (1) Metamizole (1) Paracetamol (3)	<30 <30 <30	Anaphylaxis Anaphylaxis Urticaria
9	F	72	4	Diclofenac (1) Metamizole (3)	30-60 30-60	Anaphylaxis Anaphylaxis
10	F	23	5	Ibuprofen (1) Dexketoprofen (3) Metamizole (1)	<30 <30 <30	Anaphylaxis Urticaria Anaphylaxis
11	M	18	4	Ibuprofen (2) Metamizole (2)	30-60 <30	Urticaria/angioedema Urticaria
12	F	42	6	Ibuprofen (4) Metamizole (2)	<30 <30	Urticaria Urticaria
13	F	54	2	Paracetamol (1) Naproxen (1)	30-60 <30	Urticaria Anaphylactic shock
14	F	55	2	Metamizole (1) Naproxen (1)	<30 <30	Anaphylactic shock Anaphylaxis
15	M	40	3	Metamizole (2) Diclofenac (1)	<30 <30	Anaphylactic shock Urticaria/angioedema
16	F	50	6	Ibuprofen (2) Dexketoprofen (1) Metamizole (3)	30-60 30-60 <30	Urticaria Urticaria Anaphylaxis

Allergology Workup

In the case of metamizole, 7 out of 15 patients had a positive skin test result (2 by skin prick tests and 5 by intradermal tests) (Table 2). BAT was performed in the 8 cases with negative skin test results and yielded a positive result in 4 patients. Therefore, 11 cases were diagnosed by *in vivo/in vitro* testing. Three patients were diagnosed based on positive challenge results (Table 2). In patient No. 9, for whom the results of both skin testing and BAT were negative, a challenge was not performed, since the patient had previously experienced 3 repeated episodes of anaphylaxis and had cardiovascular

risk factors. According to the clinical history, all positive intradermal skin test results (patients No. 2, 4, 7, 12, and 15), became negative 5 years after the last evaluation, and positive skin prick test results became negative while the intradermal test results remained positive. In patients with a negative skin test but positive BAT result (patients No. 1, 3, 10, and 16), the intradermal test results also became negative after 2 years (Table 2).

The results of the allergology workup with the other NSAIDs are presented in Table 3. In the case of arylpropionic acid derivatives, for which skin tests and BAT have not been validated, these procedures were not carried out. Challenge

Table 2. Results of the Allergology Workup With Metamizole

Patient No.	Last Episode, mo	Skin Test	BAT	Drug Provocation Test
1	8	Negative	Positive	ND
2	12	Positive (IDT)	ND	ND
3	14	Negative	Positive	ND
4	12	Positive (IDT)	ND	ND
5	4	Positive (prick)	ND	ND
6	12	Negative	Negative	Facial and lip angioedema (cumulative dose of 200 mg)
7	8	Positive (IDT)	ND	ND
8	10	Negative	Negative	Systemic pruritus, chest and abdominal erythema (cumulative dose of 15 mg)
9	8	ND	Negative	ND
10	12	Negative	Positive	ND
11	18	Negative	Negative	Facial erythema and generalized pruritus (cumulative dose of 115 mg)
12	16	Positive (IDT)	ND	ND
14	2	Positive (prick)	ND	ND
15	12	Positive (IDT)	ND	ND
16	6	ND	Positive	ND

Abbreviations: BAT, basophil activation test; DPT, drug provocation test; IDT, intradermal test; ND, not done.

Table 3. Drug Provocation Test With Culprit Drugs Other Than Metamizole

Patient No.	Drug	DPT Time Interval, min ^a	Last Dose, mg	Cumulative Dose, mg	Clinical Symptoms During DPT
1	Naproxen	5	50	55	Palmoplantar pruritus and wheals on the arms and legs
2	Diclofenac	20	20	50	Generalized pruritus and lip angioedema
3	ND				
4	ND				
5	Naproxen	10	50	55	Generalized pruritus and throat tightness
6	ND				
7	Paracetamol	15	200	500	Generalized pruritus with wheals on the face and chest
	Celecoxib	20	60	120	Generalized pruritus and wheals on the face
8	Ibuprofen	20	100	155	Palmoplantar pruritus and wheals on the abdomen and chest
9	Diclofenac	40	15	30	Cutaneous pruritus and wheals on the thorax, abdomen, and legs
10	ND				
11	Ibuprofen	50	200	500	Pruritus and wheals on the thorax
12	ND				
13	Naproxen	15	100	155	Generalized pruritus and wheals, throat tightness and dyspnea
	Paracetamol	30	200	500	Pruritus and wheals on the abdomen
14	Naproxen	20	50	55	Palmoplantar followed by generalized pruritus and wheals
15	Diclofenac	20	15	30	Palmoplantar pruritus, urticaria, and lip angioedema
16	Dexketoprofen	15	20	50	Generalized pruritus and wheals on the thorax, arms, and legs

Abbreviations: DPT, drug provocation test; ND, not done.

^aTime elapsed between controlled administration of the drug and the appearance of symptoms.

was performed in patients who reported only 1 or 2 episodes with the same drug or drug group (patients No. 1, 5, 8, 11, 13, 14, and 16). In cases involving naproxen, the cumulative dose was 55 mg in 3 cases and 155 mg in 1 case. One patient responded to a cumulative dose of 155 mg of ibuprofen and another to 500 mg. Finally, patient No. 16 reacted to a cumulative dose of 50 mg of dexketoprofen. All patients who reacted to arylpropionic acid derivatives did so at quantities below therapeutic doses, with the exception of patient No. 11.

Diagnosis was also made by challenge testing with the remaining drugs (Table 3). In cases involving diclofenac and/or paracetamol, skin test results were negative at the maximum concentration recommended. With diclofenac, the cumulative dose eliciting a positive result was 30 mg for patients No. 9 and 15, whereas patient No. 2 developed a reaction after a cumulative dose of 50 mg. In the case of paracetamol, the 2 challenge tests yielded positive results after cumulative doses of 500 mg. Finally, a positive result to the celecoxib challenge was obtained with a cumulative dose of 120 mg.

Discussion

We studied immediate SRs to various NSAIDs occurring less than 1 hour after intake. According to recent guidelines, these reactions fall within the category of *single NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis*, for which all patients must tolerate ASA [7,30]. From a total of 203 patients with immediate SRs to NSAIDs, we identified 16 who reacted to 2 or 3 chemically unrelated NSAIDs and were tolerant to ASA. In contrast to hypersensitivity to BLs [21,31], patients with DHRs to NSAIDs often experience repeated episodes as a result of incomplete knowledge about how to address the reactions [8,32]. Although multiple allergy to drugs was first reported more than 20 years ago [19,20], studies to elucidate the mechanism have been carried out only for T cell-dependent reactions, where sensitization to multiple drugs could occur both simultaneously and sequentially [19-21]. An imbalance of the immune system caused by effector and/or regulatory T cells may be involved [24,33].

In the case of immediate SRs to NSAIDs, some patients react to 2 different NSAIDs whilst tolerating ASA [10]. In this manuscript, we report on a series of patients who, after reporting repeated episodes of immediate reactions to 2 or more NSAIDs, were able to tolerate ASA.

Current data on arylpropionic acid derivatives indicate that these drugs are increasingly involved in immediate SRs, which are now almost as frequent as SRs to pyrazolone derivatives [1,2,8]. Although these drugs generate immunogenic adducts and induce T-cell responses [34], the potential adducts involved in selective immediate allergic reactions and the presence of specific IgE antibodies have not yet been addressed [9].

Another drug of interest was metamizole, a frequent elicitor of SRs [9,35] in countries where it is still widely prescribed [1,8,10]. In our study, positive skin test or BAT results became negative over time, as usually occurs in IgE-mediated responses to drugs [27]. The analysis of patients who developed a response to metamizole showed that 43.75% had positive results in skin tests, which is similar to the percentage reported in the present study (Table 2).

Analysis of the other drugs for which skin tests were performed (diclofenac and paracetamol) did not reveal a positive response, although some studies have shown that this can occur [28]. Therefore, drug involvement was established by drug provocation testing as reported elsewhere [8], in patients with only 1 reported episode or negative skin test result. We found that most patients responded at low drug concentrations. This finding is consistent with previous data showing that selective responders reacted at lower concentrations than cross-hypersensitive individuals [8].

In all the cases studied, reactions appeared less than 1 hour after intake. In cases similar to those described here, the presence of IgE antibodies has only been found for pyrazolones and ASA [36,37]. Although clinical evidence suggests an IgE mechanism for diclofenac, with positive skin test results in some cases, the presence of specific IgE antibodies has not been demonstrated [29]. In our study, all patients who reacted to diclofenac had negative skin test results, as reported elsewhere [38,39].

An intriguing question is why these patients developed an IgE-mediated response to several chemically unrelated NSAIDs but not to other drugs such as BLs, which are traditionally involved in IgE-mediated reactions. All the patients included in this study reported tolerance to BLs and other antibiotics.

The prevalence of immediate SRs is also worthy of comment. Published guidelines indicate that patients who react to various NSAIDs also react to ASA [7,14]. However, our results show that patients responding to various NSAIDs should be tested for tolerance to ASA. If consistent histories are provided, especially of repeated episodes to various NSAIDs, and tolerance to ASA is proven, the diagnosis of an SR to various NSAIDs must be considered. Although 7.9% of patients in the present series developed immediate SRs to 2 or more NSAIDs, the exact figure remains to be determined. Contributing factors include the number of NSAIDs and the time elapsed before patient evaluation. The larger the number of NSAIDs taken and the longer the time patients are exposed, the higher the probability of developing a new reaction. However, the influence of genetic background must also be considered.

In summary, we showed that immediate SRs to 2 or more NSAIDs can occur and that this phenotype must be taken into account in ASA-tolerant patients who report immediate reactions to various analgesics and NSAIDs. Further studies are in progress to determine the prevalence of such reactions.

Funding

JA Cornejo-García received funding from the Miguel Servet Program (Ref CP14/00034, Carlos III National Health Institute, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness). The present study was supported by grants from the Carlos III National Health Institute RD12/0013 (RIRAAF Network), FIS PI12/02247, and FIS PI13/02598. It was also supported by the Andalusian Public Health Service (PI-0279-2012 and PI-0463-2013).

This study was supported also by grants from the Carlos III National Health Institute, National network ARADYAL-RD16/0006/0024, FIS PI15/00726 and FEDER funds.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- Doña I, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Fernandez TD, Mayorga C, Canto G, Blanca M. Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(3):143-53.
- Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med*. 2004;140(12):1001-6.
- Jares EJ, Sanchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gomez M, Barayazarra S, Bernstein JA, Serrano CD, Cuello MN, Morfin-Maciel BM, De Falco A, Cherrez-Ojeda. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(3):282-9.
- Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, Castro E, Lopes A, Gomes E, Malheiro D, Cadinha S, Campina-Costa S, Neto M, Sousa N, Rodrigues-Alves R, Romeira A, Caiado J, Morais-Almeida M. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(1):40-8.
- Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, Castells M, Giavina-Bianchi P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):414-20.
- Antunez C, Martin E, Cornejo-García JA, Blanca-Lopez N, R-Pena R, Mayorga C, Torres MJ, Blanca M. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. *Curr Pharm Des*. 2006;12(26):3327-33.
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wöhrl S, Makowska J. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(10):1219-32.
- Doña I, Blanca-Lopez N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernandez J, Rosado A, Rondón C, Campo P, Agúndez JA, Blanca M, Canto G. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(1):86-95.
- Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(4):293-7.
- 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):1461-7.
- Cornejo-García JA, Blanca-Lopez N, Doña I, Andreu I, Agúndez JA, Carballo M, Blanca M, Canto MG. Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Metab*. 2009;10(9):971-80.
- Zambonino MA, Torres MJ, Munoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T, Urda A, Blanca M, Corzo JL. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):151-9.
- Blanca-Lopez N, Cornejo-García JA, Plaza-Seron MC, Doña I, Torres-Jaen MJ, Padilla-Espana L, Kidon M, Perkins JR, Blanca M. Hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Children and Adolescents: Cross-Intolerance Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(4):259-69.
- Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Cortellini G, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wöhrl S, Makowska J. Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: an expert panel review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(2):126-33.
- Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V, Custovic A, Demonchy J, Demoly P, Eigenmann P, Gayraud J, Grattan C, Heffler E, Hellings PW, Jutel M, Knol E, Lötval J, Muraro A, Poulsen LK, Roberts G, Schmid-Grendelmeier P, Skevaki C, Triggiani M, Vanree R, Werfel T, Flood B, Palkonen S, Savli R, Allegrì P, Annesi-Maesano I, Annunziato F, Antolin-Amerigo D, Apfelbacher C, Blanca M, Bogacka E, Bonadonna P, Bonini M, Boyman O, Brockow K, Burney P, Buters J, Butiene I, Calderon M, Cardell LO, Caubet JC, Celenk S, Cichocka-Jarosz E, Cingi C, Couto M, Dejong N, Del Giacco S, Douladiris N, Fassio F, Fauquert JL, Fernandez J, Rivas MF, Ferrer M, Flohr C, Gardner J, Genuneit J, Gevaert P, Groblewska A, Hamelmann E, Hoffmann HJ, Hoffmann-Sommergruber K, Hovhannisyan L, Hox V, Jahnsen FL, Kalayci O, Kalpaklioglu AF, Kleine-Tebbe J, Konstantinou G, Kurowski M, Lau S, Lauener R, Lauerma A, Logan K, Magnan A, Makowska J, Makrinioti H, Mangina P, Manole F, Mari A, Mazon A, Mills C, Mingomataj E, Niggemann B, Nilsson G, Ollert M, O'Mahony L, O'Neil S, Pala G, Papi A, Passalacqua G, Perkin M, Pfaar O, Pitsios C, Quirce S, Raap U, Raulf-Heimsoth M, Rhyner C, Robson-Ansley P, Alves RR, Roje Z, Rondon C, Rudzeviciene O, Ruëff F, Rukhadze M, Rumi G, Sackesen C, Santos AF, Santucci A, Scharf C, Schmidt-Weber C, Schnyder B, Schwarze J, Senna G, Sergejeva S, Seys S, Siracusa A, Skypala I, Sokolowska M, Spertini F, Spiewak R, Sprikkelman A, Sturm G, Swoboda I, Terreehorst I, Toskala E, Traidl-Hoffmann C, Venter C, Vlieg-Boerstra B, Whitacker P, Worm M, Xepapadaki P, Akdis CA. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy*. 2012;2(1):21.
- Romano A, Pichler WJ, Blanca M. Highlights of the 4th Drug Hypersensitivity Meeting--Rome, April 22-25, 2010. Preface. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3 Suppl):S59.
- Adkinson NF, Jr. Risk factors for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74(4 Pt 2):567-72.
- Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):805-20, xii.
- Harris RJ, Harris RL. Multiple antibiotic allergies. *J Am Dent Assoc*. 1978;97(6):994-5.
- Sullivan T. Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:270.
- Macy E. Multiple antibiotic allergy syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(3):533-43, viii.
- Chiriac AM, Demoly P. Multiple drug hypersensitivity syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(4):323-9.

23. Antunez C, Fernandez T, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Canto G, Fernández J, Moya MC, Blanca M. IgE antibodies to betalactams: relationship between the triggering hapten and the specificity of the immune response. *Allergy*. 2006;61(8):940-6.
 24. Daubner B, Groux-Keller M, Hausmann OV, Kawabata T, Naisbitt DJ, Park BK, Wendland T, Lerch M, Pichler WJ. Multiple drug hypersensitivity: normal Treg cell function but enhanced in vivo activation of drug-specific T cells. *Allergy*. 2012;67(1):58-66.
 25. Pichler WJ, Daubner B, Kawabata T. Drug hypersensitivity: flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity. *J Dermatol*. 2011;38(3):216-21.
 26. Pérez-Sánchez N, Bogs G, Cornejo-García JA, Andreu I, Doña I, Blanca-López N. Multiple NSAID hypersensitivity without hypersensitivity to aspirin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; doi: 10.1016/j.jaip.2015.11.017. [Epub ahead of print].
 27. Gomez E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G, Blanca M, Mayorga C. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(8):1217-24.
 28. 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):508-11.
 29. Harrer A, Lang R, Grims R, Braitsch M, Hawranek T, Aberer W, Vogel L, Schmid W, Ferreira F, Himly M. Diclofenac hypersensitivity: antibody responses to the parent drug and relevant metabolites. *PLoS One*. 2010;5(10):e13707.
 30. 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):245-51.
 31. Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(10):1597-601.
 32. Blanca-Lopez N, M JT, Doña I, Campo P, Rondon C, Seoane Reula ME, Salas M, Canto G, Blanca M. 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.
 33. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol*. 2009;182(12):8071-9.
 34. Andreu I, Mayorga C, Miranda MA. Generation of reactive intermediates in photoallergic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):303-8.
 35. 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):347-52.
 36. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, Ebner H, Ebner C. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):882-8.
 37. Blanca M, Perez E, Garcia JJ, Miranda A, Terrados S, Vega JM, Suau R. Angioedema and IgE antibodies to aspirin: a case report. *Ann Allergy*. 1989;62(4):295-8.
 38. Gala G, Blanco R, Quirce S, Perez-Camo I, Alvarez-Fernandez JA, Diez-Gomez ML. Diclofenac-induced urticaria with aspirin tolerance. *Allergy*. 1998;53(6):623-4.
 39. del Pozo MD, Lobera T, Blasco A. Selective hypersensitivity to diclofenac. *Allergy*. 2000;55(4):412-3.
- *Manuscript received February 2, 2016; accepted for publication May 19, 2016.*
- **Natalia Blanca-López**
- Servicio de Alergia
Hospital Infanta Leonor
Avenida Gran Vía del Este, 80
28031 Madrid, Spain
E-mail: natalia.blanca@gmail.com

7. ARTÍCULO 3:

Asthma and Rhinitis Induced by Selective Immediate Reactions to Paracetamol and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Aspirin Tolerant Subjects

Diana Pérez-Alzate, Natalia Blanca-López, Inmaculada Doña,
José A. Agúndez, Elena García-Martín, José A. Cornejo-García,
James R. Perkins, Miguel Blanca, Gabriela Canto.

Front Pharmacol 2016 Jul 20;7:215.



Asthma and Rhinitis Induced by Selective Immediate Reactions to Paracetamol and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Aspirin Tolerant Subjects

Diana Pérez-Alzate¹, Natalia Blanca-López¹, Inmaculada Doña², José A. Agúndez³, Elena García-Martín³, José A. Cornejo-García^{2,4}, James R. Perkins⁴, Miguel Blanca^{2*} and Gabriela Canto¹

OPEN ACCESS

Edited by:

Ulrich M. Zanger,

Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institute of Clinical Pharmacology, Germany

Reviewed by:

Colin Ross,

The University of British Columbia, Canada

Frank A. Redegeld,

Utrecht University, Netherlands

*Correspondence:

Miguel Blanca
mblancago@gmail.com

Specialty section:

This article was submitted to Pharmacogenetics and Pharmacogenomics, a section of the journal *Frontiers in Pharmacology*

Received: 17 February 2016

Accepted: 04 July 2016

Published: 20 July 2016

Citation:

Pérez-Alzate D, Blanca-López N, Doña I, Agúndez JA, García-Martín E, Cornejo-García JA, Perkins JR, Blanca M and Canto G (2016) Asthma and Rhinitis Induced by Selective Immediate Reactions to Paracetamol and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Aspirin Tolerant Subjects. *Front. Pharmacol.* 7:215. doi: 10.3389/fphar.2016.00215

¹ Allergy Service, Infanta Leonor University Hospital, Madrid, Spain, ² Allergy Unit, IBIMA-Regional University Hospital of Malaga-UMA, Málaga, Spain, ³ Department of Pharmacology, University of Extremadura, Caceres, Spain, ⁴ Research Laboratory, IBIMA-Regional University Hospital of Malaga-UMA, Málaga, Spain

In subjects with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)- exacerbated respiratory disease (NERD) symptoms are triggered by acetyl salicylic acid (ASA) and other strong COX-1 inhibitors, and in some cases by weak COX-1 or by selective COX-2 inhibitors. The mechanism involved is related to prostaglandin pathway inhibition and leukotriene release. Subjects who react to a single NSAID and tolerate others are considered selective responders, and often present urticaria and/or angioedema and anaphylaxis (SNIUAA). An immunological mechanism is implicated in these reactions. However, anecdotal evidence suggests that selective responders who present respiratory airway symptoms may also exist. Our objective was to determine if subjects might develop selective responses to NSAIDs/paracetamol that manifest as upper/lower airways respiratory symptoms. For this purpose, we studied patients reporting asthma and/or rhinitis induced by paracetamol or a single NSAID that tolerated ASA. An allergological evaluation plus controlled challenge with ASA was carried out. If ASA tolerance was found, we proceeded with an oral challenge with the culprit drug. The appearance of symptoms was monitored by a clinical questionnaire and by measuring FEV1 and/or nasal airways volume changes pre and post challenge. From a total of 21 initial cases, we confirmed the appearance of nasal and/or bronchial manifestations in ten, characterized by a significant decrease in FEV1% and/or a decrease in nasal volume cavity after drug administration. All cases tolerated ASA. This shows that ASA tolerant subjects with asthma and/or rhinitis induced by paracetamol or a single NSAID without skin/systemic manifestations exist. Whether these patients represent a new clinical phenotype to be included within the current classification of hypersensitivity reactions to NSAIDs requires further investigation.

Keywords: hypersensitivity, paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, immediate allergy, asthma, rhinitis

INTRODUCTION

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most frequent elicitors of drug hypersensitivity reactions (DHRs) (Doña et al., 2012; Jares et al., 2015), being able to provoke reactions with immunological and non-immunological mechanisms (Cornejo-García et al., 2009). NSAID-DHRs are now considered more frequent than betalactam (BL) DHRs, which largely induce immunologically mediated reactions (Antúnez et al., 2006b).

Since the asthma triad was first reported (Widal et al., 1993; Samter and Beers, 1968), a considerable amount of work has been dedicated to the study of ASA-induced airways disease (Pleskow et al., 1983; Szczeklik et al., 2001; Stevenson, 2004). ASA and other NSAIDs can induce various clinical entities via two major mechanisms (Kowalski et al., 2011; Asero et al., 2013; Stevenson and Kowalski, 2013). The first mechanism is pharmacological, where individuals react to chemically unrelated NSAIDs (cross intolerance), whereas the second mechanism is immune-mediated, thought to be related to specific IgE antibodies or sensitized T cells (selective reactions, SRs) (Kowalski et al., 2013). Entities in the former category are generally more frequent (Canto et al., 2009; Doña et al., 2011, 2012) and pharmacogenetic studies have been conducted for patients with respiratory airways (Ayuso et al., 2015) and cutaneous involvement (Cornejo-García et al., 2012, 2013). These studies are opening new avenues toward an understanding of the mechanisms involved (Perkins et al., 2015).

NSAIDs-exacerbated respiratory disease (NERD) belongs to the cross intolerance category and consists of chronic rhinosinusitis, nasal polyposis and/or bronchial asthma. These entities may appear in isolation but usually present together (Stevenson, 2004; Kowalski et al., 2013). They are aggravated by ASA and other strong COX-1 inhibitors, although intolerance of weak COX-1 and selective COX-2 inhibitors can also occur (Pleskow et al., 1983; Szczeklik et al., 2001; Stevenson and Kowalski, 2013). Although these patients may initially develop symptoms with different NSAIDs, a hallmark of NERD is the elicitation of a reaction after ASA intake (Asero et al., 2013; Kowalski et al., 2013).

Paracetamol is also responsible for respiratory reactions and can be a risk factor for asthma (Blanca-López et al., 2015) development, although the underlying mechanisms are currently unknown (Lesko, 2002).

Few studies have examined individuals who react to a single NSAID or paracetamol but tolerate ASA (Corominas et al., 2012). Nevertheless, the existence of this type of response has been shown (Cavkayter et al., 2015). One of the problems when studying this entity is that respiratory airways involvement may occur during an anaphylactic reaction to a single NSAID (Doña et al., 2011; Ayuso et al., 2013).

In this study, we present a series of cases who reported isolated upper and/or lower respiratory symptoms after taking a COX-1 or selective COX-2 inhibitor, but tolerated other NSAIDs including ASA. Diagnosis was confirmed by controlled challenge with the culprit drug and proving ASA tolerance.

MATERIALS AND METHODS

Patient Selection

Patients reporting a respiratory reaction but no other symptoms after NSAIDs or paracetamol intake were evaluated in two centers integrated into the Spanish National Network for the Study of Drug and Allergen Hypersensitivity (Infanta Leonor University Hospital in Madrid, and Regional University Hospital of Malaga). A prerequisite for inclusion was that the patient reported ASA tolerance – this was then confirmed by ASA challenge in this study. In addition, challenge with the culprit drug was performed to confirm the diagnosis of a selective respiratory reaction (Doña et al., 2011, 2012). We did not include subjects with chronic spontaneous urticaria, nasal polyposis, respiratory infections, autoimmune diseases, pregnancy or who were undergoing breast-feeding.

This study was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee from the Infanta Leonor University Hospital and the Regional University Hospital of Malaga. All patients were informed orally about the study and signed the corresponding informed consent.

Clinical Evaluation

Patients were subjected to a clinical questionnaire, skin prick testing (SPT) and had total serum IgE levels measured. Nasal and bronchial symptoms were assessed as described (Doña et al., 2011; Campo et al., 2013). Symptoms attributable to foods, hymenoptera sting and potential drug allergies were also recorded. A panel of 30 common inhalant and food allergens prevalent in the area of study was used for skin testing. A wheal diameter larger than 3 mm was considered positive. A negative saline control was also used.

Nasal acoustic rhinomanometry was performed and basal FEV1 estimated (Campo et al., 2013). Nasal exploration including a CT scan was also performed to exclude patients with polyposis, chronic rhinosinusitis or any other underlying nasal disease.

Nasal Challenge with Lysine-Aspirin (lys-ASA)

Nasal challenge with lys-ASA was performed as described (Lee et al., 2004; Nizankowska-Mogilnicka et al., 2007). The appearance of nasal symptoms plus a decrease of 30% in the total volume of both nasal cavities measured by acoustic rhinometry (AR) was considered a positive result. The response of the lower airways after nasal challenge was also monitored by FEV1. A decrease greater than 12% compared to basal values was considered positive (Campo et al., 2013).

Oral Provocation with ASA

This was performed using a single blind procedure as described (Doña et al., 2011), with the following modifications: on the first day, we administered placebo and if no reaction occurred, increasing oral concentrations of ASA were given at intervals of 90 min (doses of 25, 100, and 250 mg; cumulative dose of 375 mg). If no symptoms appeared, we repeated the challenge 1 week later

but with a starting dose of 500 mg of ASA; if this was tolerated another 500 mg dose was given 90 min later (cumulative dose of 1000 mg).

Oral Provocation with the Culprit Drug

When using the suspected culprit drug, we started with lower concentrations, following previous recommendations (Doña et al., 2011). For ibuprofen, increasing doses of 5, 20, 75, 150, and 350 mg were given at 45-minute intervals. If symptoms appeared at any time the procedure was stopped immediately. Clinical symptoms were assessed and changes in nasal flow were monitored by acoustic rhinomanometry; lower airways involvement was monitored by FEV1. For paracetamol the same approach was used but with doses of 5, 20, 50, 75, 150, and 200 mg. If symptoms did not appear, another 500 mg of paracetamol were given (cumulative dose of 1000 mg). For rofecoxib, we used doses of 5, 15, 40, and 60 mg (cumulative dose of 120 mg), whereas for dexketoprofen, we used doses of 5, 20, and 25 mg (cumulative dose of 50 mg).

RESULTS

A total of 21 patients reporting symptoms of rhinitis and/or asthma after the intake of paracetamol or a single NSAID, but also reporting ASA tolerance were prospectively recruited from January 2010 to December 2014. In all patients ASA tolerance was also assessed by challenge as described in the Methods section.

After completing the study, nasal and/or lower airways symptoms attributable to the intake of the culprit drug could be confirmed for 10 patients (Table 1). There was no clear difference in gender (four were female; six male). Their ages ranged from 22 to 69 years old, with a mean of 51.5. In terms of atopy, six were

atopic and four non-atopic. The mean number of episodes was 4.3, although this value ranged from 2 to 10 amongst patients.

Ibuprofen was involved in four cases, paracetamol in 4, dexketoprofen in 1 and etoricoxib in 1 (Table 1). Most patients reported three or more previous episodes (except patients 7 and 10, who reported only 2 previous episodes). Rhinitis, with or without asthma, appeared in six patients whereas isolated asthma occurred in four. Concerning atopic status, six patients showed a positive SPT to more than one common inhalant allergen (Table 1). No positive SPT to food allergens was observed. Clinical entities and the time interval elapsed between drug intake and appearance of symptoms according to patient history are provided in Table 1, whereas Table 2 shows the challenge results.

Although statistical comparisons were not performed due to the limited number of patients, we observed a tendency for ibuprofen to induce a reaction at higher doses and after longer time intervals compared to paracetamol (Table 2).

Concerning the cumulative dose required to elicit the reaction, this was variable for each drug (Table 2). For three patients the response to ibuprofen appeared at a dose of less than half the therapeutic dose; this also occurred in three patients who reacted to paracetamol.

DISCUSSION

In this study, we have presented for the first time a series of patients with SRs to paracetamol or a single NSAID with exclusive respiratory airway involvement. The approach for identifying these patients was based on clinical history, negative challenge with ASA and positive challenge with the culprit drug. Of the 21 cases initially considered, ten could be confirmed as tolerating asthma but reacting to the culprit drug. On average,

TABLE 1 | Clinical characteristics and drugs involved.

Patient No.	Sex	Age (years)	Atopy	Positive allergen SPT	Serum specific IgE (kU/l)	Culprit drug	No. of episodes	Time interval (min)	Reaction
1	F	47	+	<i>Phleum pratense</i> <i>Lolium perenne</i>	2.15 1.65	Dexketoprofen	3	20–30	Asthma
2	F	22	+	<i>Lolium perenne</i>	1.55	Etoricoxib	3	30–60	Rhinitis
3	F	69	+	<i>Alternaria alternata</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>	1.31 11.7	Ibuprofen	6	30–60	Rhinitis
4	M	38	+	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> <i>Olea europaea</i>	1.25 1.95	Ibuprofen	7	60–120	Rhinitis + Asthma
5	M	65	–	NA	NA	Ibuprofen	3	60–120	Rhinitis + Asthma
6	F	47	+	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> <i>Alternaria alternata</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>	2.34 1.25 1.45	Ibuprofen	4	60–120	Rhinitis + Asthma
7	M	66	–	NA	NA	Paracetamol	2	20–30	Asthma
8	M	50	+	<i>Olea europaea</i> <i>Lolium perenne</i> Cat dander	1.23 3.23 1.60	Paracetamol	10	20–30	Asthma
9	M	35	–	NA	NA	Paracetamol	3	30–60	Asthma
10	M	56	–	NA	NA	Paracetamol	2	30–60	Rhinitis

NA, not applicable.

TABLE 2 | Results of challenge: time intervals between drug administration and the appearance of clinical symptoms, last and cumulative doses, and clinical symptoms induced.

Patient No.	Culprit drug	No. of episodes	Time interval (min)	Reaction
1	Dexketoprofen	3	20–30	Asthma
2	Etoricoxib	3	30–60	Rhinitis
3	Ibuprofen	6	30–60	Rhinitis
4	Ibuprofen	7	60–120	Rhinitis + Asthma
5	Ibuprofen	3	60–120	Rhinitis + Asthma
6	Ibuprofen	4	60–120	Rhinitis + Asthma
7	Paracetamol	2	20–30	Asthma
8	Paracetamol	10	20–30	Asthma
9	Paracetamol	3	30–60	Asthma
10	Paracetamol	2	30–60	Rhinitis

AR, acoustic rhynometry; FEV1, forced expiratory volume in 1 s; DPT, drug provocation test.

these patients were older than the eleven other cases and reported more previous episodes.

Selective reactions to NSAIDs have been reported by several groups and for all available NSAIDs and selective COX-2 inhibitors (reviewed in Canto et al., 2009; Cornejo-García et al., 2009; Blanca-Lopez et al., 2014; Torres et al., 2014). Pyrazolones, although not considered NSAIDs, are common triggers (Kowalski et al., 2013; Demir et al., 2015); other important drugs include diclofenac (Gala et al., 1998; Del Pozo et al., 2000; Harrer et al., 2010; Picaud et al., 2014), ibuprofen (Koransky et al., 2016), as well as weak COX-1 (Vidal et al., 1997; Astarita et al., 2011), and COX-2 inhibitors (Fontaine et al., 2005; Chamberlin and Silverman, 2009). In fact, in some countries SRs are responsible for up to 50% of all NSAID-DHRs (Demir et al., 2015). However, in these reported cases the symptoms induced were anaphylaxis and/or urticaria, and in those reactions with respiratory airway involvement, other organs were also implicated (Doña et al., 2011). All patients included in this study developed respiratory symptoms only, i.e., nasal symptoms and/or AR/FEV1 decreases, without other organ involvement.

For pyrazolones, positive skin and/or basophil activation test results have been found with metamizole (Gomez et al., 2009), providing indirect evidence of a potential IgE-mediated reaction. However, the only pyrazolone for which specific IgE-mediated reactions have been demonstrated is propyphenazone (Himly et al., 2003). Positive skin tests results for other NSAIDs are almost anecdotal with very few cases reported (Canto et al., 2009). Consequently, we did not perform skin testing with the culprit drug here.

Considering cross intolerance reactions, patients may present both respiratory and cutaneous involvement (blended reactions) (Stevenson and Kowalski, 2013), which have been reported as being more frequent than cases with exclusively respiratory symptoms (Doña et al., 2011). Questions remain as to whether blended reactions constitute a well-defined entity or a more heterogeneous group. Our feeling is that this entity includes different phenotypes (Ayuso et al., 2013).

Concerning respiratory SRs, only one case has been reported in the literature so far (Corominas et al., 2012). Repeated episodes of bronchospasm induced by paracetamol occurred in a 19-year-old atopic woman, who tolerated 500 mg of ASA. After the intake of 500 mg of paracetamol she presented a severe episode of bronchospasm with a decrease in FEV1 that required treatment with salbutamol (Corominas et al., 2012). Although the existence of respiratory SRs has been suggested previously (Cavkayter et al., 2015), this pattern of reaction has not been clearly identified. The identification of these reactions may be complicated due to respiratory symptoms being accompanied with mild symptoms in other organs: these reactions may be hard to distinguish from anaphylactic reactions. In fact, in IgE-mediated DHRs an initial mild reaction can be followed by a more severe one after subsequent exposure (Antúnez et al., 2006a). This phenomenon is thought to be due to greater levels of IgE antibodies and increased affinity. For the patients reported here, no evidence for increasing reaction severity was found.

Summarizing, in this study, we have presented a group of patients with an unusual pattern of response, which does not fit properly in the current classification system of DHRs to NSAIDs (Ayuso et al., 2013; Kowalski et al., 2013; Agúndez et al., 2015). Further attempts are underway to identify more patients with these characteristics and potentially establish the mechanisms involved.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

NB-L, JC-G, MB, and GC conceived the study, revised protocols and data, and wrote the manuscript. DP-A, MB, NB-L, and ID selected all patients, performed the allergological workup and analyzed data. JA, EG-M, and JP analyzed data and revised the manuscript. JP reviewed the final English version. All the authors read and approved the final manuscript.

FUNDING

JA Cornejo-García receives funding from the Miguel Servet Program (Ref CP14/00034); JR Perkins receives funding from the Sara Borrell Program (Ref CD14/00242), both from the Carlos III National Health Institute, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (grants cofunded by the European Social Fund, ESF). The present study was supported by grants from the Carlos III National Health Institute, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (grants cofinanced by the European Regional Development Fund, ERDF): RD12/0013/0001 (Red de Investigación de Reacciones Adversas a Alérgenos y Fármacos, RIRAAF Network), FIS PI12/02247, FIS PI13/02598, FIS PI15/00726, FIS PI15/00303; the Andalusian Public Health Service (PI-0279-2012 and PI-0463-2013); and Junta de Extremadura (Grant GR15026, cofounded by European Regional Development Fund, ERDF).

REFERENCES

- Agúndez, J. A., Mayorga, C., and García-Martín, E. (2015). Drug metabolism and hypersensitivity reactions to drugs. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 15, 277–284. doi: 10.1097/ACI.0000000000000174
- Antúnez, C., Fernández, T., Blanca-Lopez, N., Torres, M. J., Mayorga, C., Canto, G., et al. (2006a). IgE antibodies to betalactams: relationship between the triggering hapten and the specificity of the immune response. *Allergy* 61, 940–946. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01120.x
- Antúnez, C., Martín, E., Cornejo-García, J. A., Blanca-López, N., R-Pena, R., Mayorga, C., et al. (2006b). Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. *Curr. Pharm. Des.* 12, 3327–3333. doi: 10.2174/138161206778194042
- Asero, R., Bavbeck, S., Blanca, M., Blanca-Lopez, N., Cortellini, G., Nizankowska-Mogilnicka, E., et al. (2013). Clinical management of patients with a history of urticaria/angioedema induced by multiple NSAIDs: an expert review panel. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 160, 126–133. doi: 10.1159/000342424
- Astarita, C., Savoia, A., Sepe, C., Ivo, A. M., and Di Scala, G. (2011). Selective hypersensitivity with positive immediate skin tests to nimesulide. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 21, 410–421.
- Ayuso, P., Blanca-López, N., Doña, I., Torres, M. J., Guéant-Rodríguez, R. M., Canto, G., et al. (2013). Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs. *Clin. Exp. Allergy* 43, 1097–1109. doi: 10.1111/cea.12140
- Ayuso, P., Plaza-Serón, M. C., Blanca-López, N., Doña, I., Campo, P., Canto, G., et al. (2015). Genetic variants in arachidonic acid pathway genes associated with NSAID-exacerbated respiratory disease. *Pharmacogenomics* 16, 825–839. doi: 10.2217/pgs.15.43
- Blanca-Lopez, N., Barrionuevo, E., Andreu, I., and Canto, G. (2014). Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from phenotyping to genotyping. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 14, 271–277. doi: 10.1097/ACI.0000000000000077
- Blanca-López, N., Cornejo-García, J. A., Pérez-Alzate, D., Pérez-Sánchez, N., Plaza-Serón, M. C., Doña, I., et al. (2015). Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: selective reactions. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 25, 385–395.
- Campo, P., Ayuso, P., Salas, M., Plaza, M. C., Cornejo-García, J. A., Doña, I., et al. (2013). Mediator release after nasal aspirin provocation support different phenotypes in subjects with hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Allergy* 68, 1001–1007. doi: 10.1111/all.12187
- Canto, M. G., Andreu, I., Fernandez, J., and Blanca, M. (2009). Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 9, 293–297. doi: 10.1097/ACI.0b013e32832db943
- Cavkayter, O., Arik Yilmaz, E. A., Karaatmaca, B., Buyuktiriyaki, B., Sackesen, C., Sekerel, B. E., et al. (2015). Different phenotypes of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 167, 211–221. doi: 10.1159/000438992
- Chamberlin, K. W., and Silverman, A. R. (2009). Celecoxib associated anaphylaxis. *Ann. Pharmacother.* 43, 777–781. doi: 10.1345/aph.1L593
- Cornejo-García, J. A., Blanca-Lopez, N., Doña, I., Andreu, I., Agundez, J. A. G., Carballo, M., et al. (2009). Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr. Drug Metab.* 10, 971–980. doi: 10.2174/138920009790711841
- Cornejo-García, J. A., Jagemann, L. R., Blanca-López, N., Doña, I., Flores, C., Guéant-Rodríguez, R. M., et al. (2012). Genetic variants of the arachidonic acid pathway in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced acute urticaria. *Clin. Exp. Allergy* 42, 1772–1781. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04078.x
- Cornejo-García, J. A., Liou, L. B., Blanca-López, N., Doña, I., Chen, C. H., Chou, Y. C., et al. (2013). Genome-wide association study in NSAID-induced acute urticaria/angioedema in Spanish and Han Chinese populations. *Pharmacogenomics* 14, 1857–1869. doi: 10.2217/pgs.13.166
- Corominas, M., Leonart, R., and Muñoz, E. (2012). Bronchospasm induced selectively by paracetamol. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 22, 63–79.
- Del Pozo, M. D., Lobera, T., and Blasco, A. (2000). Selective immediate hypersensitivity to diclofenac. *Allergy* 55, 418–419. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00605.x
- Demir, S., Olgac, M., Unal, D., Gelinck, A., Coolakoglu, B., and Buyukozturk, S. (2015). Evaluation of hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs according to the latest classification. *Allergy* 70, 1461–1467. doi: 10.1111/all.12689
- Doña, I., Blanca-López, N., Cornejo-García, J. A., Torres, M. J., Laguna, J. J., Fernández, J., et al. (2011). Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin. Exp. Allergy* 41, 86–95. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03651.x
- Doña, I., Blanca-Lopez, N., Torres, M. J., Garcia-Campos, J., García-Núñez, I., Gómez, F., et al. (2012). Drug hypersensitivity reactions: drug involved and temporal variations in a large series of patients. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 22, 363–371.
- Fontaine, C., Bousquet, P. J., and Demoly, P. (2005). Anaphylactic shock caused by a selective Allergy to celecoxib with no allergy to rofecoxib or sulfamethoxazole. *J. Allergy Clin. Immunol.* 115, 633–634. doi: 10.1016/j.jaci.2004.10.045
- Gala, G., Blanco, R., Quirce, S., Perez-Camo, I., Alvarez-Fernández, J. A., and Diez-Gómez, M. L. (1998). Diclofenac-induced urticaria with aspirin tolerance. *Allergy* 53, 623–624. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03943.x
- Gomez, E., Blanca-López, N., Torres, M. J., Requena, G., Rondon, C., Canto, G., et al. (2009). Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin. Exp. Allergy* 39, 1217–1224. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03237.x
- Harrer, A., Lang, R., Grims, R., Braitsch, M., Hawranek, T., Aberer, W., et al. (2010). Diclofenac hypersensitivity: antibody responses to the parent drug and relevant metabolites. *PLoS ONE* 5:e13707. doi: 10.1371/journal.pone.0013707
- Himly, M., Jahn-Schmid, B., Pittersschatscher, K., Bohle, B., Grubmayr, K., Ferreira, F., et al. (2003). IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propylphenazone. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111, 882–888. doi: 10.1067/mai.2003.163
- Jares, E. J., Baena-Cagnani, C. E., Sánchez-Borges, M., Ensina, L. F., Arias-Cruz, A., Gómez, M., et al. (2015). Drug induced anaphylaxis in Latin American countries. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 3, 780–788. doi: 10.1016/j.jaip.2015.05.012
- Koransky, R., Ferastraoaru, D., and Jerschow, E. (2016). Single nonsteroidal anti-inflammatory drug induced serum sickness-like reaction to naproxen in a patient able to tolerate both aspirin and ibuprofen. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 4, 160–161. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1334
- Kowalski, M. L., Asero, R., Bavbek, S., Blanca, M., Blanca-Lopez, N., Bochenek, G., et al. (2013). Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 68, 1219–1232. doi: 10.1111/all.12260
- Kowalski, M. L., Makowska, J. S., Blanca, M., Bavbek, S., Bochenek, S., Bousquet, P., et al. (2011). Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 66, 818–829. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02557.x
- Lee, D. K., Haggart, K., and Lipworth, B. J. (2004). Reproducibility of response to nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 93, 185–188. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61473-1
- Lesko, S. M. (2002). Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics* 109:E20. doi: 10.1542/peds.109.2.e20
- Nizankowska-Mogilnicka, E., Bochenek, G., Mastalerz, L., Swierczynska, M., Picado, C., Scadding, G., et al. (2007). EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation test for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 62, 1111–1118. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01409.x
- Perkins, J. R., Sanak, M., Canto, G., Blanca, M., and Cornejo-García, J. A. (2015). Unravelling adverse reactions to NSAIDs using systems biology. *Trends Pharmacol. Sci.* 36, 172–180. doi: 10.1016/j.tips.2014.12.003
- Picaud, E., Beaudouin, E., Renaudin, J. M., Pirson, F., Metz-Favre, C., Dron-Gonzalvez, M., et al. (2014). Anaphylaxis to diclofenac: nine cases reported to the Allergy Vigilance Network in France. *Allergy* 69, 1420–1423. doi: 10.1111/all.12458
- Pleskow, W. W., Stevenson, D. D., Mathison, D. A., Simon, R. A., Schatz, M., and Zeiger, R. S. (1983). Aspirin sensitive rhinosinusitis/asthma: spectrum of adverse reaction to aspirin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 71, 580–587. doi: 10.1016/0091-6749(83)90439-6
- Samter, M., and Beers, R. F. Jr. (1968). Intolerance to aspirin. *Ann. Intern. Med.* 68, 975–983. doi: 10.7326/0003-4819-68-5-975

- Stevenson, D. D. (2004). Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 24, 491–505. doi: 10.1016/j.iac.2004.03.001
- Stevenson, D. D., and Kowalski, M. L. (2013). Introduction: szczeklik's contribution to our understanding of aspirin, NSAIDs, asthma, and allergy. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 33, 125–133. doi: 10.1016/j.iac.2012.10.001
- Szczeklik, A., Nizankowska, E., Sanak, M., and Swierczynska, M. (2001). Aspirin-induced rhinitis and asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 1, 27–33. doi: 10.1097/00130832-200102000-00006
- Torres, M. J., Barrionuevo, E., Kowalski, M. L., and Blanca, M. (2014). Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 34, 507–524. doi: 10.1016/j.iac.2014.04.001
- Vidal, C., Perez-Carral, C., and González-Quintana, A. (1997). Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 79, 320–321. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63021-9
- Widal, M. F., Abrami, P., and Lermoyez, J. (1993). Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Allergy Proc* 14, 373–376.
- Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2016 Pérez-Alzate, Blanca-López, Doña, Agúndez, García-Martín, Cornejo-García, Perkins, Blanca and Canto. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

8. DISCUSIÓN GENERAL

8. Discusión general:

Las RHS a medicamentos son un motivo de preocupación mundial debido al aumento en su incidencia (*Doña I, 2014*). Hasta hace unos años eran los antibióticos Betalactámicos los primeros agentes causales de este tipo de reacciones, sin embargo estudios recientes de nuestro grupo en colaboración con otros, han demostrado que hoy día son los AINES los primeros agentes causales de RHS (*Doña I, 2014*), tanto en población infantil como en adultos, lo que está directamente relacionado tanto con un aumento en su prescripción como por la posibilidad que hay en muchas partes de adquiridos sin prescripción médica (*Fosbol EL, 2008*).

En España las RHS a AINES representan el 37% del total de alergia a fármacos, seguidos en el 29.4% de los antibióticos Betalactámicos (*Doña I, 2012*). Sin embargo, la estimación de su prevalencia exacta es compleja dado a las dificultades muchas veces existentes para realizar un diagnóstico preciso.

Atendiendo al mecanismo subyacente, las RHS a fármacos puede responder a un mecanismo inmunológico mediado por anticuerpos IgE específicos o células T sensibilizadas, como es el caso de las reacciones selectivas, inmediatas o tardías respectivamente (*Gruchalla R, 2000*). Sin embargo, en contraposición a lo que ocurre con otros modelos alergológicos, las RHS a AINES pueden tener una base no inmunológica demostrable, produciéndose como consecuencia de la liberación de diferentes mediadores, como es el caso de las reacciones de intolerancia cruzada a AINES, que se producen como consecuencia de un desbalance en la liberación de PG y LT resultado de un bloqueo en la vía de metabolización del AA (*Cornejo-García JA, 2009; Szczeklik A, 2006*). De acuerdo con datos publicados en los últimos años, las reacciones no mediadas por un mecanismo inmunológico específico, también conocidas como reacciones de IC, representan un porcentaje superior al 60% del total de RHS a AINES (*Carmona MJ, 1992; Quiralte J, 1996; Corominas M, 1998*), llegando según algunos estudios a ser superior al 75% (*Doña I, 2011*).

No obstante, en contraposición a esto, en algunos países, las reacciones selectivas representan el tipo más frecuente (*Demir S, 2014*), variando entre diferentes lugares. De hecho, en Australia constituyen un 34% (*Chaudhry T, 2012*) y otros países como en Turquía más de 50% (*Demir S, 2015*). Estas diferencias pueden responder a factores genéticos asociados, así como a diferencias en los patrones de consumo en cada país.

Los sujetos con IC a AINEs reaccionan con todos los inhibidores de la COX-1, independientemente de su potencia para inhibir dicha enzima, siendo el AAS el más potente de todos y por lo tanto considerado por las diferentes guías como el AINE a utilizar por excelencia en los diferentes protocolos diagnósticos (*Kowalski ML, 2013*). Es por esto por lo que, hoy día es globalmente aceptada la necesidad de realizar siempre que sea posible porque las condiciones del paciente lo permitan, una prueba de exposición con AAS para discriminar si se trata de una reacción selectiva o si corresponde a una reactividad cruzada (*Kowalski 2011, Kowalski ML, 2013*). Contrario a lo que ocurre con otros fármacos como son los antibióticos Betalactámicos, donde el sistema inmune reconoce estructuras similares y responde con anticuerpos dirigidos contra ellas, en el caso de los AINEs la heterogeneidad y complejidad de las diferentes estructuras químicas de los diferentes compuestos que los integran, dificulta el estudio de los diferentes patrones de respuesta.

Aunque en la actualidad las reacciones de intolerancia cruzada son el modelo clásico más frecuente y mejor estudiado, las RHS Selectivas a AINEs tienen una relevancia primordial ya que pueden desencadenar rápidamente graves reacciones anafilácticas que suponen un riesgo vital para los pacientes (*Aun MV, 2014; Faria E, 2014*),

En cuanto a los diferentes AINEs inductores de reacciones selectivas, hasta hace una década, grupos como las Pirazolonas representaban en nuestro país más del 40% de los casos (*Doña I, 2011; Demir S, 2015; Kowalski ML, 1998*), existiendo menos datos disponibles sobre las RHS a otros AINEs como los derivados AP (*Canto MG, 2009*). De acuerdo con estudios más recientes, como en estos que se presentan en este trabajo, hoy día, aunque las Pirazolonas siguen siendo uno de los principales grupos implicados en las RS, si consideramos en conjunto todos los derivados del grupo aril-propiónico, serían estos la primera causa de RHS selectivas a AINEs en pacientes con buena tolerancia a otros como el AAS (*Chaudhry T, 2012; Doña I, 2011*).

Actualmente las observaciones derivadas de la práctica clínica sugieren un aumento de la implicación de los derivados AP en las RS. De hecho, actualmente, como se mencionó antes, son el primer grupo de AINEs inductor de este tipo de reacciones (*Doña I 2014; Demir S, 2015*), y aunque hasta la fecha no se ha podido demostrar un mecanismo IgE mediado in vitro ni in vivo, sí que se ha probado que se pueden comportar como otros haptenos farmacológicos induciendo una respuesta inmunológica mediada por células (*Andreu I, 2010*). Retomando el mecanismo inductor de RS inmediatas, un estudio realizado

por Kay y cols. propone al ibuprofeno como desencadenante de reacciones anafilácticas, aunque al no comprobarse en el mismo buena tolerancia al AAS la posible selectividad de la reacción no queda demostrada (Kay E, 2013). Esto además se ve apoyado por el hecho de la falta de test in vitro e in vivo que puedan ayudar a identificar un mecanismo inmunológico IgE dependiente.

Con el propósito de poder confirmar que las reacciones inducidas por AINEs arilpropiónicos son de tipo selectivo inmediato, en nuestro primer estudio analizamos un grupo de pacientes con historia previa sugestiva de RS inmediata, es decir, casos con historia clínica compatible con haber presentado una anafilaxia y/o urticaria/angioedema con un periodo de latencia máximo de 1 hora tras la administración de un derivado arilpropiónico, confirmados todos ellos mediante PEC con el AINE implicado, y habiendo descartado previamente la presencia de intolerancia cruzada con otros AINEs tras PECO con Aspirina.

En estos pacientes la urticaria, en la mayoría de los casos acompañada de angioedema, fue la manifestación clínica más frecuentemente observada tras la PEC, seguida de la anafilaxia, tal y como se ha descrito previamente (Chaudhry T, 2012). Con referencia al periodo de latencia entre el contacto con fármaco y la aparición de los síntomas, aunque en los casos de urticaria fue variable, en todos los casos de anafilaxia fue inferior a 30 minutos, lo que coincide con lo descrito con otros modelos clásicos de fármacos como son las anafilaxias secundarias a antibióticos Betalactámicos, donde está suficientemente probado un mecanismo dependiente de IgE (Torres MJ, 2010). Aunque en nuestro estudio no se pudo demostrar un mecanismo IgE mediado subyacente a estos casos de urticaria/anafilaxia, al no obtener resultados positivos en las pruebas cutáneas realizadas, el patrón de respuesta durante la PECO similar al de los Betalactámicos hace pensar que, si se trate de un auténtico mecanismo inmunológico dependiente de Acs.

Por otro lado, cuando comparamos la clínica referida por los pacientes en la anamnesis con los síntomas inducidos durante la PECO, encontramos que, en los casos de anafilaxia, éstos eran más graves y se inducían con menores dosis del fármaco que las referidas en la historia clínica. Estas dos observaciones son típicas de las reacciones IgE mediadas por fármacos, como se ha demostrado previamente en estudios realizados con otros AINEs como el metamizol (Coutto M, 2012) y el diclofenaco (Del Pozo MD, 2000), lo que apoya la teoría de que también en las reacciones inducidas por AP éste sea el mecanismo subyacente.

Al analizar la dosis de los diferentes derivados AP en estudio, ibuprofeno, naproxeno y dexketoprofeno, se observó que ésta fue menor en aquellos casos donde los síntomas aparecieron en un tiempo de latencia inferior a 30 minutos, lo que apoya un mecanismo dependiente de IgE, aunque no se encontraron diferencias significativas probablemente debido al bajo número de casos estudiado. Es posible que otros factores relacionados con el metabolismo y la biodisponibilidad de los AP pueda influir en la generación de nuevos haptenos, afectando a la unión a proteínas que determina la producción de Anticuerpos.

En este trabajo, además de confirmar que las reacciones inducidas por AINEs del grupo AP son selectivas inmediatas, nos planteamos como 2º objetivo estudiar la posible reactividad cruzada dentro de este grupo cuando el fármaco implicado era diferente al ibuprofeno. Para ello partimos de la hipótesis que pacientes con RS inmediatas inducidas por naproxeno y dexketoprofeno responderían también al ibuprofeno, sin embargo, encontramos que hasta el 38% de los pacientes lo toleraban. Sin embargo, al no estudiar la tolerancia de otros AP en alérgicos al ibuprofeno, entre otros motivos por no ser un objetivo de este trabajo, no se pudo establecer un patrón de respuesta, existiendo la posibilidad de que en algunos casos los pacientes reconozcan determinantes específicos de diferentes AP no presentes en el ibuprofeno o pierdan la tolerancia con el paso del tiempo.

Aunque el mecanismo de este tipo de reacciones es aún desconocido, creemos que puede estar mediado por Ac IgE, y que el metabolismo oxidativo de los AP que es la mayor ruta para su biotransformación, sea la causa por la que resulte tan difícil demostrar dicho mecanismo. Este proceso oxidativo puede generar intermediarios químicos capaces de interactuar con proteínas y formar epítomos fármaco-proteína estables, como se ha descrito en las reacciones foto-alérgicas (*Andreu I, 2010; Boscá F, 2001; Cantisani C, 2010*) donde se ha identificado la participación de anticuerpos fármaco-específicos (*Miranda MA, 1999; Castel JV, 1998*) como es el caso de la albumina sérica humana encontrada en las reacciones foto-alérgicas tras ingesta de derivados AP (*Moser J, 2000*).

Finalmente, con el objetivo de demostrar en los casos anafilaxia una respuesta mediada por Acs IgE estudiamos los niveles de triptasa durante la fase aguda de la reacción, y aunque en la mayoría de los casos estaban en rango normal sí que encontramos diferencias estadísticamente significativas en muestras tomadas en diferentes tiempos después de la PEC positiva. Este patrón de respuesta, también ha sido observado con otros modelos farmacológicos (*Fernández J, 1995*), apoya el hecho de que se trate un mecanismo IgE

dependiente, lo que se ve reforzado por el hecho de que no siempre niveles altos de triptasa se relacionan con reacciones anafilácticas, por un lado, y por otro que al ser provocaciones controladas las reacciones se tratan ante los primeros síntomas sugestivos de anafilaxia impidiendo la elevación de triptasa.

Tras los resultados de nuestro estudio pudimos concluir que los derivados AP pueden inducir RS inmediatas, aunque se precisan de más estudios para poder elucidar o demostrar el mecanismo inmunológico subyacente a este tipo de reacciones.

Partiendo de la observación clínica de que determinados pacientes reaccionan a distintos grupos de AINEs no relacionados químicamente, pero presentan buena tolerancia a otros, planteamos la hipótesis de la posible existencia de pacientes con reacciones de tipo selectivo múltiples, que no se encuadran dentro de los pacientes con intolerancia cruzada.

Así en nuestro según trabajo estudiamos una serie de pacientes que referían dos o más episodios sugestivos de reacciones tras la toma de al menos dos AINEs de diferente grupo químico, de tipo inmediato, es decir, con un tiempo de latencia menor de una hora entre la toma del AINE y la aparición de la clínica, y con buena tolerancia demostrada a AAS. De acuerdo con la última guía publicada (*Kowalski ML, 2013; Kowalski ML, 2015*) estos pacientes no se encuadrarían en el fenotipo de urticaria/angioedema o anafilaxia inducido por un único AINE o grupo de AINEs, ya que todos ellos responderían al menos a 2 grupos diferentes, y tampoco en el de los de intolerancia cruzada, ya que toleran otros grupos que son potentes inhibidores de la COX-1. En este trabajo, donde se incluyeron un total de 203 pacientes, 16 fueron diagnosticados de reacciones selectivas inmediatas a al menos 2 grupos de AINEs de diferente estructura química, y toleraron AAS durante la PEC. A pesar de que las reacciones alérgicas múltiples a fármacos se describieron hace más de 20 años (*Sullivan T, 1989*), a día de hoy todavía carecemos de estudios para elucidar los mecanismos implicados en este tipo de reacciones, que pueden llegar a producirse de forma simultánea y consecutiva, tal vez causadas por un desbalance del sistema inmunitario por regulación o disregulación de las células T (*Macy E, 2004*). Sin embargo, encontramos datos interesantes con respecto al mecanismo que induce las reacciones en el caso del metamizol, frecuentemente implicado en RS (*Canto MG, 2009; Kowalski ML, 1999*). Adicionalmente a los hallazgos positivos encontrados al realizar las pruebas cutáneas (un 43.7%) y el TAB, el seguimiento de los casos demostró que estas se negativizaron con el tiempo, lo que normalmente ocurre en respuestas IgE mediadas con fármacos (*Gómez E,*

2009). Sin embargo, en contraposición, no encontramos resultados positivos en PC ni en TAB con otros AINEs implicados como el diclofenaco y el paracetamol, lo que coincide con otros trabajos publicados (*De Paramo DJ, 2000*).

Por otro lado, en los casos con pruebas cutáneas negativas e historia previa de un solo episodio por grupo farmacológico, se realizó una prueba de exposición controlada con el AINE implicado, siendo positiva en todos los casos, y en la mayoría de ellos además con dosis inferiores a las referidas en la historia clínica, hallazgo que coincide con datos previos que revelan como los pacientes con RS responden a dosis menores que los CI (*Doña I, 2011*).

En contraposición a lo anterior donde se apoya el mecanismo inmunológico mediado por ACs, aunque en todos los casos estudiados en nuestro trabajo la reacción ocurrió en menos de 1 hora tras la toma del fármaco, tan sólo con el metamizol pudimos demostrar una respuesta IgE mediada mediante PC y/o TAB. Aunque la evidencia clínica sugiere un mecanismo IgE mediado también para las reacciones inducidas por paracetamol y diclofenaco, demostrado por pruebas cutáneas positivas (*Harrer A, 2010*), esto no pudo demostrarse en este estudio lo que supone una limitación para el mismo.

La prevalencia de las RS inmediatas a múltiples grupos de AINEs también debe ser comentada. Las guías clínicas publicadas indican que los pacientes que responden a varios AINEs también responden a AAS (*Kowalski ML, 2013; Asero R, 2013*). Sin embargo, nuestros resultados demuestran que pacientes que responden a diferentes AINES pueden tolerar AAS. Aunque en nuestro estudio el 7.9% de los pacientes presentaron una RS inmediata a 2 o más AINEs, la prevalencia real queda por determinar debido al número limitado de casos estudiados y a la falta de estudios similares publicados. Factores como el número de AINEs administrados y el tiempo transcurrido desde la reacción hasta el estudio alergológico pueden influir en estos resultados. Cuanto mayor sea la ingesta de AINES y el paciente esté más expuesto, mayor será la probabilidad de desarrollar una nueva reacción.

En conclusión, de acuerdo con este estudio, una vez diferenciadas las reacciones de IC vs RS, hay que tener en cuenta que algunos pacientes con RS pueden desarrollar reacciones inmediatas a diferentes grupos de AINEs, manteniendo buena tolerancia a otros. Así demostramos la existencia de dobles selectivos y triples selectivos, todos ellos con buena tolerancia al más potente inhibidor que existe de la COX-1 que es el AAS, fenotipo no considerado en la clasificación actualmente aceptada (*Kowalski, 2011, 2013, 2015*). Estos pacientes no deben considerarse como IC, sino como múltiples selectivos.

Desde que el Síndrome de ASA - triada fue publicado por primera vez (*Widal et al, 1993; Samter and Beers, 1968*), se han dedicado cientos de trabajos al estudio de la enfermedad de las vías aéreas producidas por la aspirina (*Pleskow W, 1983; Szczeklik et al 2001; Stevenson, 2004*). Tanto el AAS como los demás AINEs pueden inducir diversas entidades clínicas, a través de mecanismos farmacológicos (intolerancia cruzada) o mecanismos inmuno-mediados, como es el caso de las reacciones selectivas, (*Canto MG, 2009; Doña I, 2012*), motivo central de esta tesis doctoral.

Los estudios fármaco-genéticos van dirigidos a pacientes con manifestaciones en las vías respiratorias (*Ayuso P, 2015*) y cutáneas (*Cornejo-García JA, 2012; Cornejo-García JA, 2013*).

La enfermedad respiratoria inducida por AINEs (EREA) pertenece a la categoría de la Intolerancia cruzada y consiste en rinosinusitis, poliposis nasal y/o asma bronquial exacerbada con AAS u otros inhibidores potentes de la COX-1, y en algunos casos, por inhibidores débiles de COX-1 o inhibidores selectivos de la COX-2. Los síntomas respiratorios pueden aparecer de forma aislada, aunque es común que se asocien a patología cutánea (*Stevenson, 2004; Kowalski ML, 2013*).

El paracetamol también es responsable de reacciones de tipo respiratorio y puede ser un factor de riesgo para desencadenar asma (*Blanca-López N, 2015*), aunque el mecanismo implicado es aún desconocido (*Lesko, 2002*).

Existen pocos estudios de sujetos que reaccionan exclusivamente con cuadro respiratorio con un único AINE o grupo de AINEs, incluyendo al paracetamol, y que toleren AAS (*Corominas, 2015*). No obstante, hay evidencia en la clínica habitual de la existencia de estas reacciones (*Cavkayter, 2015*). Uno de los problemas cuando se estudia esta entidad es que el compromiso de las vías respiratorias supone una limitación, ya que también ocurre en los casos de anafilaxia tras la toma de un AINE (*Doña I, 2011; Ayuso, 2013*).

Partiendo de la base de la posible existencia de reacciones selectivas respiratorias aisladas que no deben considerarse como reacciones anafilácticas, planteamos el último trabajo de esta tesis donde se incluyen una serie de pacientes con RS al paracetamol o a un único grupo de AINEs con síntomas exclusivamente de tipo respiratorio, y con buena tolerancia a otros grupos de AINEs de diferente estructura, todos ellos sin enfermedad respiratoria de base. Así todos los casos incluidos en este trabajo eran pacientes con historia clínica de síntomas respiratorios aislados tras la toma de un único grupo farmacológico de los AINEs, que presentaron durante el estudio alérgico una PECO con AAS negativa

y positiva con el AINE implicado, siendo en todos los casos los síntomas inducidos por la misma exclusivamente respiratorios en forma de rinitis y/o asma. En todos estos casos la alteración de la función respiratoria se demostró mediante una prueba funcional, la espirometría, donde se objetiva una disminución del FEV1 superior al 20% del basal y 200 ml.

Estos hallazgos ponen de manifiesto la existencia de un fenotipo respiratorio de tipo selectivo a un único grupo de AINEs y que toleran otros grupos de diferente estructura química, hecho hasta la fecha no recogido en los fenotipos reconocidos por los comités europeos (*Kowalski 2011, 2013, 2015*).

En resumen, estos tres trabajos publicados indican no sólo que las reacciones de hipersensibilidad a AINEs constituyen un problema creciente en la práctica clínica habitual, sino que existe la posibilidad de nuevos fenotipos no recogidos en las guías clínicas aceptadas globalmente hasta el momento.

9. CONCLUSIONES

9. Conclusiones

A continuación, se presentan las principales conclusiones del presente trabajo:

1. La prueba de exposición controlada con AAS, siempre que sea posible, y considerando las diferentes metodologías disponibles (oral, nasal y/o bronquial), está indicada al inicio del estudio de las RHS a AINEs para diferenciar las reacciones de IC de las RS.

2. El diagnóstico de los pacientes con alérgica selectiva a derivados del grupo aril-propiónicos, se basa en un fenotipado preciso, así como en la realización de pruebas de exposición controlada, dado que las pruebas cutáneas y los test in vitro tienen una validez limitada.

3. En los casos de alergia selectiva a derivados aril-propiónicos, existen pacientes alérgicos sólo a uno de los compuestos de este grupo y otros a varios. El diagnóstico preciso de los casos mejorará las opciones terapéuticas de los pacientes.

4. Los hallazgos indican que las reacciones selectivas inmediatas por alergia a derivados aril-propiónicos, pueden estar mediadas por un mecanismo IgE.

5. Existen pacientes con alergia selectiva a AINEs de distinto grupo químico y con buena tolerancia a AAS, es decir con alergia selectiva múltiple, que constituyen un nuevo fenotipo no reconocido en la clasificación actualmente aceptada.

6. En el caso de los pacientes con alergia selectiva múltiple, no hemos podido demostrar claramente un mecanismo mediado por anticuerpos IgE, aunque las observaciones realizadas apoyan esta sospecha.

7. Las manifestaciones clínicas que afectan a la piel son las más frecuentes observadas en las reacciones selectivas inmediatas a AINEs. Sin embargo, existen pacientes, sin patología respiratoria de base, que presentan exclusivamente síntomas respiratorios.

8. Los pacientes con reacciones selectivas inmediatas, sin patología respiratoria de base, y cuya única manifestación clínica es de tipo respiratorio (rinitis y/o asma), constituyen un nuevo fenotipo no contemplado en la clasificación actual.

9. La existencia de nuevos fenotipos en las RHS a AINEs pone de manifiesto la necesidad de revisar la clasificación actualmente aceptada para las mismas. Así mismo, es necesario continuar avanzando en el estudio de estos nuevos fenotipos y de los mecanismos implicados.

10. REFERENCIAS

10. Referencias

A

Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86(5):766-74.

Anderson JA, Adkinson NF Jr. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1987;258(20):2891-9.

Andreu I, Mayorga C, Miranda MA. Generation of reactive intermediates in photoallergic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(4):303-8

Ariza A, Fernández TD, Doña I, Aranda A, Blanca-López N, Meléndez L, et al. Basophil activation after nonsteroidal anti-inflammatory drugs stimulation in patients with immediate hypersensitivity reactions to these drugs. *Cytometry A* 2014;85:400-407.

Arochena L, Zafra MP, Fariña MC, Del Pozo V, Fernández-Nieto M. Acute generalized exanthematic pustulosis due to ibuprofen. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;110(5):386-7.

Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82(6):554-8.

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):713-6.

Asero R. Use of ketoprofen and oral challenges to detect cross-reactors among patients with history of aspirin-induced urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:187-9.

Ashwath ML, Katner HP. Recurrent aseptic meningitis due to different non-steroidal anti-inflammatory drugs including rofecoxib. *Postgrad Med J* 2003;79(931):295-6.

Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, Castells M, Giavina-Bianchi P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major cause of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(4):414-20.

Ayuso P, Plaza-Seron M del C, Blanca-López N, et al. Genetic variants in arachidonic acid pathway genes associated with NSAID-exacerbated respiratory disease. *Pharmacogenomics*. 2015;16(8):825-39.

B

Bachmeyer C, Vermeulen C, Habki R, Blay F, Leynadier F. Acetaminophen (paracetamol)-induced anaphylactic shock. *South Med J* 2002;95:759-60.

Bagheri H, Lhiaubet V, Montastruc JL, Chouini-Lalanne N. Photosensitivity to ketoprofen: mechanism and pharmacoepidemiological data. *Drug Saf* 2000;22(5):339-49.

Baldassarre S, Schandene L, Choufani G, Michils A. Asthma attacks induced by low doses of celecoxib, aspirin and acetaminophen. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(1):215-7.

Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(6):442.

Bavbek S, Dursun E, Eryilmaz A, Misirligil Z. Safety of meloxicam in aspirin-hypersensitivity patients with asthma and/or nasal polyps. A challenge-proven study. In *Arch Allergy Immunol* 2007;142(1):64-9.

Bernstein JA. Non immunologic adverse reactions. *Postgrad Med* 1995a;98(1):120-6.

Bernstein JA. Allergic drug reactions. *Postgrad Med* 1995b;98(2):159-66.

Bianco S, Robuschi M, Petrigli G, Scuri M, Pieroni MG, Refini RM et al. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs* 1993;46 Suppl 1:S115-120.

Bingham S, Beswick PJ, Blum DE, Gray MM, Chessell IP. The cyclooxygenase pathway in nociception and pain. *Semin Cell Dev Biol* 2006;17:544-54.

Blanca-López N, Torre MJ, Doña I, Campo P, Rondón C, Seoan Reula ME, Salas M, Canto G y Blanca M. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy* 2013, 2013;43:85-91.

Blanca-López N, Pérez-Alzate D, Canto G, Blanca M. Practical approach to the treatment of NSAID hypersensitivity. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(11):1017-27.

Blanca-López N, Soriano V, García-Martín E, Canto G, Blanca M. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact and management strategies. 2019; 12:217-33.

Blanca M, 1989, Pérez E, García JJ, Miranda A, Terrados S, Vega JM et al. Angioedema and IgE antibodies to aspirin: a case report. *Ann Allergy* 1989; 62:295-8.

Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramón E, et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to betalactams. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:918-24.

Blanca M, Doña I, Torres MJ, Campo P, de Burgos JL, Cornejo JA et al. Non Steroids

Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) Intolerance vs Allergy: Patterns of Response and Drug Involved. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:S239.

Boscá F, Martín ML, Miranda MA. Photoreactivity of the nonsteroidal anti-inflammatory 2-arylpropionic acids with photosensitizing side effects. *Photochem Photobiol.* 2001;74(5):637-55.

Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102:155-60.

Bruynzeel DP, Ferguson J, Andersen K, Goncalo M, English J, Goossens A, Holzle E, et al. Photopatch testing: a consensus methodology for Europe. 2004;18(6):679-82.

C

Caimmi S, Caimmi D, Bousquet P-J, Demoly P. How can we better classify NSAID hypersensitivity reactions? Validations from a large database. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;59:306-312.

Cantisani C, Grieco T, Faina V, Mattozzi C, Bohnenberg H, Silvestri E, Calvieri S. Ketoprofen allergic reactions. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2010;4(1):58-64.

Canto MG, Andreu I; Fernandez J, Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(4):293-7.

Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Hornillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. Cofactor-enhanced food Allergy. *Allergy* 2012;67(10):1316-8.

Carmona MJ, Blanca M, García A, Fernandez S, Burgos F, Miranda A, et al. Intolerance to piroxicam in patients with adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(6 Pt1):873-9.

Cavkaytar O, Karaatmaca B, Arik Yilaz E, Sahiner UM, Saksen C, Sekerel BE, Soyer O. Basal serum tryptase is not a risk factor for immediate-type drug hypersensitivity during childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;(7):736-42.

Castell JV. Allergic hepatitis: a drug-mediated organ-specific immune reaction. *Clin Exp Allergy.* 1998;Suppl 4:13-9.

Castells MC, Solensky R. Section Editors Adkinson NF Jr, Depury Editors Feldweg AM. Rapid drug desensitization for immediate hypersensitivity reactions. www.uptodate.com/2014UpToDate

- Celik G**, Pasaoglu G, Bavbek S, Abadoglu O, Dursun B, Mungan D et al. Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitors, celecoxib, in patients with analgesic intolerance. *J Asthma* 2005;42(2):127-31.
- 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: and 11-years retrospective review (1985-1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:27-32.
- Czerniawska-Mysik G**, Szczeklik A. Idiosyncrasy to pyrazolone drugs. *Allergy*. 1981 Aug;36(6):381-4. doi: 10.1111/j.1398-9995.1981.tb01842.x.
- 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):665-71.
- Chen CB**, Abe R, Pan RY, Wang CW, Hung SI, Tsai YG, Chung WH. An Update Review of the Molecular Mechanisms in Drug Hypersensitivity. *J Immunol Res*. 2018;6431694.
- Chinen J**, Fleisher TA, Shearer WT. The immune system: and overview. In: Adkinson, Busse, Bochner, Holgate, Simons, Lemanske, editors. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Mosby;2009.p. 1227-43.
- Cornejo-García JA**, Blanca-López N, Doña I, Andreu I, Agundez JA, Carballo M, Blanca M, Canto G. Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Metab*. 2009;10(9):971-80.
- Cornejo-García JA**, Jagemann LR, Blanca-López N, et al. Genetic variants of the arachidonic acid pathway in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced acute urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(12):1772-81.
- Cornejo-García JA**, Flórez C, Plaza-Seron MC, et al. Variants of CEP68 gene associated with acute urticaria/angioedema induced by multiple non-steroidal anti-inflammatory drugs. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e90966.
- Corominas M**. Mechanism implicated adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy*. 1998;28 Suppl 4:41-5.
- Couto M**, Gaspar A, Piedade S, Arede C, Menezes M, Sousa MJ, et al. Ig-E mediated metamizol Allergy and the usefulness of the cellular allergen stimulation test. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:113-116.
- Czerniawska-Mysik G**, Szczeklik A. Idiosyncrasy to pyrazolone drugs. *Allergy*. 1981;36(6):381-4.

D

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):1461-7.

De Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, Camo IP, Martín JA, Cosmes EL. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85(6 Pt 1):508-11.

De Weck AL. Penicillins and cephalosporins. En: DE Weck AL, Bundgaard H, editors. *Allergic reactions to drugs*. Berlin: Springer-Verlag;1983. p. 423-64.

De Weck AL. Cellular Allergen Stimulation Test (CAST) 2003: a review. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004;14:253-73.

Del Pozo MD, Lobera T, Blasco A. Selective hypersensitivity to diclofenac. *Allergy*. 2000;55:412-413.

Di Meo N, Stinco G, Patrone P, Trevisini S, Trevisan G. Acute localized exanthematous pustulosis caused by flurbiprofen. *Cutis*. 2016;98(5)E9-E11.

Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to NSAIDs: patterns of response. *Clin Exp Allergy* 2011;41:86-95.

Doña I, Blanca-López N, Torre MJ, García-Campos J, García-Nuñez I, Gómez F, Salas M, Rondón C, Canto MG, Blanca M. Drug hypersensitivity reactions: Patterns of response, drug involved and temporal variation in a large series of patients. *J Investig Allerg Clin Immunol*. 2012;22(5):363-71.

Doña I, Barrionuevo E, Salas M, Cornejo-García JA, Perkins JR, Bogas G, Prieto A, Torres MJ. Natural evolution in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria/angioedema. *Allergy*. 2017 Sep;72(9):1346-1355. doi: 10.1111/all.13147. Epub 2017 Mar 20.

Doña I, Blanca López N, Torres MJ, Gómez F, Fernández J, Zamborino MA, Monteseirin FJ, Canto G, Blanca M, Cornejo-García JA. NSAID induced urticaria/angioedema does not involve into chronic urticaria: A 12-year follow-up study. *Allergy* 2014;69:438-44.

Doña I, Barrionuevo E, Salas M, et al. NSAIDs-hypersensitivity often induces a blended reaction pattern involving multiple organs. *Sci Rep*.2018;8(1):16710.

Doña I, Jurado-Escobar R, Perkins JR, et al. Eicosanoid mediator profiles in different phenotypes of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria. *Allergy*. 2019;74(6):1135-44.

Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, managemets and prevention. *Drug Saf.* 2011;34(10):821-37.

Dubois AEJ, Turner PJ, Hourihane J, Ballmer-Weber B, Beyer K, Chan CH, Gowland MH, O'Hagan S, et al. How does dose impact on the severity of food-induced allergic reactions, and can this improve risk assessment for allergenic foods?: Report from an ILSI Europe Food Allergy Task Force Expert Group and Workshop. *Allergy.* 2018;73(7):1383-92.

E

Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, Aerts NE, De Clerck LS, Stevenson WJ. Basophil Activation Test by Flow Cytometry: Present and Future Applications in Allergology. *Cytometry. Part B, Clinical Cytometry* 2008;74B:201-10.

Esteve JB, Launay-Vacher V, Brocheriou I, Grimaldi A, Izzedine H. COX-2 inhibitors and acute interstitial nephritis: case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2005;63(5):385-9.

F

Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, Castro E, Lopes A, Gomes E, et al. Drug Allergy Interest Group J Investig Allergol Clin Immunol. 2014;24(1):40-8.

Fernández J, M Blanca, F Moreno, J Garcia, E Segurado, A del Cano, F Aguilar. Role of tryptase, eosinophil cationic protein and histamine in immediate allergic reactions to drugs. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995;107(1-3):160-2.

Flórez M. *MadCaj: Reacciones adversas a los medicamentos; Farmacología humana.* Barcelona, 1998.

Fontaine C, Bousquet PJ, Demoly P. Anaphylactic shock caused by a selective allergy to celecoxib, with no allergy to rofecoxib or sulfamethoxazole. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(3):633-4.

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):822-33.

G

Gamboa PM, 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;58:312-7.

Gamboa P, Sanz ML, Caballero MR, Urrutia I, Antepará I, Esparza R, et al. The flow-cytometric determination of basophil activation induced by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1448-57.

Gamboa P. The Epidemiology of Drug Allergy-Related Consultations in Spanish Allergology Services: *Alergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19Suppl 2:45-50.

Gell PGH, Coombs RRA. *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1968.

Gomes E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Marino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004;34(10):1597-601.

Gómez E, Blanca-López 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):1217-24.

González de Olano D, Gonzalez Mancebo E, Gandolfo Cano M, Menendez Baltans A, Trujillo Trujillo MJ. Flare-up-Like phenomenon in a skin prick test after oral challenge with ibuprofen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:414-5.

Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(6 Pt 2): S637-44.

H

Harada S, Horikawa T, Ashida M, Kamo T, Nishioka E, Ichihashi M. Aspirin enhances the induction of type I allergic symptoms when combined with food and exercise in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Br J Dermatol*. 2001;145(2):336-39.

Harizi H, Corcuff JB, Gualde N. Arachidonic-acid-derived eicosanoids: Roles in biology and immunopathology. *Trends Mol Med* 2008;14:461-469.

Harris RJ, Harris RL. Multiple antibiotic allergies. *Am Dent Assoc*. 1998;(6):994-5.

Hasan T, Jansen CT. Photopatch test reactivity: effects of photoallergen concentration and

UVA dosaging. *Contact Dermatitis* 1996;34(6):383-6.

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):561-5.

Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K. IgE-mediated immediate type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:882-8.

Hirschberg. Mitheilung uber einen fall von Nebewirkung des Aspirin. *Detsch Med Wschr* 1902;416:1906.

J

Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sánchez-Borges M, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, Cuello MN, Morfin-Maciel BM, De Falco A, et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Latin American Countries. Latin American Drug Allergy Interest Group. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):780-8.

Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EACCI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56(9):813-24.

Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.

K

Kay E, Ben-Shoshan M. Anaphylaxis to ibuprofen in a 12-years-old boy. *BMJ Case Rep*. 2013; :bcr2012007873.

Kasernsarn P, Kulthanan K, Tuchinda P, Dhana N, Jongjarearnprasert K. Cutaneous reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Drugs Dermatol* 2011;10(10):1160-7.

Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis: A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995;155:1749-54.

Klote MM, Smith LJ. A case of anaphylaxis to naproxen. *Allergy* 2005;60(2):260-1.

Koshelev MV, Kristy F Fleming, Sarah J Grekin, Carina A Wasko. Fixed drug eruption related to ibuprofen presenting as giant bullae on the posterior thigh. *Dermatol Online J*. 2012;(11):10.

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):347-52.

Kowalski ML, Makowska J. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with aspirin hypersensitivity: safety of cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Treat Respir Med* 2006;5(6):399-406.

Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenet G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)- classification, diagnosis and management: review of the EACCI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy* 2011; 66:818-829.

Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-López N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wohrl S, Makowska J. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013; 68:1219-32.

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):245-51.

Kupczyk M, Kuprys I, Gorski P, Kuna P. Aspirin intolerance and allergy to house dust mites: important factors associated with development of severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:453-8.

Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy* 2002;32(9):1366-9.

L

Lam BK, Penrose JF, Freeman GJ, Austen KF. Expression cloning of a cDNA for human leukotriene c4 synthase, and integral membrane protein conjugating reduced glutathione to leukotriene a4. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:7663-67.

Lee SH, Soyoola E, Chanmugam P, Hart S, Sun W, Zhong H. et al. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem* 1992;267(36):25934-8.

Leeyaphan C, Kulthanan K, Jongjarearnprasert K, Dhana N. Drug-induced angioedema

without urticaria: prevalence and clinical features. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(6):685-91.

Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018; (1):147-76.

Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis 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):419-36.

Levine BB. Immunologic mechanism of penicillin allergy. A haptenis model system for the study of allergic diseases of man. *N Eng J Med* 1966;275:1115-25.

Levy BD, Bonnans C, Silverman AS, Palmer LJ, MArigowda G, Israel E, et al. Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(7):824-30.

Liebhart J, Dobek R, Malolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, Gladysz U. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland - the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. *Adv Clin Exp Med.* 2014;(5):757-62.

Lopatin AL, Luzhniak AI, Surmina LM. Anaphylactic shock from Analgin. *Klin Med (Mosk)* 1972;50(6):115-6.

M

Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, Settipane RA, et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98(2):172-4.

Mahboob A, Saeed Haroon T. Drugs causing fixed eruptions: A study of 450 cases. *Int J Dermatol* 1998;37:833-8.

Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, Rybarczyk H, Szczeklik A. Familial aggregation of aspirin-induced urticaria and leukotriene C synthase allelic variant. *Br J Dermalol.* 2006a;154(2):256-60).

Mastalerz L, Sanak M, Gawlewicz A, Gielicz A, Faber J, Szczeklik A. Different eicosanoid profile of the hypersensitivity reactions triggered by aspirin and celecoxib in patients with sinusitis, asthma, and urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2006b;118(4):957-8.

Mastalerz L, Tyrak KE, Ignacak M, Konduracka E, Mejza F, Ćmiel A, Buczek M, Kot A, Olés K, Sanak M. Prostaglandin E2 decrease in induced sputum of hypersensitive asthmatics during oral challenge with aspirin. *Allergy.* 2019;74(5):922-32.

- Masu S**, Seiji M. Pigmentari incontinence in fixed drug eruption: histological and electron microscopic findings. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8:525-32
- Messaad D**, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation test in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;140(12):1001-6.
- Miranda MA**, Sarabia Z, Hernández D, Morera IM, Gómez-Lechón MJ, Castel JV. An In Vitro Approach to Drug Photoallergy: Use of Drug-directed Antibodies to Assess Photobinding of Non-steroidal Anti-inflammatories to Skin Cells. *Toxicol In Vitro*. 1999;13(4-5):701-5.
- Mita H**, Higashi N, Taniguchi M, Higashi A, Akiyama K. Increase in urinary leukotriene B4 glucuronide concentration in patients with aspirin-intolerant asthma after intravenous aspirin challenge. *Clin Exp Allergy* 2004;34(8):1262-9.
- Mockenhaupt M**, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risk with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128(1):35-44.
- Mona K**, Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, Chin CW, Caubet JC, Soyer O, Mori F, Blanca M, Atanaskovic-Markovic M. 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 Aug;29(5):469-480. doi: 10.1111/pai.12915. Epub 2018 Jun 13.
- Monneret G**, Benoit Y, Debard AL, Gutowski MC, Topenot I, Bienvenu J. Monitoring of basophil activation using CD63 and CCR3 in allergy to muscle relaxant drugs. *Clin Immunol*. 2002;102(2):192-9.
- Moser J**, Sarabia Z, Minter H, Lovell WW, van Henegouwen GM. Photobinding of ketoprofen in vitro and ex vivo. *Photochem Photobiol B*. 2000;58(1):37-45.
- Moss J**. Muscle relaxants and histamine release. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39 Suppl 106:7-12.
- Motola D**, Vaccheri A, Silvani MC, Poluzzi E, Bottoni A, De Ponti F, Montanaro N. Pattern of NSAID use in the Italian general population: A questionnaire-based survey. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:731-734.
- Mullins RJ**. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1033-40.

N

Nettis E, Giordano D, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A, Tursi A. Delayed-type hypersensitivity rash from ibuprofen. *Allergy* 2003;58(6):539-40.

Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Vacca A, Tursi A. Short-term tolerability of etoricoxib in patients with cutaneous hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(5):438-42.

Nizankowaska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G, et al. EACCI/GA2LEN guideline: aspirin provocation test for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62(10):1111-8.

O

Oot L, Discusión remark. *JAMA* 1919;73:760.

Ortega NR, Quilarte J, Fraj J, Palacios L. Reacciones adversas a los AINE: alergia, intolerancia. In: Peláez A, Dávila IJ, editors. *Tratado de Alergología*, vol II. Madrid: Ergon;2007.p. 1461-82.

P

Pairet M, van Ryn J. Measurement of differential inhibitors of COX-1 and COX-2 and the pharmacology of selective inhibitors. *Drugs Today* 1999;35:251-65.

Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, Camo IP, Martin JA, Cosmes EL. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85(6 Pt 1):508-11.

Passero M, Chowdhry S. Cyclooxygenase-2 inhibitors in aspirin-sensitive asthma. *Chest* 2003;123(6):2155-6.

Pastorello EA, Zara C, Riario-Sforza GG, Pravettoni V, Incorvaia C. Atopy and intolerance of antimicrobial drugs increase the risk of reactions to acetaminophen and nimesulide in patients allergic to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 1998;53(9):880-4.

Patriarca G, Venuti A, Bonini W. Allergy to pyramidon (aminopyrine). *Ann Allergy* 1973;31(2):84-6.

Paul E, Gall HM, Müller I, Möller R. Dramatic augmentation of a food allergy by acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(4):844.

Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683-93.

Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004;59(8):809-20.

Pigatto PD, Mozzanica N, Bigardi AS, Legori A, Valsecchi R, Cusano F, et al. Topical NSAID allergic contact dermatitis. Italian experience. *Contact Dermatitis* 1993;29(1): 39-41.

Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin-sensitive rhinosinusitis/asthma: spectrum of adverse reactions to aspirin. *J Allergy Clin Immunol*. 1983;71(6):574-9.

Prieto L. Antiinflamatorios no esteroideos y patología respiratoria. In: Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, editors. Aditivos. Patología Alergológica. Madrid: SANED; 1994.p. 201-47.

Puga J, Carazo E, Cespedes M. Eritema fijo medicamentoso no pigmentado. *An Esp Pediatr* 1996;45:642-646.

Q

Quiralte J, Blanco C, Castillo R, et al. Intolerance to non steroidal anti-inflammatory drugs: results of drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:678-85.

Quirarte J, Blanco C, Castillo R, Ortega N, Carrillo T. Anaphylactoid reaction due to non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical and cross-reactivity studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:293-296.

Quiralte J, Sánchez-García F, Torrea MJ, Blanco C, Castillo R, Ortega N, et al. Association of HLA-DR11 with the anaphylactoid reaction caused by non-steroidal antiinflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:685-9.

Quiralte J, López-Pascual E, Palacios L, Sáenz de San Pedro B, _Navarrete MA, Florido F. Una propuesta de clasificación de las reacciones idiosincrásicas a fármacos antiinflamatorios no esteroideos. *Alerg Immunol Clin* 2004a;19:185-94.

Quiralte J, Blanco C, Delgao 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 Immunol* 2007;17(3):182-8.

Quirce S. Asma. In: SEAIC, editors. Alergológica 2005. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Madrid: Egraf; 2006.p. 133-60.

R

Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, editor. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford university Press; 1977.p. 10.

Rho YK, Yoo KM, Kim MN, Song KY. A case of generalized fixed drug eruption due to a piroxicam plaster. Clin Exp Dermatol. 2010;(2):204-5.

Ring J, Marone G. History of the Collegium Internationale Allergologicum: A Very Special Society Devoted to Allergy and Immunology. Int Arch Allergy Immunol. 2021;182(10):895-903.

Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher A, Brockow K, Caubet JC, Celik G y cols. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to betalactams – an EAACI position paper. Allergy.2020;75:1300-15.

Rosário NA, Riveiro AC. Clinical findings of sensitivity to analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Rev Med Bras 2000;46(3):201-6.

Rubio M, Herrero T, De Barrio M. Alergia a Pirazolonas. Allergol Immunopathol 1994;22:104-106.

S

Sabbah A. A propos de l'allergie médicamenteuse. Allergie Immunologie 1996;27:230-3.

Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. Ann Intern Med. 1968;68(5):975-83.

Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy and NSAID sensitivity. J Allergy Clin Immunol 1997;100:143-4.

Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Pérez CR. Tolerability to new COX-2 inhibitors 2001;87(3):201-4.

Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-induced urticaria and angioedema: a reappraisal of its clinical management. Am J Clin Dermatol 2002;3(9): 599-607.

Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitors, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol 2005a;95:154-8.

Sánchez-Borges M, Fernández-Caldas E, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Mite-induced inflammation: more than Allergy. Allergy Rhinol 2012;3:e25-29.

- Sastre J**, Manso L, Sánchez-García S, Fernández-Nieto M. Medical and economic impact of misdiagnosis of drug hypersensitivity in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(2):566-7.
- Savin JA**. Current causes of fixed drug eruption in the UK. *Br J Dermatol* 2001;145(4):667-8.
- Schmutz JL**, Barbaud A, Trechot P. Phenylbutazone and DREES syndrome. *Ann Dermatol Venereol*. 2010;127(12):857.
- Scherer K**, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, et al. ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EACCI Drug Allergy Interest group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions an EAACI position paper of the Drug Allergy interest group. *Allergy*. 2013;68:844-52.
- Schuster C**, Wüthrich B. Anaphylactic drug reaction to celecoxib and sulfamethoxazole: cross reactivity or coincidence? *Allergy* 2003;58(10):1072.
- Settipane GA**. Landmark commentary: history of aspirin intolerance. *Allergy Proc* 1990;11:251-2.
- Settipane RA**, Constantine HP, Settipane GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. Epidemiology and review. *Allergy* 1980;35(2):149-54.
- Settipane RA**, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(4):480-5.
- Sullivan T**. Studies of the multiple drug allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83:270.
- Stevenson DD**. Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984a;74:617-622.
- Stevenson DD**, Sánchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibits cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001a;87(3):177-80.
- Stevenson DD**. Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(3):491-505.
- Stevenson DD**, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(4):773-86.

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;1:67-9.

Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:276-84.

Szczeklik A, Czerniawska-Mysik G, Serwonska M, Kuklinski P. Inhibition by ketotifen of idiosyncratic reactions to aspirin. *Allergy* 1980;35(5):421-4.

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):432-6.

Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-21.

Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol*. 2006;533(1-3):145-55.

Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E, Sanak M. Hypersensitivity to Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. In: Askinson, Busse, Bochner, Holgate, Simons, Lemanske, editors. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Mosby; 2009. P. 1227-43.

T

Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71:684-700.

Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):805-20.

V

Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. *Thorax* 2002;57(7):569-74.

Van Der Klauw MM, Stricker BH, Herings RM, Cost WS, Valkenburg HA, Wilson JH. A population based case-cohort study of drug-induced anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35(4):400-8.

Van Puijenbroek EP, Egberts AC, Meyboom RH, Leufkens HG. Different risks for NSAID-induced anaphylaxis. *Ann Pharmacother* 2002;36(1):24-9.

Van Voorhees A, Stenn KS. Histological phases of Bactrim-induced fixed drug eruption: The report of one case. *Am J Dermatopathol*. 1987;9:528-32.

Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971;231-5.

Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenase 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97-120.

Vidal C, Pérez-Carral C, González-Quintela A. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79(4):320-1.

Viola M, Quarantino D, Gaeta F, Caruso C, Valluzzi R, Romano A. Etoricoxib tolerability in patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143(2):103-8.

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.

W

Widal F, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. 1992 [Anaphylaxis and idiosyncrasy. 1992. *Allergy*. 1993;14(5):373-6 discussion 371-2.

Whittam LR, Wakelin SH, Barker JN. Generalized pustular psoriasis or drug-induced toxic pustuloderma? The use of patch testing. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(2):122-4.

Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum* 2002;46(8):2201-6.

Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ, Maclean JA, Bloch KJ. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(5):997-1001.

Woessner KW, Simon RA, Stevenson DD. Safety of high-dose rofecoxib in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(4):339-44.

World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. Geneva: The Organization; 1966.

Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: an analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*. 2018;73(6):1322-30.

Z

Zambonino MA, Torres MJ, Muñoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T, Urda A, Blanca M, Corzo JL. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 42:123-130.

Zedlitz S, Linzbach L, Kaufmann R, Boehncke WH. Reproducible identification of the causative drug of a fixed drug eruption by oral provocation and lesional patch testing. *Contact Dermatitis* 2002;46(6):352-3.

Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, Radziszewski W, Szczeklik A. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol* 2003;139(12):1577-82.

