



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIO SANITARIAS

**REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A LOS  
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS**

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR: ANA AMELIA DUARTE DE PRATO

DIRIGIDA POR: Dr. JUAN CARLOS MIRALLES

Dr. DOMINGO PEREZ

MURCIA, 2010

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS SOCIO SANITARIAS**

**REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A LOS  
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS**

**ANA AMELIA DUARTE DE PRATO**

**UNIVERSIDAD DE MURCIA, 2010**

# **CERTIFICADOS**





*A la memoria de mi Madre*

## **AGRADECIMIENTO**

Al Dr. Juan Carlos Miralles, Jefe del Servicio de Alergia Hospital General Universitario Reina Sofía. Por permitirme realizar la tesis en su Servicio y por su colaboración, asesoría y apoyo para la realización de la misma.

Al Dr. José María Negro A. Médico alergólogo Adjunto al Servicio de Alergia del Hospital Virgen de la Arrixaca. Por su confianza y asesoría.

Al Dr. Domingo Pérez. Jefe del Departamento de Ciencias Sociosanitarias de la Universidad de Murcia. Por su gran apoyo y ayuda estadística.

Al Dr. Rafael Pacheco Guevara. Director-Gerente del Hospital General Universitario Reina Sofía. Por su receptividad para la realización de esta investigación.

A todo el personal del servicio de Alergia del Hospital General Universitario Reina Sofía: Antonio, Inma, Ana, Mercedes y Conchi, por su apoyo.

A Amelia y Lola por su disponibilidad y afecto.

Al Centro de Farmacovigilancia de Murcia, en especial a María José por su colaboración.

A mi familia, y especialmente a Víctor por su apoyo incondicional.

En general a todas aquellas personas que de alguna forma contribuyeron en la realización de esta investigación.

# ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>1. INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Justificación</b>	<b>3</b>
<b>1.2. Reacciones Adversas a Medicamentos</b>	<b>5</b>
<b>1.2.1. Definición</b>	<b>5</b>
<b>1.2.2. Clasificación de las RAM</b>	<b>5</b>
<b>1.2.2.1. Las previsibles o tipo A</b>	<b>6</b>
<b>1.2.2.2. Las imprevisibles o tipo B</b>	<b>7</b>
<b>1.2.2.3. Clasificación según intervalo de aparición</b>	<b>9</b>
<b>1.2.3. Aspectos epidemiológicos</b>	<b>10</b>
<b>1.2.3.1. Factores de Riesgo</b>	<b>10</b>
1.2.3.1.1. Factores asociados al paciente	10
1.2.3.1.2. Factores asociados a los medicamentos	13
1.2.3.1.3. Factores asociados al tratamiento	14
1.2.3.1.4. Otros factores	15
<b>1.2.3.2. Morbilidad</b>	<b>17</b>
1.2.3.2.1. En la población general	18
1.2.3.2.2. En pacientes hospitalizados	19



---

1.2.3.3. Mortalidad	21
<b>1.3. Antiinflamatorios No Esteroides</b>	<b>22</b>
1.3.1. Definición	22
1.3.2. Clasificación	22
<b>1.3.3. Farmacocinética de los AINE</b>	<b>25</b>
1.3.3.1. Absorción	25
1.3.3.2. Distribución	25
1.3.3.3. Vida media	25
1.3.3.4. Biotransformación	26
1.3.3.5. Eliminación	28
<b>1.3.4. Mecanismo de acción</b>	<b>28</b>
1.3.4.1. Biosíntesis de los eicosanoides	31
1.3.4.1.1. Los leucotrienos y los prostanoides	32
1.3.4.1.2. Isoenzima de la ciclooxigenasa	35
<b>1.3.5. Indicaciones</b>	<b>37</b>
1.3.5.1. Indicaciones terapéuticas	38
1.3.5.2. Indicaciones preventivas	38
<b>1.3.6. Efectos indeseables</b>	<b>40</b>
1.3.6.1. Gastrointestinales	40
1.3.6.2. Cardiovasculares	41
1.3.6.3. Renales	41

---

1.3.6.4. Hepáticos	42
1.3.6.5. Respiratorios y cutáneos	42
1.3.6.6. Sistema nervioso y central	42
1.3.6.7. Hematológicos	43
1.3.6.8. Otros efectos	43
<b>1.4. Reacciones de Hipersensibilidad a AINE</b>	<b>44</b>
<b>1.4.1. Mecanismos patogénicos</b>	<b>44</b>
<b>1.4.1.1. Reacciones de hipersensibilidad no alérgica</b>	<b>45</b>
1.4.1.1.1. Reactividad cruzada	45
1.4.1.1.2. Inhibición de la ciclooxigenasa	46
1.4.1.1.3. Disminución de la producción de PGE2	47
1.4.1.1.4. Infección viral	47
1.4.1.1.5. Predisposición genética	47
1.4.1.1.6. Otras hipótesis	48
<b>1.4.1.2. Reacciones de hipersensibilidad alérgica</b>	<b>45</b>
1.4.1.2.1. Reacciones tipo I	48
1.4.1.2.2. Reacciones tipo II	49
1.4.1.2.3. Reacciones tipo III	50
1.4.1.2.4. Reacciones tipo IV	50
<b>1.4.2. Aspectos clínicos</b>	<b>50</b>
<b>1.4.2.1. Enfermedad respiratoria con sensibilidad a</b>	

---

aspirina (ERSA)	50
1.4.2.2. Enfermedad urticarial por aspirina	55
1.4.2.3. Reacciones alérgicas a AINE	57
1.4.2.4. Meningitis aséptica y Neumonitis por HS	60
1.4.2.5. Reacciones mixtas	62
1.4.2.6. Otras reacciones	62
1.4.3. Diagnóstico	62
1.4.3.1. Historia clínica	62
1.4.3.2. Test cutáneos	63
1.4.3.3. Pruebas biológicas	64
1.4.3.3.1. RAST (Inmunoglobulinas IgE específicas)	64
1.4.3.3.2. Test de histaminoliberación, test de liberación de los leucotrieno y test de activación de basófilos	64
1.4.3.3.3. N-Metilhistamina	65
1.4.3.3.4. Determinación de citoquinas	65
1.4.3.4. Prueba de provocación oral (PPO)	66
1.4.4. Tratamiento de una HS a medicamento	67
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	69
2.1. Objetivos	70
2.2. Hipótesis	70
3. MATERIAL Y METODOS	72

---

<b>3.1. Material</b>	<b>73</b>
<b>3.1.1. Población a estudio</b>	<b>73</b>
<b>3.1.1.1. Criterios de inclusión</b>	<b>73</b>
<b>3.1.2. Área de trabajo</b>	<b>74</b>
<b>3.1.3. Personal</b>	<b>74</b>
<b>3.1.4. Equipo</b>	<b>74</b>
<b>3.2. Métodos</b>	<b>75</b>
<b>3.2.1. Historia clínica</b>	<b>75</b>
<b>3.2.2. Algoritmo diagnóstico</b>	<b>77</b>
<b>3.2.3. Prueba de provocación oral</b>	<b>77</b>
<b>3.2.3.1. Procedimiento de la PO</b>	<b>78</b>
<b>3.2.3.2. Interpretación de la PO</b>	<b>79</b>
<b>3.2.3.3. Criterios de exclusión para la PO</b>	<b>80</b>
<b>3.2.4. Diagnóstico final</b>	<b>81</b>
<b>3.2.5. Tratamiento de reacciones</b>	<b>82</b>
<b>3.2.6. Método estadístico</b>	<b>82</b>
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>84</b>
<b>4.1. Resultados generales</b>	<b>85</b>
<b>4.1.1. Pacientes</b>	<b>85</b>
<b>4.1.2. Fármacos implicados</b>	<b>87</b>
<b>4.1.3. Síntomas</b>	<b>88</b>

---

<b>4.1.4. Inicio de reacción</b>	<b>89</b>
<b>4.1.5. Provocaciones</b>	<b>90</b>
<b>4.2. Descripción de RA a los AINE</b>	<b>91</b>
<b>4.2.1. Evolución interanual de las RA a AINE</b>	<b>91</b>
<b>4.2.2. Características de los pacientes</b>	<b>92</b>
<b>4.2.2.1. Sexo y edad de pacientes</b>	<b>92</b>
<b>4.2.2.2. Antecedentes personales</b>	<b>94</b>
4.2.2.2.1. Antecedentes patológicos	94
4.2.2.2.2. Antecedentes alergológicos	95
<b>4.2.3. Fármacos implicados</b>	<b>96</b>
<b>4.2.3.1. Número de fármacos implicados</b>	<b>96</b>
<b>4.2.3.2. Número de AINE implicados en cada reacción</b>	<b>98</b>
<b>4.2.3.3. AINE implicados</b>	<b>99</b>
<b>4.2.4. Características de las reacciones</b>	<b>100</b>
<b>4.2.4.1. Número de episodios por AINE implicado</b>	<b>100</b>
<b>4.2.4.2. Inicio de reacción</b>	<b>101</b>
<b>4.2.4.3. Duración de episodio</b>	<b>102</b>
<b>4.2.4.4. Dosis</b>	<b>103</b>
<b>4.2.4.5. Vía de administración</b>	<b>103</b>
<b>4.2.4.6. Ingreso hospitalario</b>	<b>104</b>
<b>4.2.4.7. Síntomas</b>	<b>105</b>

---

<b>4.2.5. Pruebas cutáneas (Atopia)</b>	<b>108</b>
<b>4.2.6. Provocación Oral (PO)</b>	<b>109</b>
<b>4.2.7. Diagnósticos</b>	<b>113</b>
<b>4.3. Datos asociados</b>	<b>114</b>
<b>4.3.1. RA a AINE y las características de los pacientes</b>	<b>115</b>
<b>4.3.1.1. AINE implicados según sexo</b>	<b>115</b>
<b>4.3.1.2. AINE implicados según edad</b>	<b>118</b>
<b>4.3.1.3. AINE Implicados según antecedentes</b>	<b>121</b>
<b>4.3.2. RA a los AINE y características de la reacción</b>	<b>124</b>
<b>4.3.2.1. AINE implicados según síntomas</b>	<b>124</b>
<b>4.3.2.2. Síntomas según sexo</b>	<b>126</b>
<b>4.3.2.3. Síntomas según edad</b>	<b>128</b>
<b>4.3.2.4. Inicio de reacción según AINE implicado</b>	<b>129</b>
<b>4.3.3. Pruebas Cutáneas y AINE implicados</b>	<b>131</b>
<b>4.3.4. Pruebas de Provocación Oral Simple Ciego</b>	<b>134</b>
<b>4.3.4.1. POSC según antecedentes personales</b>	<b>134</b>
<b>4.3.4.2. POSC de AINE positivas según sexo</b>	<b>135</b>
<b>4.3.4.3. POSC de AINE positivas según edad</b>	<b>136</b>
<b>4.3.5. Diagnósticos</b>	<b>136</b>
<b>4.3.5.1. Diagnósticos según edad</b>	<b>140</b>
<b>4.3.5.2. Diagnósticos según sexo</b>	<b>150</b>

---

4.3.5.3. Diagnósticos según antecedentes alérgicos	152
4.3.5.4. Diagnósticos según antecedentes patológicos	159
4.3.5.5. Diagnósticos según pruebas cutáneas	162
4.3.5.6. Diagnósticos según inicio de reacción	171
4.3.5.7. Diagnósticos según síntomas	175
4.3.5.8. PNS y síndrome de Fernand-Widal	183
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>184</b>
5.1. Prevalencia de las RAM y las RA a los AINE	185
5.2. Características de la población	187
5.2.1. Sexo	187
5.2.2. Edad	189
5.2.3. Antecedentes patológicos personales	192
5.2.4. Antecedentes alergológicos personales	193
5.3. AINE implicados	195
5.4. Características de las RA a los AINE	199
5.4.1. Inicio de la reacción	199
5.4.2. Dosis	201
5.4.3. Duración de la reacción	201
5.4.4. Vía de administración	202
5.4.5. Episodios	202
5.4.6. Polimedicación	202

<b>5.4.7. Hospitalización</b>	<b>203</b>
<b>5.4.8. Síntomas</b>	<b>204</b>
<b>5.5. Pruebas cutáneas (atopia)</b>	<b>207</b>
<b>5.6. Provocación Oral Simple Ciego controlada (POSC)</b>	<b>210</b>
<b>5.7. Diagnósticos</b>	<b>212</b>
<b>5.7.1. Tipos de RA a los AINE</b>	<b>212</b>
<b>5.7.2. Diagnóstico según síntomas</b>	<b>215</b>
<b>5.7.3. Tolerancia</b>	<b>215</b>
<b>5.7.4. PNS y Síndrome de Widal</b>	<b>218</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>220</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>223</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>263</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1: Diferencias entre los tipos de RAM	8
Tabla 2: Clasificación de AINE según capacidad de inhibir la COX	24
Tabla 3: Relación $IC_{50}$ COX-2/ $IC_{50}$ COX-1	24
Tabla 4: Vida Media de los AINE	26
Tabla 5: Farmacocinética por grupo químico de los AINE	29
Tabla 6: Factores y grupos de riesgo en el empleo de los AINE	44
Tabla 7: Diferencias entre urticaria de origen alérgico y no alérgico	57
Tabla 8: Diferencia entre HS alérgica e HS no alérgica	73
Tabla 9: Población atendida, Hospital Reina Sofía, 2002 – 2006	79
Tabla 10: AINE ordenados según potencia inhibitoria de COX	85
Tabla 11: Consultas por RAM y RA a los AINE	86
Tabla 12: Edad de pacientes con RAM	87
Tabla 13: Reacciones adversas por grupos de fármacos implicados	88
Tabla 14: Síntomas agrupados de pacientes con RAM	89
Tabla 15: Síntomas cutáneos de pacientes con RAM	89
Tabla 16: Inicio de reacción en pacientes con RAM	83
Tabla 17: Provocaciones positivas según grupo de fármacos implicados	90
Tabla 18: Tasas de consultas por RA a los AINE	91
Tabla 19: Sexo de pacientes con RA a los AINE	92

---

Tabla 20: Grupos de edad de pacientes con RA a los AINE	93
Tabla 21: Antecedentes patológicos referidos	94
Tabla 22: Antecedentes alérgicos referidos	95
Tabla 23: Antecedentes alérgicos en pacientes con RA a los AINE	96
Tabla 24: Número de fármacos en cada RA a AINE	97
Tabla 25: Otros fármacos implicados en RA a los AINE	98
Tabla 26: Número de AINE implicados en RA	99
Tabla 27: AINE implicados en las reacciones adversas	100
Tabla 28: Número de episodios por AINE implicado	101
Tabla 29: Inicio de Reacción	101
Tabla 30: Duración del episodio	102
Tabla 31. Vía de administración	104
Tabla 32. Ingreso hospitalario	105
Tabla 33: Síntomas agrupados en pacientes con RA a los AINE	105
Tabla 34: Síntomas referidos por pacientes con RA a los AINE	107
Tabla 35: PC ambientales y alimentarias en pacientes con RA	108
Tabla 36: PO totales con AINE	110
Tabla 37: PO con AINE sospechosos	111
Tabla 38: PO con los AINE alternativos (tolerancia)	112
Tabla 39: Dosis promedio en PO positivas	112
Tabla 40. Síntomas en las PO positivas	113
Tabla 41: Diagnósticos según método utilizado	114

---

Tabla 42: Sujetos por sexo y grupos de AINE implicados	115
Tabla 43: Sujetos por sexo y AINE implicado	117
Tabla 44: Grupos de AINE implicado y Edad	118
Tabla 45: Grupo de AINE implicados y antecedentes patológicos	121
Tabla 46: RA por grupos de AINE y síntomas	125
Tabla 47: Los cinco AINE más frecuentes según síntomas	126
Tabla 48: RA por sexo y síntomas	126
Tabla 49: Síntomas y edad	128
Tabla 50: Grupo de AINE e Inicio de reacción	130
Tabla 51: RA a los AINE y PC positivas	132
Tabla 52: POSC positivas y antecedentes	135
Tabla 53: Diagnóstico por grupo de AINE implicado	137
Tabla 54. AINE y Diagnósticos	139
Tabla 55. Diagnósticos según grupo de edad	141
Tabla 56: Promedio de edad y diagnósticos según AINE	143
Tabla 57: Porcentaje de diagnósticos y sexo	150
Tabla 58. Diagnóstico según antecedente alérgico	153
Tabla 59: Antecedentes alérgicos y diagnósticos según fármacos	154
Tabla 60. Diagnósticos según antecedentes patológicos de interés	160
Tabla 61: Antecedentes patológicos y diagnósticos según AINE	161
Tabla 62. Diagnósticos según pruebas cutáneas	163
Tabla 63. Diagnósticos según síntomas	176

Tabla 64: Características de los pacientes con PNS

183

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Metabolismo de ácido araquidónico	35
Figura 2: Isoformas de la ciclo-oxigenasa	37
Figura 3: Algoritmo Diagnóstico	37
Figura 4. Consultas por RAM y RA a AINE	86
Figura 5. Porcentaje de RA por grupo de AINE implicados	88
Figura 6. Tasas de consultas por RAM y RA a AINE	92
Figura 7. Sexo de pacientes por RA a AINE (en porcentaje)	92
Figura 8. Edad de pacientes por RA a AINE (en porcentaje)	93
Figura 9. Antecedentes patológicos referidos (en porcentaje)	95
Figura 10: Antecedentes alérgicos referidos (en porcentaje)	95
Figura 11. Antecedentes alérgicos en RA a los AINE	96
Figura 12. Número de fármacos implicados en cada RA a los AINE	97
Figura 13. Otros fármacos implicados en RA a los AINE	98
Figura 14. Número de AINE implicados en cada RA a AINE	99
Figura 15. Número de episodios por AINE implicado	101
Figura 16. Inicio de reacción	102
Figura 17. Duración del episodio	103
Figura 18. Porcentaje de síntomas referidos	106
Figura 19. PC ambientales y alimentarias	108

Figura 20. Diagnósticos según método utilizado	114
Figura 21. Diagnósticos de los grupos de AINE más frecuentes	138
Figura 22. Diagnósticos de los cinco AINE más frecuentes	140
Figura 23. Diagnósticos según grupo de edad	141
Figura 24. Edad según diagnósticos de los cinco AINE más frecuentes	144
Figura 25. Diagnósticos según sexo	151
Figura 26: Evolución del consumo	199

## LISTADO DE ABREVIATURAS

AAS: Acido acetilsalicílico

AEM: Agencia Española de Medicamentos

AIA: Asma inducida por aspirina

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

AL: Aspirina-lisina

CAST: Test de liberación de leucotrieno

COX: Enzima ciclooxigenasa

COX-1: ISOENZIMA 1 DE LA COX

COX-2: Isoenzima 2 de la COX

COX-3: Isoenzima 3 de la COX

DHD: Dosis Diaria Definida por habitante

DM: Diabetes mellitus

DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

EPF: Eritema pigmentado fijo

FDA: *Food and Drug Administration*

GM-CSF: Factor estimulante de las células granulocitos y mastocitos

HS: Hipersensibilidad

HSI: Hipersensibilidad inmediata

HSR: Hipersensibilidad retardada

IDR: Intradermo reacción

IgE: Inmunoglobulina E

IL: Interleuquina

IRA: Insuficiencia renal aguda

LT: Leucotrieno

MSC: Ministerio de Sanidad y Consumo

OMS: Organización Mundial de la Salud

PGs: Prostaglandinas

PNS: Poliposis Nasosinusal

POSCC: Prueba de Provocación Oral Simple Ciego Controlada

POSCCP: Prueba de Provocación Oral Simple Ciego Controlada con Placebo

PPO: Prueba de Provocación Oral

RA: Reacción Adversa

RAM: Reacción Adversa a Medicamento

SEFV: Sociedad Española de Fármaco Vigilancia

SIDA: Síndrome de Inmune Deficiencia Adquirida

SNC: Sistema Nervios Central

SL: Síndrome de Lyell

SRS-A: Sustancias de reacción lenta de la anafilaxia

SSJ: Síndrome de Stevens Johnson

TAB: Test de activación de basófilo

TC: Test cutáneos



THL: El test de histaminoliberación

TNF-a: factor de necrosis tumoral alfa

TX: Tromboxanos

# **INTRODUCCIÓN**

## 1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) representan una parte importante de las patologías iatrogénicas, responsables de una morbi-mortalidad y un coste muy elevados. Según la Organización mundial de la salud (OMS), RAM es “cualquier efecto nocivo, no deseado, no intencional de una droga, que aparece a dosis utilizadas en humanos con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos”<sup>1</sup>.

Las manifestaciones clínicas de las RAM son variadas, pudiendo ir desde ligeras lesiones de urticaria hasta el shock anafiláctico, a veces mortal. Dentro de éstas, las reacciones adversas (RA) a analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) representan un problema de salud considerable. Los AINE son un grupo de medicamentos que producen reacciones adversas de forma importante, la mayoría de las estadísticas los ubican en el segundo lugar en frecuencia después de los antibióticos betalactámicos.

Los mecanismos por los que se producen estas reacciones adversas son variados, incluyen mecanismos inmunológicos, según la clasificación de Gell y Combs<sup>2</sup>, y mecanismos no inmunológicos, debido sobre todo a la acción farmacológica del medicamento. Para diagnosticar este tipo de reacciones, las herramientas clínica y de laboratorio son todavía insuficientes y muchas de ellas no han sido validadas.

El principal mecanismo de acción antiinflamatoria de estos medicamentos radica en el bloqueo de la síntesis de prostaglandina por inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa (COX), la cual presenta dos isoformas. La COX-1, expresada constitutivamente, interviene en mecanismos fundamentales de homeóstasis, mientras que la COX-2 es la forma inducible, y tiene un rol como mediador en la inflamación. Los efectos terapéuticos de los AINE están principalmente relacionados con su habilidad de inhibir la COX-2, mientras que los efectos adversos más frecuentes podrían estar causados por la inhibición de COX-1<sup>3</sup>.

Los AINE son medicamentos muy utilizados debido a su múltiple acción, antipirética, analgésica y antiinflamatoria. Se estima que más de 30 millones de individuos utilizan los AINE cada día en todo el mundo<sup>4</sup>. Uno de los grupos farmacológicos más vendidos y utilizados por la población en el mundo occidental es el de los analgésicos y los anti-inflamatorios no esteroideos<sup>5</sup>. El aumento de su consumo se pudiera probablemente explicar por el crecimiento de la esperanza de vida, la alta incidencia de las patologías crónicas asociadas con dolor y el uso profiláctico que actualmente se le está dando a los AINE, en patologías degenerativas como en el alzhéimer<sup>6</sup> y en algunos tipos de cáncer<sup>7</sup>.

Dada la magnitud y prospectiva de este problema de salud, para estudiarlo hemos tomado como referencia el Hospital Reina Sofía de la Región de Murcia, durante el periodo enero 2002 hasta junio 2007. El propósito del estudio es, de manera más específica, determinar el tipo de reacciones adversas (inmunológicas y no inmunológicas) a los AINE, presentadas por pacientes de todas las edades, que consultaron en ese periodo.

## **JUSTIFICACIÓN**

La incidencia real de las RAM en la población general no se conoce con exactitud. Esto probablemente se deba a que, sólo una parte de los pacientes con RAM acude a las autoridades sanitarias. Según el informe Alergológica 2005, un estudio reciente llevado a cabo por la SEAIC (Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica), entre 300 especialistas alergólogos de todo el país, con cuestionarios realizados a 4.500 pacientes, el 14,7% de los pacientes, que acuden por primera vez a una consulta de Alergología lo hace por motivo de una reacción adversa a medicamentos, cifra que ha aumentado desde 1992, fecha del último informe, cuando se registró un 12%<sup>8</sup>.

Son múltiples los factores que intervienen en el aumento de las RAM. El más interesante a tomar en cuenta es el aumento del consumo de medicamentos en la población general. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos figuran entre los más comúnmente utilizados en la mayoría de los países occidentales, tanto por el hecho de que se les ha atribuido una buena relación coste –

eficacia, como por su relativa seguridad. En los últimos años, se ha señalado un aumento progresivo de su uso en todos los grupos de edad, tanto por prescripción médica como por automedicación, dada la creciente liberalización en su uso.

El consumo de los AINE varía según la región estudiada. Se calcula que cada día se consumen 216 millones de AINE en todo el mundo<sup>9</sup>. En 1999, la prescripción en Europa de estos medicamentos osciló desde el 45% en el Reino Unido hasta el 11% en Italia, con un 7% en España y una media general de 7,7%<sup>10</sup>. Se estima que el 80% de los españoles tiene aspirina de forma habitual en su botiquín. En España se consumió, en 1999, una media de 17 aspirinas/año por habitante (producto más consumido como automedicación), cantidad que a pesar de su importancia se encuentra aun alejada de los 100 comprimidos/año y habitante, calculado en Estados Unidos, principal consumidor mundial<sup>11</sup>.

Los AINE se encuentran entre las causas más frecuentes de reacciones adversas medicamentosas. Según un estudio realizado por la FDA (Federal Drugs Administration), en el año 1984, estos fármacos causaron el 21% del total de reacciones adversas medicamentosas registradas en Estados Unidos<sup>12</sup>. En otro trabajo más reciente realizado en España, el 35% de las reacciones adversas medicamentosas que acuden a consulta son secundarias al uso de los AINE<sup>13</sup>.

En general, las RAM producidas por este grupo de fármacos va en aumento. Factores relacionados a la farmacología de los AINE, ciertas características del huésped y factores relacionados con los hábitos de consumo se asocian y podrían explicar este problema de salud, que algunos expertos<sup>14</sup> en la materia coinciden actualmente en denominar como problema de salud pública.

Por otro lado, la polimedicación creciente favorece la incertidumbre en el diagnóstico diferencial de los fármacos implicados en las RAM. En este sentido, los estudios epidemiológicos podrían contribuir a afinar más el algoritmo diagnóstico para dilucidar oportunamente qué fármaco es responsable en cada

una de las RAM y, de esta manera, contribuir con los médicos para que puedan orientar mejor los tratamientos, sin interrupción innecesaria o iatrogénica que comprometan el curso eficaz de un tratamiento.

La importancia de esta investigación radica en conocer la realidad de las RAM a los AINE en la región de Murcia, tomando en cuenta la consulta por este motivo en el Hospital Reina Sofía. Se espera poder determinar posibles mecanismos patogénicos involucrados, así como también factores asociados que contribuyen al aumento de este problema. De esta manera, se podrían desarrollar medidas de prevención oportunas que ayuden a disminuir su incidencia. Finalmente, este estudio pudiera también servir de base para la formulación de nuevas hipótesis, que permitan aclarar los múltiples factores presentes en la aparición y aumento de este problema de salud.

## **Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM)**

### **Definición**

Reacción adversa a medicamento es cualquier efecto perjudicial o indeseado, que ocurre tras la administración de la dosis de un fármaco normalmente utilizado en un hombre para profilaxis, diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades, incluyendo los efectos no terapéuticos con excepción de abuso de los mismos, sobredosis accidental o intencional y fracaso terapéutico<sup>1</sup>.

### **Clasificación de las RAM**

Por su utilidad clínica y epidemiológica, una de las clasificaciones más aceptadas actualmente es la propuesta por Rawlins y Thompson<sup>15</sup>. Según estos autores, las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos: las que son por efectos farmacológicos normales, pero aumentados (tipo A, previsibles) y las que son por efecto farmacológico totalmente anormal e inesperado (tipo B, imprevisibles).

## Las previsibles o tipo A

Son las más frecuentes, 70-80%<sup>16</sup>, dosis dependientes, pueden ser consecuencia de efectos farmacológicos directos e indirectos y afectan a individuos "normales". Dentro de este grupo de reacciones se incluyen:

- Sobredosis o toxicidad: Se asocia con la acción terapéutica primaria en el blanco primario de acción: por ejemplo, la hipotensión por antihipertensivos o hemorragia por el uso de anticoagulantes<sup>17</sup>.
- Sobredosis relativa: Cuando un fármaco es administrado a dosis habituales, pero a pesar de ello sus concentraciones son superiores a las habituales (obviamente por causas farmacocinéticas), se habla de sobredosis relativa. Un ejemplo sería la mayor incidencia de sordera producida en pacientes con insuficiencia renal tratados con antibióticos aminoglucósidos en comparación con pacientes con una función renal normal.
- Efecto colateral: Se relaciona con la acción terapéutica primaria en un sitio diferente del blanco primario de acción; por ejemplo, somnolencia por antihistamínicos o sangrado digestivo por el uso de aspirina.
- Efectos secundarios: Se relacionan con una acción farmacológica diferente de la acción terapéutica primaria de la droga: por ejemplo, candidiasis por esteroides inhalados o sequedad de la boca producida por antidepresivos tricíclicos.
- Interacción entre drogas: Se hace referencia a la modificación del efecto de una droga por otra administrada antes, durante o después de la primera. Estas modificaciones pueden ser farmacocinéticas, farmacodinámicas o farmacéuticas (interacción física y/o química de las drogas al estar presente el mismo preparado). Aparte de las interacciones droga-droga, también ocurren interacciones droga-enfermedad o droga-alimento. Un ejemplo de estas RAM es el de la inducción enzimática causada por drogas como el fenobarbital: toda

droga con metabolismo hepático importante y que se administre de manera concomitante tendría potencialmente una menor vida media y, por ende, efecto farmacológico. No todas las interacciones son indeseables; de hecho, muchas resultan terapéuticamente útiles. Un ejemplo de interacción entre drogas sería la teofilina/macrólidos<sup>18</sup>.

### **Las imprevisibles o tipo B**

Las de tipo B son infrecuentes, no relacionadas con el efecto farmacológico, dosis independiente, a veces mortal y afecta a individuos predispuestos. Dentro de las reacciones tipo B se incluyen:

- **Intolerancia:** Presencia de un umbral particularmente bajo de reacción ante una droga, que puede tener base genética o representar el extremo de la distribución poblacional de efectos en una curva dosis-respuesta. Hay ausencia de manifestaciones de tipo inmunológico. Excluye también las reacciones asociadas a liberación no inmunológica de mediadores inmunes (Pseudoalergia). Reacciones similares a la sobredosis pero con dosis menores.
- **Idiosincrasia:** Es una sensibilidad peculiar a un producto determinado, motivado por la singular estructura de algún sistema enzimático. Otros la describen como reacciones no características, inexplicables por la farmacología conocida de la droga. Estas RAM suelen tener base genética, como déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocitaria, que favorece la anemia en pacientes que usan antioxidantes (el metabolismo alterado de la glucosa modifica los niveles de glutatión reducido en los eritrocitos<sup>19, 20</sup> la apnea por succinilcolina en portadores de una colinesterasa plasmática atípica<sup>21</sup> y la metahemoglobinemia por nitratos<sup>22</sup>. Otro ejemplo es el desencadenamiento de una crisis en pacientes con porfiria que usan barbitúricos.
- **Anafilactoide o pseudoalergia:** Imita una reacción alérgica pero no se produce un mecanismo inmunológico en la liberación de histamina



desde los basófilos y mastocitos, con manifestaciones clínicas muy similares a las alérgicas. Por ejemplo, ciertos relajantes musculares usados en anestesia general inducen liberación no-inmunológica.

- Hipersensibilidad (HS) Alérgica: Para su producción es necesaria la sensibilización previa del individuo y la mediación de algún mecanismo inmunitario. Por lo tanto es necesaria la noción de contacto previo. Se trata de reacciones de intensidad claramente no relacionada con la dosis administrada, y en general se clasifican en cuatro grupos según los criterios de Gell y Combs, 1968: Tipo I: Reacciones alérgicas inmediatas o hipersensibilidad inmediata (HSI), mediadas por inmunoglobulina E (IgE), Tipo II: Reacciones alérgicas dependientes de complemento y células efectoras (citotóxicas), Tipo III: Reacciones tipo “enfermedad del suero”, mediadas por IgG, Tipo IV: Alergia tardía mediadas por células o hipersensibilidad retardada (HSR)<sup>23</sup>.

La tabla 1 resume las diferencias entre estos dos tipos de reacciones.

Tabla 1. Diferencias entre los tipos de RAM

Características	RAM TIPO A	RAM TIPO B
Mecanismo	Conocido	Desconocido
Farmacológicamente previsibles	si	No
Dosis-dependiente	si	No
Incidencia-Morbilidad	alta	Baja
Mortalidad	baja	Alta
Tratamiento	ajuste de dosis	suspensión

Fuente: clasificación según Rawlins y Thompson<sup>15</sup>

Las reacciones de tipo B incluyen la hipersensibilidad de tipo medicamentosa, de acuerdo a la nueva nomenclatura señalada por la Academia Europea de Alergia e Inmunología clínica<sup>24</sup>, donde se propone hablar de hipersensibilidad

en todas las reacciones medicamentosas que semejan clínicamente una alergia. Una reacción adversa a medicamentos se considera alérgica cuando un mecanismo inmunológico se demuestra, mediado por anticuerpos y/o linfocitos T. Si se quiere destacar el papel de los anticuerpos IgE se denominará la reacción como IgE mediada (Inmediata). La reacción Retardada es cuando ésta es mediada por linfocitos T. Todas las demás reacciones deben considerarse como de hipersensibilidad no alérgica.

### **Clasificación según intervalo de aparición**

Otra clasificación de utilidad clínica, y que permite orientar el posible mecanismo fisiopatológico y la severidad de una RAM, es la que toma en cuenta el inicio de aparición de los síntomas; así tenemos que, según el intervalo de aparición de los síntomas, éstas se clasifican en<sup>25</sup>:

- Inmediatas: La reacción se presenta en la 1ª hora tras la administración del fármaco y son mediadas por IgE. Clínicamente se caracterizan por: Anafilaxia, hipotensión, edema laríngeo, urticaria/angioedema y sibilancias.
- Aceleradas: Se presentan entre 1-72 horas, el mecanismo es poco claro. Clínicamente se pueden manifestar por Urticaria/angioedema.
- Tardías: Se presentan a partir de 72 horas, después de la toma del fármaco, son mediadas por células T y las manifestaciones clínicas clásicas son: Erupciones exantemáticas, enfermedades del suero, nefritis, neumonitis, anemia, neutropenia, trombocitopenia, fiebre, eritrodermia, púrpura vasculítica, exantema fijo, eritema exudativo multiforme, síndrome Steven-Johnson, necrólisis tóxica.

## Aspectos epidemiológicos

### Factores de riesgo

La aparición de reacciones adversas a medicamentos suele estar relacionada con ciertas características o factores presentes, en el paciente, en el fármaco y en el tratamiento.

#### 1.2.3.1.1 Factores asociados al paciente

Los factores asociados al paciente corresponden tal vez a la predisposición genética de éste.

*El sexo:* éste es un factor asociado a la aparición de este tipo de reacciones, como lo señalan varios estudios, donde se muestra la predisposición femenina. Por ejemplo, el equipo de Barranco y cols.<sup>26, 27</sup> reportó respectivamente un 65-70% versus 30-35% para los hombres. Estas diferencias dependen de la edad del grupo considerado<sup>28</sup>, del tipo de reacción (las cutáneas fueron más frecuentes en la mujer<sup>29</sup>) y del medicamento implicado<sup>30</sup>. El Trabajo realizado por Thong en un subgrupo de pacientes<sup>31</sup> determinó que las mujeres hospitalizadas desarrollaban estadísticamente más alergias medicamentosas.

Estas diferencias pueden estar relacionadas posiblemente con el hecho de que en la mayoría de los estudios hay predominio de mujeres, la mayor frecuentación de la mujer a consultadas médicas y, por lo tanto, mayor prescripción y exposición a fármacos. Así también, las hormonas femeninas podrían tener un rol en el proceso de inflamación de estas reacciones.

*La edad:* La mayoría de los estudios realizados, tanto en población infantil como en los adultos, coincide en que las RAM son menos frecuentes en la población infantil<sup>32</sup>. Con respecto a las RAM a los AINE, varios estudios señalan que las reacciones de una posible HS a los analgésicos y AINE son más frecuentes en adultos que en niños. En este sentido, se señala un estudio realizado en una población infantil, en 27.000 niños menores de dos años, tratados durante varios días con ibuprofeno o con paracetamol, donde ninguna reacción de tipo alérgico fue comunicada<sup>33</sup>. En otro estudio, realizado también

en población infantil<sup>34</sup>, se muestra que los analgésicos, antipiréticos y los AINE sólo representan un 10% de las reacciones sospechosas de alergia a esos medicamentos.

En general, la intolerancia a los AINE es rara en edades tempranas de la vida, a pesar de su uso en este grupo etario para el alivio de la fiebre y el dolor. En el trabajo de Capriles-Behrens<sup>35</sup> se publica que su frecuencia sigue un curso paralelo al incremento de la prevalencia de enfermedades atópicas que se observa durante el crecimiento, desde la niñez hasta la adolescencia, la conocida marcha alérgica. Mientras que, otros autores<sup>36</sup> indican que la incidencia de las RAM aumenta con la edad y sugieren que estas diferencias pueden estar relacionadas con la mayor exposición a fármacos.

*La atopia:* Su rol no ha sido todavía muy bien definido, pero al parecer no es tomado como un factor de riesgo mayor<sup>37, 38, 39, 40</sup>. Sin embargo, otros autores opinan que la influencia de la atopia puede tal vez depender del fármaco implicado. En este sentido, varios trabajos han mostrado que ella ha sido considerada como un factor de riesgo en la HS a los AINE, particularmente en las reacciones cutáneas<sup>41</sup>, aunque todavía esta teoría es controvertida. En lo que sí están de acuerdo en afirmar es que los que tienen este antecedente, al parecer pueden presentar reacciones más severas<sup>40</sup>.

*Otras patologías:* Las reacciones adversas a los analgésicos, antipiréticos y AINE, con frecuencia se presentan en pacientes que sufren patologías con un componente inflamatorio de base y, en un gran número de ellos, no se logra evidenciar IgE específica. Así se evidencia en los trabajos de Quiralte y cols.<sup>42</sup>, donde señalan que hasta dos terceras partes de los pacientes con una urticaria crónica idiopática, experimentan exacerbaciones de sus síntomas cutáneos al ser expuestos a los AINE. Los AINE producen también una broncoconstricción aguda en pacientes que tienen poliposis nasal y asma persistente, así como rinosinusitis no alérgica crónica<sup>16</sup>. La intolerancia a los AINE es más frecuente en pacientes que cursan con urticaria crónica o asma (1,5-30%)<sup>43, 44, 45, 46, 47</sup>. Moneret- Vautrin<sup>48</sup> señala que procesos inflamatorios crónicos debidos a

infección ORL crónica o infección bronquial son más frecuentes en pacientes intolerantes.

La presencia de infección de tipo viral ha sido también relacionada como un factor de riesgo para la aparición de reacciones adversas; por ejemplo, los pacientes VIH positivos desarrollan 10 a 100 veces más reacciones cutáneas a ciertos medicamentos como el clotrimazol y las sulfamidas en general<sup>49</sup>. Esto parece estar asociado a una alteración de la inmunoregulación. La frecuencia de erupciones cutáneas de cronología retardada (después de 8 y 9 días de tratamiento) es también elevada, en pacientes afectados de una mononucleosis infecciosa (infección por virus de Epstein Barr, generalmente benigna), durante un tratamiento con penicilina. Luego este medicamento es tolerado después de curar la infección<sup>50, 51</sup>. Estas observaciones sugieren el rol cofactor infeccioso en algunas alergias medicamentosas a los antibióticos, sin que esto haya sido verdaderamente demostrado<sup>52</sup>. El grupo de Demoly y cols<sup>53</sup> lo explica así: “Los agentes infecciosos utilizan la vía (células y/o mediadores) de la inflamación alérgica”

Estos resultados indican que, posiblemente, existe una alteración en los mecanismos inmunológicos y que la inflamación preexistente, de origen inmunológico o no inmunológico en el paciente, tenga un rol importante como factor de riesgo en la aparición de las RAM, sobre todo a los AINE y a algunos antibióticos. En este sentido, es interesante señalar un estudio en que pacientes, con problemas de intolerancia a los AINE y con antecedentes de asma, después de tratamientos largos con corticoesteroides inhalados vuelven a tolerar el AINE implicado. Igual sucede después del tratamiento de la infección<sup>54</sup>.

*La raza:* Ciertos grupos étnicos parecen tener más riesgo de alergia a fármacos. El estudio de Easterbrook<sup>55</sup>, sobre los factores de riesgo de la hipersensibilidad a la abacavir (antirretroviral, inhibidor de la transcriptasa inversa), mostró que los caucásicos tenían más riesgo. Un estudio de cohorte reciente (2.225 personas) ha evaluado los factores de riesgo para las RAM asociados con el consumo de los inhibidores de la enzima de conversión de la

angiotensina (IECA), y señala que un 19% de pacientes debieron interrumpir el tratamiento a causa de una RAM<sup>56</sup>. Estos resultados fueron confirmados por otro autor<sup>57</sup>. Los africanos y los asiáticos parecen tener mayor riesgo de desarrollar tos por los IECA<sup>58</sup>.

*La genética:* Estas diferencias, mencionadas anteriormente, pueden ser la consecuencia del polimorfismo genético que puede afectar el metabolismo de los medicamentos o la respuesta inmune, induciendo un aumento de la susceptibilidad a ciertos medicamentos<sup>59</sup>. Por ejemplo, los individuos con un genotipo de tipo II para los IECA serán más susceptibles de desarrollar tos, y los que presentan angioedema poseerían una degradación anormal de ciertos metabolitos de la bradikinina<sup>60</sup>.

Con respecto a los AINE, recientemente se ha señalado que la severidad de las reacciones hemorrágicas gastrointestinales, podría estar asociada al polimorfismo del citocromo P450C9<sup>61</sup>. En estudios realizados en pacientes con asma inducida por la aspirina, los resultados de la biopsia bronquial evidencian un aumento de la expresión de la C4 sintetasa de los leucotrienos. Esto podría tener una explicación parcial por el polimorfismo genético de la región promotora de esta enzima<sup>62</sup>.

#### 1.2.3.1.2 Factores asociados a los medicamentos

Existe actualmente una lista extensa de medicamentos que se utilizan de forma frecuente. De éstos, los medicamentos que producen una reacción adversa de tipo inmunológico son poco numerosos. El fármaco debe tener ciertas características para poder tener capacidad de estimular el sistema inmune.

*Peso molecular:* Una sustancia debe tener un peso mínimo de más de 1000 daltons<sup>16</sup>. Así, la mayoría de moléculas, de menor peso molecular, se comportan como haptenos y deben unirse a una proteína portadora para poder inducir una respuesta inmunitaria. Sólo ciertos haptenos que tienen los grupos -NH<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub> son reactivos, ya que se pueden fijar fácilmente por uniones covalentes a las proteínas circulantes o células y convertirse en antígenos

capaces de sensibilizar al paciente. La respuesta inmune es en general específica de la interacción entre la proteína y el hapteno<sup>63</sup>.

*Grupo terapéutico:* Un grupo terapéutico también puede ser considerado como un factor de riesgo, como lo muestra el trabajo de Ibia y cols.<sup>64</sup> en el que la frecuencia de reacciones adversas fueron de 12,3% para el cefaclor, 8,5% para las sulfamidas, 7,4% para las penicilinas y 2,6% para la cefalosporinas. Estos resultados se asemejan a los señalados por el Boston Collaborative Drug Surveillance Program<sup>65</sup>.

*Mayor potencia antigénica:* Existen sustancias que tienen mayor probabilidad de producir reacciones adversas de tipo inmune, debido a su capacidad de unirse a proteínas plasmáticas e inducir una respuesta inmune, como por ejemplo, las penicilinas, las sulfas y los anticonvulsivantes<sup>66</sup>. El potencial alergénico de un fármaco es independiente de las propiedades farmacológicas, pero depende de la capacidad del fármaco o de sus metabolitos para unirse de manera covalente a la proteína transportadora, llamado proceso de haptización, mediante enlaces acil, amida o disulfuro siempre con proteínas de bajo peso molecular. Las proteínas de elevado peso molecular como sueros, vacunas y extractos biológicos poseen un elevado riesgo de sensibilización per se.

#### 1.2.3.1.3 Factores asociados al tratamiento

*La dosis:* Es bien señalado que la dosis y la vía de administración de los fármacos influyen en la frecuencia de las reacciones adversas. En este sentido, Weck y cols<sup>67</sup> manifiestan en su trabajo que los tratamientos intermitentes y repetidos son más productores de sensibilizaciones que los tratamientos continuos. Esto ha sido corroborado por una investigación reciente de Cetinkaya y cols<sup>68</sup> que estudiaron a 147 niños quienes recibieron betalactámicos, al menos tres veces en los últimos doce meses, quienes concluyen que el uso frecuente de los betalactámicos contribuye a la sensibilización de los niños. En general, dosis altas de medicamentos es considerado un factor de riesgo para que se produzca una RAM.

*Vía de administración:* En lo concerniente a la vía de administración, existe el acuerdo de que la vía parenteral es la más inmunógena, pero es importante tener presente la vía tópica, la cual puede ser una fuente importante de sensibilización para muchos tipos de reacciones<sup>69, 70</sup>.

*La polimedición:* Diversos estudios muestran que la mezcla de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de una RAM<sup>71</sup>, además aumenta la probabilidad de que aparezcan interacciones que puedan originar alguna RAM. Este riesgo es mayor sobre todo en la tercera edad<sup>72</sup>, ya que este grupo etario suele presentar patologías crónicas, que requieren a menudo del uso continuo de varios fármacos. En un estudio, donde se realiza un seguimiento a 9.900 pacientes, expuestos a 83.200 fármacos y que presentaron 3.600 RAM, un total de 234 (6,9%) fueron atribuidas a interacciones medicamentosas<sup>65</sup>.

En fin, la asociación de diferentes factores de riesgo podría actuar para que se produzca una RAM, favoreciendo una hipersensibilidad y/o agravando la severidad de las reacciones.

#### 1.2.3.1.4 Otros factores

Existen otros factores que condicionan la aparición de las RAM y por tanto el aumento de su incidencia:

- El aumento de medicamentos nuevos, lanzados cada año por la industria farmacéutica. Recientemente se publicó, según datos del Ministerio de Sanidad y Consumo de España, que el gasto farmacéutico en la región de Murcia en febrero 2008 fue de 34,3 millones de euros, lo que supone un aumento de 2,41% con respecto al mismo mes del año anterior. En el conjunto nacional, ascendió a 1.004 millones de euros, lo que supone un incremento de un 4,53% respecto al mismo mes de 2007<sup>73</sup>.
- El mayor uso de los mismos y su abuso indiscriminado, favorecido por campañas publicitarias, información accesible por internet, etc. En España, internet es la segunda fuente más consultada por los pacientes



para informarse sobre salud y el 85% de ellos lo utiliza como fuente principal, casi al nivel de los médicos (88%) y muy por encima de otros recursos como farmacéuticos, los libros y los medios de comunicación tradicionales. Al evaluar la búsqueda de medicamentos, la dieta ocupa el primer puesto (14%) y las alergias el segundo (13%). El 30% de encuestados sugiere a su médico que le recete el fármaco encontrado por internet (Encuesta de Ogilvy Healthworld).

- Por otro lado, señalamos un estudio realizado por la Sociedad Española de Reumatología, donde se hizo una encuesta poblacional durante los años 1998 y 1999, para conocer el uso esporádico de fármacos antirreumáticos en la población general. Se encontró que, el 20,6% de la población (más de 6 millones de personas) consume anualmente AINE durante un mes mínimo para el alivio de síntomas músculo-esqueléticos. La población de edad avanzada es el grupo que consume mayor proporción de AINE<sup>74</sup>. Por otra parte, una encuesta reciente en 2008, realizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo de España (MSC), muestra que el consumo de medicamentos de los murcianos es menor (58%), con respecto a la población nacional, 68%<sup>75</sup>.
- Venta de medicamentos sin receta médica: Implica sobre todo al profesional de farmacia que a menudo vende fármacos que requieren receta médica.
- La automedicación es otro factor que influye de forma importante en el aumento de las RAM. Martín Escudero y cols.<sup>76</sup> encuestaron a 748 pacientes, ingresados en el Hospital del Río Ortega, desde octubre de 1993 a mayo de 1994. Encontraron que el 2% de los ingresos fue como consecuencia de una RAM y el 11,5% fue por fármacos automedicados. Se estima que la automedicación en Murcia es de un 10% frente al 14% de la población general en España, según estadísticas publicadas recientemente por el MSC de España, 2008<sup>73</sup>.

- Otro factor que debe tomarse en cuenta, en el aumento del consumo de AINE, es la prevalencia de enfermedades crónicas que se asocian a procesos inflamatorios y al dolor, que requieren el uso (a menudo frecuente y a dosis alta) de este grupo de fármacos. Estudios realizados por la Sociedad Española de Reumatología<sup>77</sup> muestran que más del 50% de la población española padece una enfermedad reumática y, de éstas, la artritis reumatoide (0,5%) es la más incapacitante, encontrándose con mayor frecuencia en mujeres, en una relación 3 a 1<sup>78</sup>.

Los programas de farmacovigilancia y algoritmos diagnósticos (realizados por consenso de expertos)<sup>16</sup> han contribuido a registrar y a afinar mejor el diagnóstico de estas reacciones. A pesar de esto, sólo se comunican la mitad de los casos, según afirma Alfonso Moreno, catedrático de Farmacología Clínica de la Universidad Complutense de Madrid<sup>79</sup>. Las reacciones adversas a fármacos se comunican de forma espontánea, mediante la llamada tarjeta amarilla, al centro de farmacovigilancia de cada una de las 17 comunidades autónomas de España. Estos centros transmiten su información al Servicio Español de Farmacovigilancia (SEFV), perteneciente a la Agencia Española del Medicamento (AEM).

### **1.2.3.2 Morbilidad**

Las RAM son responsables de un aumento significativo de la morbilidad y la mortalidad, con un coste socioeconómico mal evaluado. Los resultados de los estudios epidemiológicos deben ser estudiados con atención, en vista de que son realizados en poblaciones diferentes (niños, adultos, pacientes hospitalizados o no). Así mismo, la definición de las RAM varía de un estudio a otro. Sin embargo, en la mayoría de los estudios la severidad y previsibilidad de los episodios, así como la imputabilidad del medicamento es el resultado de una evaluación solamente clínica. A continuación señalaremos algunas cifras sobre la reacción adversa a medicamentos en la población general y en pacientes hospitalizados.

#### 1.2.3.2.1 En la población general

Los datos epidemiológicos sobre las reacciones adversas medicamentosas, en pacientes no hospitalizados o en la población general, son muy escasos. Casi siempre, están limitados sobre todo a los antibióticos.

En un estudio prospectivo, realizado en pacientes que recibían mensualmente inyecciones de penicilina G, se encontró una incidencia de 3,2% de reacciones adversas, 0,2% de reacciones de anafilaxia y una muerte<sup>80</sup>. En otro estudio de cohorte<sup>81</sup>, realizado en pacientes que recibieron tratamiento con penicilina en dos oportunidades y con 60 días de intervalo, se observó un 0,18% de reacciones y hubo un 1,8% de recidiva en la segunda toma, de esos mismos pacientes. En un estudio realizado en pacientes pediátricos, se encontró un 7,3% en pacientes que tomaron antibiótico por presentar una infección<sup>64</sup>.

En Portugal se realizó un estudio transversal en la población general, donde se reportó una prevalencia de alergia a medicamentos en 7,8% de los pacientes; 4,5% era por penicilina, 1,9% por AAS y a otros AINE y 1,5% a otros medicamentos<sup>30</sup>. Resultados similares se encontraron en el estudio de Falcao y cols.<sup>82</sup>.

La prevalencia de alergia o intolerancia a los AINE varía de acuerdo a los diferentes estudios (tomando en cuenta los resultados del test de provocación principalmente, test cutáneos a veces y a test in vitro). Sólo del 13 al 50% de los pacientes reportan verdaderas reacciones de alergia o intolerancia a los AINE<sup>83, 84, 85, 86, 87</sup>. Es interesante advertir que, la probabilidad de diagnosticar una HS a los AINE es más elevada cuando el paciente señala reacciones de tipo inmediatas y graves<sup>85, 86</sup>.

Los antibióticos son las sustancias más frecuentemente implicadas en las RAM, 40-70%, luego están los analgésicos, antipiréticos y AINE ( $\approx 20\%$ )<sup>88, 89</sup>; se estima entre 0,3 y el 1% en la población general<sup>90, 91</sup>. Su frecuencia se encuentra aumentada en pacientes que cursan con urticaria crónica o asma, (1,5-30%)<sup>92, 93</sup>, así como en los pacientes atópicos, independientemente de la enfermedad alérgica que presenten<sup>94, 95</sup>.

En el estudio Alergológica<sup>8</sup>, referido anteriormente, se muestra que el 14,7% de los pacientes que acuden por primera vez a una consulta de alergología lo hacen por una reacción adversa a medicamento, cifras que han aumentado desde 1992, donde se reportó un 12%. Los medicamentos más frecuentemente implicados fueron los antibióticos betalactámicos (50%) y luego los AINE (39%).

#### 1.2.3.2.2 En pacientes hospitalizados

En datos obtenidos de “Boston Collaborative Drug Surveillance Program”, donde se registraron RAM que se produjeron en 4.031 pacientes hospitalizados en un periodo de 6 meses<sup>96</sup>, la incidencia fue de 6,1%, donde el 41,7% de ellos fueron reacciones severas y alrededor de 1,2% murió como consecuencia de ellas. En otro estudio, realizado por el equipo de Classen y cols<sup>97</sup> en hospitalizados sobre un periodo de 18 meses, la incidencia de las RAM fue de 1,8%; 13,8% de esos episodios fueron calificados de graves y el 32,7% eran considerados de origen alérgico.

En un meta-análisis<sup>98</sup>, realizado tomando en cuenta 33 estudios prospectivos realizados en USA entre 1966 y 1996, 15,1% de pacientes hospitalizados presentaron una RAM (6,7% fueron severas) y la incidencia de admisión para hospitalización por esta causa varió entre 3,1 y 6,2%. En un estudio realizado en Suiza<sup>99</sup> se señala un 11% de pacientes con RAM y el 3,3% de ellos requirió hospitalización. Otro estudio realizado en Francia<sup>100</sup> encontró un 6,5% de RAM, que en su mayoría requirió hospitalización, 6,1%.

En Australia, 2 a 4% de hospitalizaciones han sido asociadas a los tratamientos y se encuentra un aumento de la incidencia con la edad<sup>36</sup>. Los AINE fueron la segunda clase de medicamentos implicados, después de los anticoagulantes. En un estudio reciente en Suiza<sup>101</sup>, 7,2% de pacientes hospitalizados presentaron una RAM.

Kidon<sup>28</sup> en su investigación con datos médicos informatizados evidenció un 2,6% de reacciones secundarias a medicamentos. De estas reacciones, el 70% fue por betalactámicos y el 18,5% por los AINE. Estos datos coinciden con el

estudio de Pirmohamed<sup>102</sup>, donde se señala también a los AINE como causa frecuente de RAM, seguida de los diuréticos.

En general la prevalencia de esas reacciones en pacientes hospitalizados varía entre 3% y 15%<sup>103, 104, 105, 106</sup>. La prevalencia disminuye cuando se trata de reacciones de mecanismo inmunológico y es menos frecuente cuando se trata de niños<sup>107, 108</sup>. Estas diferencias cambian posteriormente en función de la exposición a los medicamentos<sup>109</sup>.

Así también, de 754 reacciones adversas a medicamentos que se presentaron en una población infantil hospitalizada, solo 15 (2%) representaban una reacción de HS a los AINE<sup>110</sup>. Otro estudio, realizado en adultos y en niños que presentaron reacciones adversas a los AINE, 75% de los adultos presentaron un diagnóstico de alergia o intolerancia a los AINE, mientras que los niños solamente el 25%<sup>111</sup>.

Un estudio realizado en un centro hospitalario de España<sup>112</sup>, sobre 46.250 urgencias asistidas que causaron 5.289 ingresos, se notificaron 52 episodios sospechosos de RAM y 4 de ellos ameritó ingreso. Otro estudio realizado en 1998 en España<sup>113</sup>, en población adulta y pediátrica, muestra las consultas atribuidas a RAM durante 25 meses, en dos servicios de urgencia hospitalarios. En la población pediátrica se encontró un 0,96% de casos de RAM de un total de 47.107 consultas y 4 pacientes ameritaron ingreso. En la población adulta, la prevalencia de las RAM fue de un 1,03%, de un total de 68.431 consultas, 101 pacientes fueron ingresados. Las reacciones cutáneas fueron más frecuentes en los niños, mientras que en los adultos fue la segunda causa.

En conclusión, la hipersensibilidad a los medicamentos representa alrededor de un tercio de los efectos secundarios a medicamentos, afectan aproximadamente entre el 7 y el 15% de la población general y hasta al 20% de pacientes hospitalizados, y en general éstas fueron causa de al menos un 8% de las hospitalizaciones.

### 1.2.3.3 Mortalidad

Las reacciones adversas a medicamentos en ocasiones pueden ser graves y comprometer la vida del paciente. Un estudio realizado en USA por Lazarou<sup>98</sup> señala una mortalidad por RAM en pacientes hospitalizados de 0,32%, o sea 106.000 muertes en 1994, lo que representa la cuarta causa de mortalidad en ese país.

Así mismo, Pirmohamed<sup>102</sup> encontró una mortalidad global de 0,15% en Inglaterra. Otros estudios señalan una tasa de 0,14%, Fattinger<sup>99</sup>, y Hardmeier<sup>101</sup>, 3%. Una tasa similar ha sido reportada por Juntti<sup>114</sup>, 5% en pacientes hospitalizados.

Reacciones de tipo anafilaxia no IgE mediada, como las que se pueden producir por los AINE, pueden ser peligrosas. Un trabajo, realizado por Moneret-Vautrin, reporta tres casos de anafilaxia severa en un grupo de 10.000 pacientes. El origen medicamentoso de estas reacciones se encontraba en cuarto lugar, después de los alimentos, veneno y látex<sup>115</sup>. En otro estudio retrospectivo de Kemp<sup>116</sup>, realizado en 266 pacientes que presentaron anafilaxia, los medicamentos eran la segunda causa de estas reacciones y los AINE representaban la mitad de los medicamentos implicados. Van-der-Klauw<sup>117</sup> analizó 345 casos de anafilaxia por causa medicamentosa, en este estudio la mortalidad fue de 2,5% y los medicamentos implicados fueron glafenina, otros AINE, sulfamidas, dextrina, los extractos de alérgenos y la amoxicilina.

Otra causa de muerte por hipersensibilidad medicamentosa son las reacciones dermatológicas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson (5% de mortalidad) y el Síndrome de Lyell (30% de mortalidad), con una incidencia estimada de 0,4 a 1,2 y de 1,2 a 1,6 por millón de habitantes por año, respectivamente<sup>118, 119</sup>. Estas reacciones graves se encontraron en un 5,2%, entre 210 casos de alergia medicamentosa reportados por Thong<sup>31</sup>. De manera que el síndrome de hipersensibilidad que afecta a varios órganos (*DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) puede también contribuir a la mortalidad por hipersensibilidad medicamentosa<sup>120</sup>.

En España, la mortalidad por estas causas varía. Según varios autores<sup>113</sup>, se encontró un solo caso mortal en un estudio realizado en población adulta de un total de 68.431 consultas por RAM. En general, las estadísticas de mortalidad por reacciones adversas en España son escasas. En un meta-análisis realizado por Puche E, donde los artículos seleccionados abarcaban 52.977 pacientes El porcentaje global de pacientes con una RAM grave fue del 12% (8,7-15 IC95%), falleciendo por esta causa el 0,1% (0-0,03 IC95%)<sup>121</sup>.

En la actualidad, en los países como España, en los que crece la población de edad avanzada, en la que cada vez se consumen más fármacos, y donde aumenta además la automedicación, el problema de las reacciones adversas a medicamentos y en especial a los AINE, debe ser tomado en serio por las autoridades sanitarias.

### **1.3 Antiinflamatorios no esteroideos**

#### **1.3.1 Definición**

Son sustancias químicas con efecto analgésico antipirético y antiinflamatorio, efectos que son similares a los de los corticoides, pero sin las consecuencias secundarias. Actúan bloqueando la síntesis de prostaglandinas.

El término antiinflamatorio no esteroideo (AINE) se aplicó por primera vez el año 1952, cuando se comercializó la fenilbutazona, el primero de estos fármacos, diferentes del ácido acetilsalicílico (AAS) y de la cortisona<sup>122</sup>. Pertenecen a un grupo heterogéneo de sustancias con frecuencia no relacionadas químicamente, pero que comparten algunas acciones terapéuticas y efectos secundarios. El AAS es el prototipo, por lo que a menudo son llamadas drogas tipo aspirina o drogas antiinflamatorias no esteroideas.

#### **1.3.2 Clasificación**

Según la composición química se pueden clasificar en los siguientes grupos<sup>123, 124, 125</sup>.

#### **Ácidos**

- a. Ácidos enólicos

- Derivados oxicams o amidas benzotiazínicas (como el piroxicam, el isoxicam y el tenoxicam).
- Pirazolonas con efectos antiinflamatorios (Como la fenilbutazona y la feprazona).
- b. Ácidos carboxílicos
  - Salicilatos (como el ácido acetilsalicílico, el acetilsalicílico de lisina, el salicilato de colina, el clonixinato, el benorilato, el diflunisal)
  - Ácidos propiónicos (como el fenbufeno, el flurbiprofeno, el ibuprofeno, el ketoprofeno, el naproxeno, el tiaprofeno, el ibuproxam, y el dexketoprofeno)
  - Ácidos acéticos (como los ácidos benzenoacéticos (diclofenaco y aceclofenaco), los ácidos pirrolacéticos (tolmentin y zomepirac) y los indolacéticos (indometacina y sulindac)
  - Ácidos antranílicos o fenamatos (ácido meclofenámico, ácido mefenámico y ácido niflúmico)
  - Ácidos nicotínicos (como la clonixina)

**No ácidos**

- a. Sulfoanilidas (nimesulida)
- b. Alcanonas ( nabumetona)

**Otros:** Diarheterocíclicos (rofecoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumaricoxib).

Con el advenimiento de los llamados Coxibs (inhibidores COX-2) o inhibidores selectivos de la COX-2 (Tabla 2), la tendencia actual es agruparlos según su capacidad (en una determinada concentración y utilizando métodos en “in vitro”) de inhibir el 50% de la COX-2 y comparar con la concentración necesaria para inhibir el 50% de la COX-1<sup>126</sup>. Así cuanto mayor sea la relación  $IC_{50} \text{ COX-2} / IC_{50} \text{ COX-1}$ , mayor es la selectividad COX-2 (Tabla 3).



Tabla 2. Clasificación de AINE según capacidad de inhibir la COX

Muy selectivos A la COX-1	Relativamente Selectivos a la COX-1	Igualmente Selectivos	Relativamente Selectivos a la COX-2	Muy selectivos a la COX-2
Flurbiprofen	Fenoprofen	Aspirina	Etodolac	Lumiracoxib
Ketoprofen	Piroxicam	Ibuprofeno	Meloxicam	Rofecoxib
	Sulindac	Indometacina	Nabumetona	Etoricoxib
		Ketorolac	Nimesulide	Valdecoxib
		Naproxen		Parecoxib
		Oxaprosin		Celecoxib
		Tenoxicam		
		Tolmetín		

Fuente: Kulkarni SK y cols.<sup>127</sup>

Tabla 3. Relación  $IC_{50}$  COX-2/  $IC_{50}$  COX-1

AINE	$IC_{50}$ COX-1	$IC_{50}$ COX-2	$IC_{50}$ COX-2/ COX-1
Naproxeno	2,70	-50	18,5
Ibuprofeno	13,88	-80	5,8
Indometacina	0,10	0,35	3,5
Diclofenac	0,059	0,031	0,5
Nimesulide	-50	9,4	0,2
Meloxicam	36,6	0,49	0,01

Fuente: Tomada de Morais M<sup>128</sup>

La importancia de esta clasificación y esta relación es que, varios ensayos clínicos han demostrado que a mayor selectividad a la COX-2, estos AINE son mejor tolerados en pacientes intolerantes y presentan menos efectos secundarios a nivel gastrointestinal.

### **1.3.3 Farmacocinética de los AINE**

#### **1.3.3.1 Absorción**

En general, los AINE poseen una rápida y buena absorción, cuando se administran por vía oral y por vía rectal. Incluso, para un AINE como la indometacina, el pico de concentraciones plasmáticas aparece antes por vía rectal que por vía oral<sup>129</sup>.

En general, se registra una buena correlación entre la dosis del AINE administrado y su concentración plasmática<sup>130</sup>. La absorción está determinada por muchos factores, particularmente la desintegración y disolución si se toman tabletas, el PH en la superficie de la mucosa y el tiempo del vaciamiento gástrico<sup>131</sup>.

#### **1.3.3.2 Distribución**

En el caso de los salicilatos, después de su absorción se distribuye en casi todos los tejidos del organismo y en casi todos los líquidos transcelulares, principalmente por procesos pasivos dependientes del PH<sup>131</sup>.

Los AINE son ácidos débiles, con un pKa menor a 5, y permanecen disociados a un pH 2 unidades por encima de su pKa. Por su naturaleza ácida, circulan unidos a las proteínas plasmáticas en una proporción elevada (95-99%) y, en consecuencia, tienen un volumen de distribución pequeño (0,1-0,2 l/Kg). Se unen sobre todo a la albúmina y se acumulan preferentemente en compartimientos ácidos, como los tejidos inflamados, el estómago y el riñón<sup>131</sup>.

#### **1.3.3.3 Vida media**

La vida media plasmática ( $t_{1/2}$ ) es muy variable. Algunos autores los han clasificado en dos grupos según su  $t_{1/2}$ , los de  $t_{1/2}$  inferior a 10 horas

(ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno y diclofenaco) y los de más de 10 horas (algunos salicilatos, naproxeno, sulindac y piroxicam)<sup>132</sup>.

En la tabla 4 se agrupan los AINE con vida media corta y larga. Por ejemplo, el  $t_{1/2}$  del AAS es de 30 minutos, sin embargo la del ácido salicílico es de 2 a 3 horas a dosis analgésica (pequeñas dosis) y de 12 horas a dosis antiinflamatorias (altas dosis), mientras que en intoxicaciones, la vida media puede llegar a ser de 30 horas<sup>133</sup>.

Tabla 4. Vida Media de los AINE

Vida media corta	Vida media larga
Aspirina	Diflunisal
diclofenac	Naproxeno
etodolac	Nabumetona
flufenámico	Fenilbutazona
ibuprofeno	Sulindac
Indometacina	Tenoxicam
ketoprofeno	Piroxicam
tolmetina	Oxaprozin

Fuente: Valescía-Malgor<sup>134</sup>

La clasificación química de los AINE es poco útil para la prescripción práctica corriente. Es más importante conocer su vida media de eliminación ya que ésta condiciona directamente su ritmo de administración.

#### 1.3.3.4 Biotransformación

Algunos de los AINE son biotransformados para su eliminación, mientras que otros son profármacos que al metabolizarse adquieren sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias, por ejemplo el sulindac y la nabumetona<sup>133</sup>. En general son metabolizados en el hígado antes de ser excretados por el riñón y

sólo una pequeña proporción se excreta en forma inalterada<sup>129</sup>. En el hígado son metabolizados a través de la enzima citocromo P-450 por oxidación y/o glucuronoconjugación<sup>130</sup>.

Merece especial atención el metabolismo del AAS ya que, a nivel intestinal, hepático y plasmático, las esterasas hidrolizan rápidamente el AAS a ácido salicílico, de tal manera que a los 30 minutos de una dosis de 650 mg de AAS solamente hay un 27% en el plasma de forma acetilada. La hidrólisis del AAS que se produce en el plasma libera acetato reactivo con capacidad de acetilar proteínas y esto explicaría la mayor capacidad del AAS como antiinflamatorio comparado con otros salicilatos<sup>135</sup>, y de determinados efectos como la acetilación de la ciclooxygenasa plaquetaria, que produce un efecto irreversible sobre la agregabilidad plaquetaria<sup>136</sup>.

No obstante, el metabolismo del ácido salicílico es fundamentalmente hepático en el retículo endoplasmático y la mitocondria. Los principales metabolitos son el ácido salicílico (conjugado con glicina), glucuronato salicílico y glucuronato salicílico-acil. Una pequeña fracción se oxida a ácido gentísico (ácido 2,5 -dihidroxi -benzoico) ácido 2,3 dihidroxi-benzoico y a 2, 3, 5 -dihidroxi-benzoico. La cinética de cada uno de los procesos metabólicos responsables de la formación de estos compuestos es diferente. Unos siguen una cinética de primer orden como el ácido salicílico, el glucuronato salicílico-acil y el ácido gentísico.

Los principales metabolitos (ácido salicílico y glucuronato salicílico) siguen una cinética de Michaelis-Menten<sup>137</sup>; es decir, su eliminación depende fundamentalmente de la dosis y está limitada por la capacidad del hígado de formar ácido salicílico y glucuronato salicílico. A dosis bajas, cuando aumentan las dosis de AAS, se produce un incremento proporcional del nivel sérico de ácido salicílico; por contra, a dosis altas de AAS, se satura la vía metabólica del ácido salicílico y aumenta la del ácido salicílico<sup>135</sup>.

#### 1.3.3.5 Eliminación

La eliminación de los AINE es fundamentalmente urinaria. En el caso del AAS es además muy variable pues depende del PH de la orina; cuando la orina es alcalina se elimina el 30% en forma de ácido salicílico, y cuando es ácida solamente el 2%. Normalmente, los metabolitos que se encuentran en la orina son los siguientes: ácido salicílico (10%), ácido salicílico (75%), glucurónidos de salicílico fenólico (10%), acético (5%) y ácido gentísico (<1%)<sup>131</sup>.

En situaciones donde se altera el filtrado glomerular o la secreción tubular proximal renal se incrementa la concentración plasmática de éstos. Los cambios en el pH urinario también tienen influencia en la eliminación urinaria de los metabolitos del AAS, pues cuando el pH es de 8 el aclaramiento es cuatro veces mayor que cuando es de 6. Los metabolitos conjugados con ácido glucurónico y glicina no son dependientes del pH<sup>138</sup> (tabla 5).

Tabla 5. Farmacocinética por grupo químico de los AINE

Fármacos	Absorción	Distribución	Biotransformación y excreción	Vida media
<b>Salicilatos</b>	Rápida vía oral Lenta e incompleta vía rectal Conc. Máx. 2hr	En casi todos los tejidos: sinovial, LCR, peritoneal, saliva, leche, SNC, B. hematoencefálica y placentaria.	Hepática: 3 productos metabólicos: ácido salicílico, glucurónido fenólico y el acil glucurónido. Excreción renal	AAS:15 min
<b>Pirazonas</b>	Rápida vía oral y rectal Conc. Máx. 2hr	Unión a Proteínas Plasmáticas (PP): 96% Espacios sinoviales. Conc. sig. Pueden persistir 3 semanas después de suspender tto.	Hepática y excreción renal	50 a 65 hr
<b>Paraminofenoles</b>	Rápida y buena vía oral Conc. Máx. 30-60 min	Unión a PP: variable 20 a 50% Uniforme en casi todos los líquidos corporales	Hepática: Enzimas microsomales Conjugación con ácido Glucurónico (60%), ácido sulfúrico (35%), o cisteína (3%). Excreción por orina sin cambios	2 hr
<b>Acéticos</b>	Rápida vía oral Conc. 2hr (↑ con comida)	Unión a PP: 90% Baja en LCR Su conc. En líquido sinovial es igual que en plasma luego de 5 hr de administrada	Hepática Excreción renal, biliar, heces	Variable 2-11hr
<b>Fenamatos</b>	Meclofenamato: más rápida vía oral que el ácido Mefenámico		Excreción por orina, heces	2-4hr

	Conc. 0,5-2hr (para el 1ero)			
	2-4hr (para el 2do)			
<b>Ac. Propiónicos</b>	Buena vía oral.	Unión a PP: 99%	Hepática:	2hr (ibuprofeno)
	Vía rectal, eficiente pero más lenta	Ibuprofeno, pasa lentamente a los espacios sinoviales.	Excreción por orina	14 (naproxeno)
	Conc. 1 o 2 hr	En animales, pasa a través de la placenta		
<b>Oxicanes</b>	Piroxicam: Absorción total vía oral	Se une ampliamente a PP (99%). Dist. Liq. Sinovial	Hepática Excreción orina, heces	Variable 45hr≈
	Conc. 2 a 4hr			

Ciertos AINE se eliminan por vía biliar y aparecen en las heces, como es el caso de la indometacina que es sometida a una importante circulación enterohepática, hecho que algunos autores han relacionado para explicar su amplia variabilidad farmacocinética inter e intraindividual. Sulindac, fenamatos y piroxicam también están sometidos a circulación enterohepática<sup>130</sup>.

La variabilidad interindividual farmacocinética de cada AINE en particular depende de varios factores como la edad del paciente, la función renal y la hepática.

En general, en los pacientes ancianos la velocidad de absorción es lenta y se alarga la vida media de los AINE<sup>139</sup>, pues decrece la rapidez de su metabolismo hepático<sup>140</sup> y su eliminación renal<sup>141</sup>.

En las enfermedades hepáticas el metabolismo de los AINE se retrasa o está alterado<sup>132</sup>, mientras que en las enfermedades renales los metabolitos de los AINE se acumulan y pueden ser activos o tóxicos<sup>130</sup>.

Otros condicionantes son los factores genéticos, el estado nutricional del paciente y el consumo de cafeína o de tabaco<sup>142</sup>.

Debido a la variabilidad interindividual farmacocinética y farmacodinámica, es posible que un enfermo no responda a un determinado principio activo, pero sí a otro del mismo grupo químico-farmacológico<sup>143</sup>.

En resumen, después de su administración oral los AINE tienen una buena disponibilidad (del 70 a 80%) y se van a difundir en la mayor parte de los tejidos y fluidos del organismo. En la leche materna se difunden muy poco, sin embargo su difusión se facilita en los tejidos inflamados. Los AINE son transportados esencialmente (60 a 100%) por proteínas plasmáticas. Se metabolizan en el hígado antes de ser eliminados una tercera parte en las heces y dos terceras partes por en la orina en forma inactiva.

#### **1.3.4 Mecanismo de acción**

Los analgésicos, antipiréticos y los antiinflamatorios no esteroideos representan una clase terapéutica ampliamente utilizada, en razón de sus propiedades analgésica, antipirética y antiinflamatoria que interfieren con una variedad de enzimas y sistema celulares.

Fue en la década de los 70 cuando se inició una etapa fundamental en la comprensión de algunos mecanismos de acción de los AINE. Inicialmente se descubrió el rol de “las prostaglandinas” (PGs) sobre la fiebre, dolor, contracción uterina, circulación sanguínea, secreción y protección gástrica.

Luego Vane y col.<sup>144</sup>, y Beaver<sup>145</sup> publicaron sus observaciones donde se descubrió que los AINE (incluidos los salicilatos) inhiben la enzima ciclooxigenasa que interviene directamente en la vía metabólica del ácido araquidónico. En otro estudio, Brunne<sup>136</sup> señala también que el AAS inhibe a la ciclooxigenasa de manera irreversible por su capacidad de acetilar proteínas.

La actividad básica de los AINE es la inhibición de la ciclooxigenasa, enzima que convierte el ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, los cuales se transforman en PGs y en tromboxanos (TX), la inhibición de su síntesis por los AINE sería responsable de su actividad terapéutica y de varios efectos tóxicos de este grupo de fármacos.



#### 1.3.4.1 Biosíntesis de los eicosanoides

Las familias de prostaglandinas, leucotrienos y compuestos relacionados se denominan eicosanoides porque derivan de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos que contienen 3, 4 ó 5 uniones dobles: 8, 11,14-eicosatrienoico, 5, 8, 11,14-eicosatetraenoico y 5, 8, 11, 14,17-eicosapentaenoico.

En el hombre, el ácido araquidónico es el precursor más abundante y deriva del ácido linoleico de la dieta o es ingerido como un componente de la carne. La concentración de ácido araquidónico libre es baja y la biosíntesis de los eicosanoides se cree que depende de estímulos físicos, químicos y hormonales.

Una vez liberados, el ácido araquidónico y sus congéneres son rápidamente metabolizados a productos oxigenados por diversos sistemas enzimáticos diferentes. Los productos que contienen estructura de anillos (prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina) son el resultado inicial de la ciclooxygenasa, mientras que derivados hidroxilados de ácidos grasos de cadenas rectas (leucotrieno) son producto de la acción de diversas lipooxigenasas<sup>131</sup>.

Se han descubierto receptores de los eicosanoides en múltiples localizaciones como en el hígado, en el cuerpo lúteo, en las glándulas suprarrenales, en las células adiposas, en los timocitos, en los islotes pancreáticos, en el útero, en las plaquetas y en los hematíes<sup>146</sup>, lo que explica su variedad de acciones.

##### 1.3.4.1.1 Los leucotrienos y los prostanoides

A través de la vía de la lipoxigenasa y en presencia de calcio, el ácido araquidónico se transforma en leucotrienos (LT), con acciones parecidas a la de la histamina, pues son mediadores de la inflamación, producen aumento de la permeabilidad vascular e inducen broncoespamo. Su síntesis tiene lugar en las células inflamatorias como los leucocitos polimorfonucleares, los macrófagos y los mastocitos<sup>147</sup>.

Los leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> están implicados en mecanismos de anafilaxia y se denominan sustancias de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A), aumentan la permeabilidad vascular y producen vasodilatación.

El leucotrieno LTB<sub>4</sub> es quimiotáctico, induce la agregación de los polimorfonucleares, su degranulación y la formación de superóxido<sup>148</sup>.

Por acción de la ciclooxigenasa o prostaglandina H sintetasa se forma la prostaglandina (PG) G<sub>2</sub>, que se convierte en PGH<sub>2</sub>, y ésta será la intermediaria de la formación de sustancias denominadas prostanoïdes, como son las prostaglandinas activas (PGD<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub>, I<sub>2</sub>) y el tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)<sup>149</sup>.

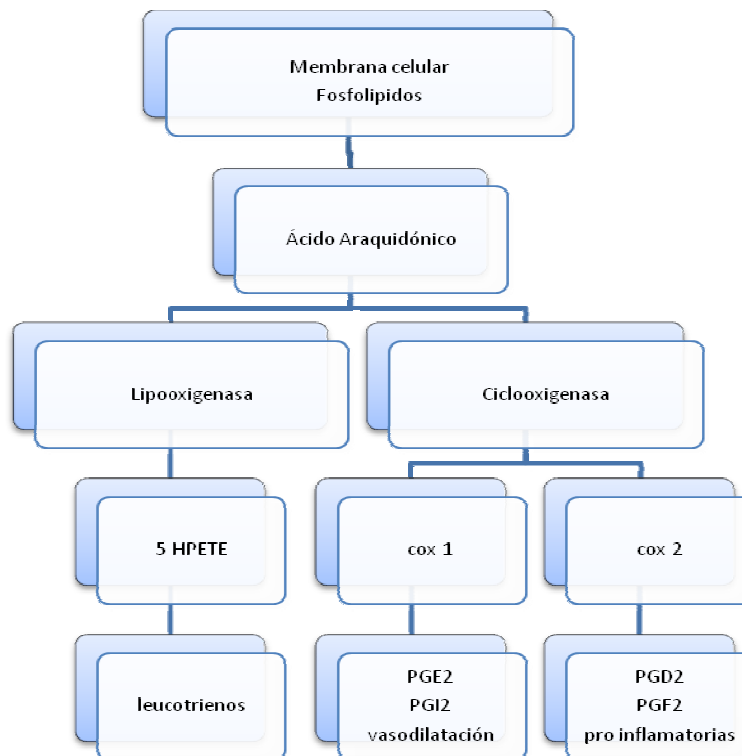
Las prostaglandinas se forman en la mayoría de las células del organismo humano, y actúan como mediadores autocrinos o paracrinos<sup>147</sup>. Ningún otro autacoïde muestra efectos más numerosos y diversos que las prostaglandinas y los productos afines. Señalaremos algunos de sus efectos más relevantes:

- A nivel del sistema cardiovascular, la PGE y PGA son potentes vasodilatadores. El TXA<sub>2</sub> parece ser un potente vasoconstrictor.
- En sangre, las PGE1 y PGD2 son inhibitoras de la agregación de las plaquetas. El LTB4 es un potente agente quimiotáctico de leucocitos polimorfonucleares. El producto de la ciclooxigenasa PGD2 y los productos de lipoxigenasa 5-HPETE y 5-HETE pueden incrementar la liberación de histamina de basófilos humanos en ciertas circunstancias; en contraste, las PGE2 y PGI2 inhiben la secreción de histamina<sup>131</sup>.
- En el músculo liso bronquial, en general, la PGF contrae y la PGE relaja.
- En el útero: la PGF contrae y las PGE A y B relajan.
- A nivel gastrointestinal: las PGE y PGF contraen el músculo liso longitudinal desde el estomago al colon. La PGE, la PGA y la PGI2 inhiben la secreción de ácido gástrico estimulada por la alimentación, la histamina o la gastrina.
- En el riñón, la PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> estimulan el flujo renal y aumentan la velocidad de la filtración glomerular. La PGE<sub>2</sub> aumenta la excreción de sodio y de agua, interfiriendo con la acción de la vasopresina.

- Sobre el sistema nervioso vegetativo, inhiben la liberación de noradrenalina en la presinapsis.
- En los tejidos inflamados, las prostaglandinas producen vasodilatación, aumentan la permeabilidad y potencian la acción de sustancias proinflamatorias. Participan en la génesis del edema y del dolor y, especialmente la PGG<sub>2</sub> y la PGH<sub>2</sub> forman radicales libres de oxígeno. Parece ser que la hiperalgesia inducida por las prostaglandinas sobre los receptores del dolor se desencadena por estímulos metabólicos, asociados a un aumento de las concentraciones de AMP<sub>c</sub> y de calcio en los nociceptores. La prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) produce hiperalgesia inmediata, de corta duración y la PGE<sub>2</sub> de larga duración<sup>150</sup>.

En resumen, las prostaglandinas y el tromboxano son sustancias que intervienen en los procesos de la inflamación y además están implicados en numerosas funciones fisiológicas, cuya alteración puede tener como consecuencia importantes alteraciones patológicas, como por ejemplo: asma, persistencia del conducto arterioso, hipertensión arterial, alteración de la mucosa gástrica, etc.

Figura 1. Metabolismo de ácido araquidónico



Dado que la acción principal de los analgésicos, antipiréticos y los AINE es la inhibición de la ciclooxigenasa, describiremos brevemente algunas características y funciones de las isoenzimas de la ciclooxigenasa.

#### 1.3.4.1.2 Isoenzimas de la ciclooxigenasa

La ciclooxigenasa es la enzima clave en la síntesis de los prostanoides<sup>151</sup>, posee dos actividades enzimáticas distintas, una actividad ciclooxigenasa y una actividad peroxidasa. Ellas catalizan la oxidación del ácido araquidónico, favoreciendo así su transformación en PGH<sub>2</sub>. A partir de PGH<sub>2</sub> son sintetizadas las diferentes prostaglandinas que intervienen en el proceso inflamatorio.

La ciclo-oxigenasa está presente en el hombre, en forma de dos isoformas COX-1, COX-2 y recientemente fue descubierta una tercera, la COX-3:

La COX-1 o constitutiva es la responsable de la síntesis de prostaglandina con funciones domésticas, por ejemplo, reduce la secreción gástrica al estimular la

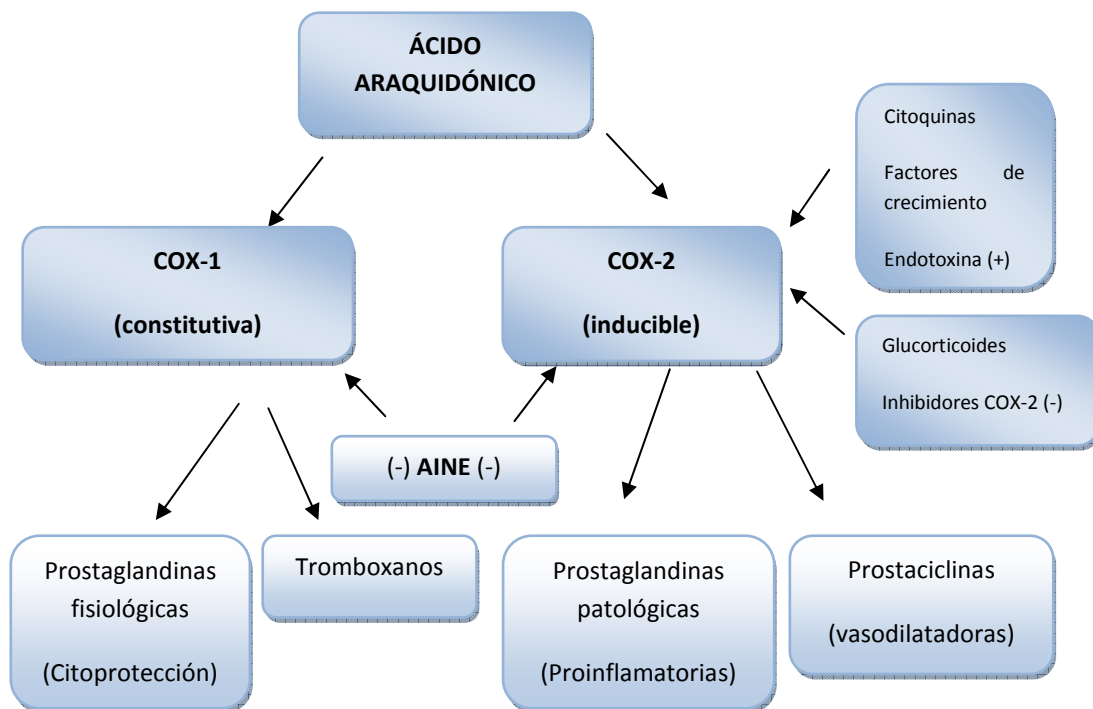
secreción de bicarbonato y moco y ejerce así una protección de la mucosa gástrica. También lo es a nivel renal y en los túbulos colectores, sintetizando prostaglandinas que mantienen la homeostasis renal, especialmente en situaciones de depleción de volumen o de disminución de la presión de perfusión renal.

Inicialmente se pensó que la COX-2 sólo se expresaba cuando existía una inflamación y se la denominó COX-2 inducida. La fiebre endógena producida por la PGE<sub>2</sub> está relacionada con el estímulo de la COX-2 por lipopolisacáridos e interleucina-1 en las células endoteliales de los vasos cerebrales<sup>152</sup>. La COX-2 también está implicada en enfermedades degenerativas, como el Alzheimer<sup>153</sup> y el adenocarcinoma de colon<sup>154</sup>. Al final del embarazo existe un aumento de la COX-2 en la placenta y en el amnios, por ello se cree que tiene un papel importante en el inicio de las concentraciones uterinas y en el parto<sup>155</sup>. En el hueso la COX-2 sintetiza PG con una función osteoclástica<sup>156</sup>. Actualmente se sabe que, además de la COX-2 inducida existe una COX-2 constitutiva en el Sistema Nervioso Central (SNC) y en la mácula densa a nivel renal<sup>157</sup>. En el SNC se localiza en la médula espinal y está implicada en la transmisión de estímulos nociceptivos<sup>158</sup>.

Básicamente, la diferencia entre las dos enzimas radica en su expresión temporal, una es constitutiva (COX-1) mientras que la otra (COX-2) se expresa tras estímulos inflamatorios, aunque es constitutiva en riñón y SNC.

La COX-3 se descubrió inicialmente en el perro. Ésta se localiza principalmente en el cerebro humano, aunque también en el corazón y su función todavía es desconocida. El paracetamol y la dipirona son inhibidores de la COX-3, y ejercen un efecto muy débil sobre la inhibición de la COX-1 y de la COX-2; también el ketoprofeno, el naproxeno o la indometacina inhiben la COX-3. No sucede esto con los inhibidores selectivos de la COX-2 que no ejercen ningún efecto sobre la COX-3. Esta inhibición de la COX-3 podría resultar de gran importancia para explicar su acción sobre la fiebre. Sin embargo, hace falta realizar más estudios para conocer mejor sus funciones<sup>159</sup>.

Figura 2. Isoformas de la ciclo-oxigenasa



Los fármacos que inhiben la vía metabólica del ácido araquidónico pueden ser clasificados en cuatro grupos:

- Inhibidores de la liberación del ácido araquidónico (corticoides)
- Inhibidores de la ciclooxigenasa (salicilatos y AINE)
- Inhibidores de la lipooxigenasa (benoxaprofeno, zileuton) o de sus receptores CysLT<sub>1</sub> (zafirlukast, montelukast)
- Inhibidores selectivos de ciertas prostaglandinas (fenilbutazona)

### 1.3.5 Indicaciones

Actualmente las indicaciones del uso de los analgésicos, antipiréticos y los AINE se amplían cada vez más. Inicialmente se usaban para tratar y curar diversos procesos asociados a la inflamación, al dolor y la fiebre, pero en estos momentos hay muchos ensayos clínicos que demuestran la capacidad de este grupo de fármacos en la prevención de una variedad de enfermedades, de manera que describiremos las indicaciones de acuerdo a sus efectos terapéuticos y preventivos.

### 1.3.5.1 Indicaciones terapéuticas

Todos los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios. Los AINE modifican o reducen la inflamación<sup>135</sup>; producen una mejoría clínica del dolor y disminuyen la fiebre<sup>122</sup>. Unas de las principales indicaciones de los AINE es el alivio de los síntomas de las enfermedades inflamatorias osteoarticulares. Así, se utilizan en el tratamiento sintomático de alteraciones musculoesqueléticas como artritis reumatoide, la osteoartritis y la espondilitis anquilosante<sup>160</sup>.

Los AINE también son útiles en la crisis aguda de gota, excepto el AAS que aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido úrico. Otros usos son el tratamiento del dolor postoperatorio<sup>161</sup>, el tratamiento del cólico renal<sup>162</sup>, del dolor de espalda<sup>163</sup>, de la dismenorrea<sup>164</sup> y de la persistencia del ductus arteriovenoso de los neonatos (específicamente la indometacina).

Así mismo, su uso en el dolor y la fiebre es bien conocido, a dosis entre 1,5 g/d y 3 g/d se utiliza el AAS para el tratamiento del dolor ligero o moderado y la fiebre<sup>165</sup>.

### 1.3.5.2 Indicaciones preventivas

Debido al efecto potente y duradero de dosis bajas de AAS sobre la función plaquetaria, se ha sugerido que esta droga puede ser útil en el tratamiento y en la profilaxis de enfermedades asociadas a la hiperagregabilidad de las plaquetas, como las coronariopatías, el infarto del miocardio y la trombosis posoperatoria de las venas profundas. Lewis<sup>166</sup>, en su estudio mostró que el AAS en una dosis de 324mg/día reducía la incidencia de infarto agudo y muerte en hombres con angor inestable. Otro estudio, realizado en pacientes con arterioesclerosis y que presentaban episodios de isquemia cerebral transitoria, indica que la toma de AAS (1,3g al día) reduce la frecuencia de dichos episodios y la incidencia de ACV (accidente cerebro vascular) y muerte<sup>167</sup>. Estos efectos beneficiosos se observaron solo en hombres. Estas mismas observaciones fueron señaladas por Patrono<sup>165</sup> quien confirma que el ácido acetilsalicílico, como antiagregante plaquetario irreversible, es utilizado a dosis bajas (< 320 mg/d) en la prevención de la trombosis coronaria y cerebral

(infarto de miocardio, reinfarto, tromboembolismo cerebral, ataques isquémicos transitorios).

Otro uso que se le está dando a los AINE es como quimiopreventivos. Diversos estudios han mostrado que la COX-2 se expresa en la angiogenesis tumoral y de células neoplásicas de cáncer de colon, esófago, vejiga, próstata, pulmón, piel y mama. El AAS y otros AINE son los medicamentos más utilizados en el cáncer de colon. La expresión de la COX-2 se encuentra elevada hasta en el 90% del cáncer de colon esporádico y hasta en el 40% de los adenomas colónicos no mostrando elevación en el epitelio colónico normal<sup>138</sup>. El equipo de Sánchez Borges señala que la dosis usada de AAS en estos casos es de 3,5 g/día<sup>111</sup>.

Los AINE también se están usando en enfermedades que, al parecer, se encuentran poco relacionadas con su mecanismo de acción, pero que en la realidad no es así. En la enfermedad de Alzheimer se están utilizando para prevenir su aparición o para controlar la inflamación. Esta enfermedad se caracteriza por la pérdida de neuronas y de sinapsis en la corteza del hipocampo y en otras áreas de la corteza cerebral. Dicha pérdida se debe a la destrucción celular, la cual ocurre por acumulación de placas seniles (beta amieloides), esto conlleva a una acumulación extracelular del amiloide. Estos cambios parecen estar mediados por mecanismos de estrés oxidativo e inflamación<sup>138</sup>.

También se ha señalado que las prostaglandinas (PGA1), liberadas durante la reacción inflamatoria, causan rápidos cambios degenerativos. Los AINE actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandina mediante la inhibición de las COX-1 y COX-2<sup>138</sup>.

Recientemente se ha publicado un trabajo donde se demuestra los efectos antiasmáticos de la aspirina, en una población de 40.000 mujeres, mayores de 45 años que no tenían enfermedades graves, alergias o asma. De manera aleatoria, se administró a un grupo de ellas 100 miligramos de aspirina en días alternos y a las restantes se les repartió una sustancia inocua. Durante 10



años, la salud de esas mujeres fue mantenida bajo estrecha observación. Los autores encontraron que, entre las que consumieron el fármaco los casos de asma se redujeron en un diez por ciento<sup>168</sup>.

Visto este amplio abanico de indicaciones, y las probabilidades de mayores reacciones adversas por este grupo de fármacos, los alergólogos serán probablemente cada vez más consultados acerca del uso de este tipo de drogas, sobre todo en pacientes intolerantes, lo que hace necesario realizar más estudios acerca de su tolerancia clínica en esta importante proporción de la población.

### **1.3.6 Efectos indeseables**

Los analgésicos, los antipiréticos y los AINE son capaces de producir efectos indeseables a nivel gastrointestinal, cardiovascular, renal, hepático y en general en cualquier órgano dependiendo de la susceptibilidad de cada individuo.

#### **1.3.6.1 Gastrointestinales**

Los efectos indeseables más frecuentes de los AINE son los gastrointestinales. Representan una parte importante de morbilidad y de mortalidad. Dentro de ellos se señalan la úlcera gástrica (siendo sus complicaciones más frecuentes hemorragia y perforación), dispepsia, microsangrado gástrico, hemorragia gastrointestinal alta y lesiones sobre el intestino delgado distal<sup>138</sup>. Estos efectos se deben fundamentalmente a la capacidad de los AINE de inhibir la COX-1<sup>169</sup>. Aunque se ha señalado que los Inhibidores selectivos de la COX-2 presentan un perfil de seguridad mejor, ensayos clínicos realizados comparándolos con AINE convencionales, no mostraron diferencias significativas en la incidencia de úlceras complicadas<sup>170,171</sup>, así como tampoco en la hemorragia gastrointestinal<sup>172</sup>.

#### **1.3.6.2 Cardiovasculares**

A nivel cardiovascular también se presentan efectos indeseables de los AINE, sobre todo de los inhibidores de la COX-2. Así lo muestran Jüni<sup>171</sup>, Golstein<sup>173</sup>, y Solomon<sup>174</sup>, en sus trabajos donde se comprueba la existencia de un

aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM), asociado al uso de determinados inhibidores selectivos de la COX-2.

El mecanismo fisiopatológico que originaría el IAM sería el efecto inhibitor que ejercen estos fármacos sobre la síntesis de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), que aumentaría la agregación plaquetaria<sup>175</sup>. Otros trabajos confirman también estas observaciones, donde se encuentra un aumento de IAM con el uso de varios inhibidores selectivos de la COX-2 como el celecoxib<sup>176</sup>, rofecoxib<sup>177, 178</sup> y valdecoxib<sup>179</sup>. Por este motivo, está en discusión si el riesgo de IAM es un efecto indeseado de ese grupo de AINE<sup>180</sup>. A raíz de estos resultados, el rofecoxib ha sido retirado del mercado (por el Comité de Seguridad de Medicamentos de uso humano) a nivel mundial, en septiembre 2004.

También está en discusión si este efecto secundario es común a los AINE convencionales, tras observarse un riesgo aumentado de eventos trombóticos en algunos estudios, en la insuficiencia cardíaca<sup>181</sup> e hipertensión arterial<sup>182</sup>. De manera que, al parecer, el riesgo cardiovascular puede presentarse con los AINE inhibidores de la COX-2, así como con los inhibidores de la COX-1.

### **1.3.6.3 Renales**

La inhibición de las PGs causa una disminución de la función glomerular, liberación de renina y efectos sobre la hormona ADH, que pueden producir diferentes alteraciones a nivel renal<sup>138</sup>. Los efectos indeseables de los AINE sobre el riñón pueden ser la glomérulonefritis (GMN), que la puede producir por ejemplo, el ácido acetilsalicílico y la nefritis intersticial aguda, que la pueden producir la indometacina, la fenilbutazona, el naproxeno, el tolmetín, el fenoprofeno o el ibuprofeno. La nefropatía analgésica se ha descrito típicamente como un cuadro túbulointersticial con afectación predominantemente de la médula renal, asociada a la ingesta crónica de fármacos analgésicos y/o antiinflamatorios no esteroideos, utilizados generalmente en combinación<sup>183</sup>. Los inhibidores específicos de la COX-2 parecen comportarse de manera similar al resto de los AINE y pueden producir un descenso del filtrado glomerular, retención de sodio, edema, insuficiencia cardíaca, hipertensión e insuficiencia renal aguda (IRA)<sup>184</sup>. La mayoría de

estas lesiones son reversibles si se diagnostican a tiempo y se suspende el tratamiento<sup>138</sup>.

#### **1.3.6.4 Hepáticos**

Se ha visto un aumento de toxicidad hepática, debido tal vez al uso sin prescripción médica del paracetamol. En Reino Unido y en Estados Unidos se estima que éste representa el 50% del total de intoxicaciones por medicamentos. La mayoría de AINE tiene capacidad de alterar la función hepática, pero ésta va a depender del potencial hepatotóxico de cada AINE; por ejemplo, el ibufenac, el fenclofenac y el benoxaprofeno fueron retirados del mercado por toxicidad hepática grave. Los datos procedentes de series de casos y de sistemas de notificación espontánea de reacciones adversas sugieren que sulindac, diclofenac y fenilbutazona son potencialmente más hepatotóxicos que el resto de AINE<sup>185, 186</sup>. También la nabumetona y la nimesulida, que son inhibidores relativamente selectivos de la COX-2, se han relacionado con alteraciones hepáticas graves<sup>187</sup>. Un estudio de cohorte que se realizó en Italia, mostró un bajo riesgo pero significativo de hepatotoxicidad grave en pacientes expuestos a la nimesulida y no a otros AINE (RR: 2,2, IC95% 1,3-3,9)<sup>188</sup>. La nimesulida ha sido retirada del mercado español en el 2002. Uno de los analgésicos que parece no provocar hepatotoxicidad es la dipirona<sup>138</sup>.

#### **1.3.6.5 Respiratorios y cutáneos**

Los AINE pueden producir síntomas respiratorios y cutáneos como consecuencia de reacciones de hipersensibilidad. Así, se ha descrito broncoconstricción<sup>189</sup> especialmente en pacientes con antecedentes de rinitis, poliposis nasal y asma bronquial, más frecuente con AAS<sup>138</sup>. También se han descrito diversos tipos de cuadros cutáneos, de gravedad muy variables, desde urticaria ligera hasta necrólisis epidérmica tóxica<sup>190</sup>. En el apartado 1.4.2 se ampliará mejor este punto.

#### **1.3.6.6 Sistema nervioso central**

A nivel del SNC, los AINE producen también efectos indeseables. Con el ibuprofeno se ha observado disfunción cognitiva, irritabilidad y pérdida de

memoria<sup>138</sup>. Hasta un 10% de los enfermos tratados con AINE presentan en algún momento cefaleas, depresión, somnolencia, tinnitus o mareos (la indometacina es uno de los analgésicos que produce con más frecuencia este síntoma).

#### **1.3.6.7 Hematológicos**

Otro efecto adverso infrecuente pero grave relacionado con algunos AINE es la capacidad de inducir agranulocitosis (indometacina y dipirona) y anemia aplásica (indometacina, diclofenac y butazonas)<sup>191</sup>. Algunos AINE pueden causar disminución de la agregación plaquetaria. Solo el AAS inhibe en forma irreversible a la ciclooxigenasa, por lo que la prolongación de tiempo de sangría es considerable y dosis dependiente; los otros AINE tienen efecto reversible.

Este efecto puede ser beneficioso en el postoperatorio, sobre todo en los que pueden inducir tromboembolismo e isquemia miocárdica, con concentraciones aumentada de TXA2. El efecto sobre el sangrado intraoperatorio es controvertido, a altas dosis interfiere con la síntesis de protrombina<sup>138</sup>.

#### **1.3.6.8 Otros efectos**

El AAS se ha relacionado en niños con una insuficiencia hepática grave, que se acompaña de encefalopatía y puede ser mortal (Síndrome de Reye). En la mayoría de estos estudios se encontró una fuerte asociación y más del 95% de los casos habían estado expuestos a los salicilatos<sup>138</sup>.

Es relevante señalar que, en los últimos 10 años en España, han sido retirados 12 productos, principalmente antiulcerosos y AINE utilizados como analgésicos y antirreumáticos<sup>79</sup>.

Según reflejan todos los estudios y la experiencia clínica, los productos terapéuticos que generan más acontecimientos adversos prevenibles son los AINE, los anticoagulantes (indicados en enfermedades tromboembólicas y en ciertos procesos cardiacos) y los psicofármacos, que se utilizan para trastornos mentales graves como la esquizofrenia<sup>79</sup>.

En resumen, los analgésicos, los antipiréticos y los AINE producen múltiples efectos secundarios, por lo que su prescripción debe realizarse haciendo un balance de su riesgo/beneficio, a fin de reducir al máximo la incidencia de efectos indeseables. La tabla 6 muestra factores y grupos de sujetos de riesgo de presentar efectos indeseables con los AINE

Tabla 6. Factores y grupos de riesgo en el empleo de los AINE

Edad > 60 años	Asma
Sexo femenino	Hipertensión arterial
Historia ulcerosa	Tabaquismo
Diabetes Mellitus	Hábito etílico
Insuficiencia hepática	Asociación de + de 1 AINE
Insuficiencia renal	Grupo sanguíneo O
Insuficiencia cardíaca	Hiperpotasemia
Mieloma múltiple	Uso de inhibidores de ECA
Lupus	Uso de esteroides
Consumo de anticoagulantes	Infección por helicobacter

Fuente: Pallares J.<sup>192</sup>

## 1.4 Reacciones de hipersensibilidad a AINE

### 1.4.1 Mecanismos patogénicos

Los mecanismos fisiopatológicos de las reacciones de hipersensibilidad a los analgésicos, a los antipiréticos y a los AINE pueden ser de tipo inmunológico y no inmunológico, aunque la mayoría de estas reacciones se deben a una hipersensibilidad no alérgica (no específica) ligada a una “intolerancia” farmacológica.

La nueva nomenclatura de Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), 2001, define la hipersensibilidad como los síntomas o los signos

objetivamente reproducibles, provocados por la exposición a un estímulo preciso, a una dosis tolerada por los sujetos normales. Se habla de hipersensibilidad no alérgica cuando los mecanismos inmunológicos no han podido ser demostrados<sup>24</sup>.

A pesar de que estos mecanismos han sido muy estudiados, todavía existen muchos interrogantes al respecto; sin embargo, a continuación señalaremos algunas hipótesis relacionadas con ambos mecanismos de hipersensibilidad (alérgica y no alérgica).

#### **1.4.1.1 Reacciones de hipersensibilidad no alérgica**

##### 1.4.1.1.1 Reactividad cruzada

Se ha demostrado que el AAS y los AINE más antiguos presentan una reactividad cruzada del 100% en los pacientes con asma inducida por el AAS<sup>193</sup>, y en una tercera parte de los pacientes con urticaria crónica<sup>194</sup>. Estos fármacos comparten efectos farmacológicos, como es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Este hecho explicaría la teoría de la reactividad cruzada entre AAS y los otros AINE.

Los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad no alérgica con frecuencia presentan episodios con varios AINE de composición química diferente. Esto lo confirman varios estudios, donde se afirma que la mayoría de las reacciones adversas a los analgésicos, antipiréticos y a los AINE se deben a un mecanismo de intolerancia farmacológica. Estos estudios han mostrado tasas muy elevadas de reactividad cruzada, no solamente entre los AINE, fuertemente inhibidores de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) (25-100%), sino también en el 2 a 50% de los pacientes, con los AINE débilmente inhibidores de la COX-1 (paracetamol, coxibs), después de exposición a fuertes dosis de esos medicamentos<sup>195</sup>.

La capacidad de inhibición de los AINE sobre la COX-1 y la dosis del medicamento administrado, son aspectos a tomar en cuenta en las reacciones de intolerancia farmacológica de los AINE, como lo demuestra el hecho de que

la mayoría de pacientes intolerantes al paracetamol lo son también a los AINE clásicos<sup>196, 197</sup>.

AINE con reactividad cruzada con AAS:

Ibuprofeno	Naproxeno	Etololaco	Fluriprofeno
Indometacina	Fenoprofeno	Oxaproxin	Piroxicam
Sulinadac	Meclofenamate	Diclofenac Sódico	Nabumatone
Tolmentin	Naproxeno sódico	Ketoprofeno	Mefenámico ácido
Ketorolaco			

AINE con baja incidencia de reactividad cruzada con AAS:

- Paracetamol (1.500mg o más)
- Acido disalicílico (2.000mg o más)

Fuente: Porto Arceo<sup>198</sup>

#### 1.4.1.1.2 Inhibición de la ciclooxigenasa

Según diversos autores<sup>199, 200</sup>, la inhibición de la COX-1 produce indirectamente un aumento de la producción de los leucotrienos B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub> y D<sub>4</sub>, por los basófilos, los mastocitos y los eosinófilos y una histaminoliberación no específica. Otros hallazgos encontrados son las tasas elevadas de LTs, en estado basal, en el suero y en la orina de pacientes que presentan asma o urticaria crónica asociada a una intolerancia a los AINE<sup>201, 202</sup>. Tasas elevadas de leucotrienos se han encontrado también en la secreción de la mucosa respiratoria de pacientes afectados de asma y/o rinitis asociada a una intolerancia a los AINE<sup>203, 204</sup>. Así mismo, después de test de provocación con los AINE, esas tasas, ya significativamente superiores que en los sujetos controles, aumentaron de forma importante.

Basados en estas observaciones, algunos autores señalan una mejoría de los síntomas en los pacientes tratados con antileucotrienos<sup>205, 206</sup>. Los AINE

estimulan igualmente la producción de ciertas citoquinas proinflamatorias e histaminoliberadoras, como la interleukina (IL-1), la IL-5 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>207, 208</sup>.

#### 1.4.1.1.3 Disminución de la producción de prostaglandinas E2 (PGE2)

Una de las teorías, que explican el mecanismo de la HS no alérgica de los AINE, se refiere a un bloqueo en la producción de las prostaglandina (PGs), sobre todo la PGE2, tras la una inhibición de la COX-1. La PGE2 ejerce efectos inhibidores sobre la 5-lipo-oxigenasa (5LO), una enzima responsable de la producción de los leucotrienos (LTs) histaminoliberadores, vasodilatadores, constrictores del músculo liso y proinflamatorios.

#### 1.4.1.1.4 Infección viral

Otro mecanismo, que intenta explicar la intolerancia en sujetos previamente tolerantes a los AINE, es la presencia de una infección por virus, en cuyo caso, la cura de esta infección en ciertos pacientes conllevaría a la tolerancia de los AINE<sup>50</sup>.

Una reacción mediada por linfocitos T contra autoantígenos o virus llevaría a inflamación persistente con acentuada eosinofilia, disrupción epitelial, producción de citoquinas y aumento de la expresión de las moléculas de adhesión<sup>209</sup>.

#### 1.4.1.1.5 Predisposición genética

Con frecuencia se han encontrado aumentados los alelos (C<sub>444</sub>) de la LTC<sub>4</sub> sintetasa en pacientes afectados con urticaria crónica idiopática y/o asma asociada a una intolerancia a la aspirina (AAS), por lo que un factor genético parece intervenir también<sup>210, 211</sup>.

#### 1.4.1.1.6 Otras hipótesis:

- Mayor susceptibilidad de los tejidos a los leucotrienos, en pacientes sensibles a la AAS. Así lo señala Arm<sup>212</sup>, quien ha demostrado en su estudio mayor reactividad bronquial al LTE<sub>4</sub> en los sensibles a AAS que en los tolerantes y no así frente a la histamina.



- Activación inespecífica de basófilos y mastocitos<sup>111</sup>.
- Anomalías en el metabolismo de las plaquetas<sup>213</sup>. En pacientes con asma inducida por el AAS, la provocación con aspirina puede producir la activación de las plaquetas de sangre periférica, al mismo tiempo que se produce la respuesta asmática<sup>214</sup>. Sin embargo, el factor activador plaquetario endógeno (PAF) no se ha encontrado de forma constante, de manera que la participación de las plaquetas en estas reacciones es dudosa<sup>215</sup>.
- Regulación inadecuada de la COX-2, por hallazgos que demuestran una disminución de la expresión del ARNm de COX-2 en los pólipos nasales de pacientes con asma por intolerancia al AAS. Existiría por lo tanto una deficiencia crónica de PGE2 con el consiguiente aumento de leucotrienos<sup>216</sup>. Esta hipótesis ha sido refrendada a su vez por Kowalski y cols.<sup>217</sup>, quienes han comprobado que los cultivos de células nasales epiteliales de los pacientes intolerantes a los AINE producen menor cantidad de PGE2 que las células de los pacientes tolerantes.

#### **1.4.1.2 Reacciones de hipersensibilidad alérgica**

La mayoría de los estudios coinciden en que las reacciones de hipersensibilidad alérgica (específica) son relativamente poco frecuentes.

Las reacciones alérgicas son agrupadas en función de su mecanismo inmunológico (clasificación de Gell y Coombs modificada)<sup>218, 219</sup>. Pueden ser:

##### **1.4.1.2.1 Reacciones tipo I o Hipersensibilidad Inmediata (HSI)**

Esta es la forma más común, resulta de la interacción entre el medicamento y las IgE específicas presentes en la superficie de los mastocitos y basófilos, dando lugar a la liberación de mediadores químicos endógenos: histamina, prostaglandinas, leucotrienos, etc.

Casos raros de reacción inmediata o acelerada (anafilaxia, urticaria y/o angioedema, rinitis y/o asma) específica de un AINE o de una familia de AINE, asociada a tolerancia a los otros analgésicos, antipiréticos y AINE han sido señalados, tanto en niños como en adultos: para el AAS<sup>220, 221</sup>, los

antranílicos<sup>222</sup>, los ácidos carboxílicos<sup>223, 224, 225</sup>, los fenamatos<sup>226, 227</sup>, los pirazoles<sup>228</sup>, el paracetamol<sup>229, 230, 231, 232</sup>, y los coxibs<sup>233, 234</sup>. La tolerancia de otros analgésicos, antipiréticos y AINE y, en ciertos casos, la positividad de test cutáneos (TC) a lectura inmediata a los derivados de la aspirina<sup>235</sup>, a los ácidos carboxílicos<sup>223</sup>, a los antranílicos<sup>222</sup>, a los fenamatos<sup>227</sup>, a los pirazoles<sup>228</sup> y al paracetamol<sup>229, 230</sup> sugieren fuertemente que estas reacciones resultan de una hipersensibilidad (HSI) inmediata a los AINE.

Las reacciones selectivas al paracetamol se podrían explicar en algún caso por una intolerancia farmacológica, resultante de mecanismos distintos de los que son implicados en la intolerancia a los AINE. En efecto, el paracetamol es un inhibidor débil de la COX-1, y ciertos estudios recientes señalan que podrían ejercer sus efectos analgésico y antipirético por su acción inhibitoria sobre una variante de la COX-1, la COX-3. La actividad de esta enzima parece que es inhibida muy lentamente por fuertes dosis de paracetamol. Sin embargo, otras proteínas, cuya síntesis es codificada por los genes de la COX-3, son producidas en poca cantidad y parecen desprovistas de toda actividad de tipo ciclooxigenasa. Parece entonces poco probable, que las reacciones de tipo alérgico al paracetamol resulten de la actividad inhibitoria de ese medicamento sobre la COX-3<sup>236</sup>.

#### 1.4.1.2.2 Reacciones tipo II

Los anticuerpos circulantes reaccionan con el hapteno (antígeno incompleto), el cual se encuentra unido a la membrana de una célula, generalmente un hematíe, un leucocito, o una plaqueta. Se produce la activación del sistema de complemento y la lisis celular.

#### 1.4.1.2.3 Reacciones tipo III

Son reacciones menos frecuentes, que se deben a la formación de complejos antígeno-anticuerpo. Una inmunoglobulina IgG se une al hapteno, formándose complejos Ag-Ac, que se depositan sobre las membranas basales del riñón y del endotelio vascular, con activación del complemento y producción de una lesión del endotelio vascular.

#### 1.4.1.2.4 Reacciones tipo IV o Hipersensibilidad Retardada (HSR)

Los medicamentos o sus metabolitos pueden activar directamente la proliferación de linfocitos T, produciendo erupciones maculopapulosas, eczemas de contacto, fotosensibilización, etc.<sup>237</sup>.

En ocasiones, esta clasificación es excesivamente estricta, ya que la reacción adversa puede implicar a la vez varios mecanismos, como es el caso por ejemplo de la alergia a la penicilina<sup>238</sup>. Así también, se pueden asociar otros mecanismos farmacológicos (tóxicos) que dependerán del medicamento y del paciente.

### 1.4.2 Aspectos clínicos

Los síntomas de las reacciones adversas a los analgésicos, antipiréticos y AINE son variados. Para describir mejor los aspectos clínicos de estas reacciones nos basaremos en la clasificación que ha realizado Stevenson<sup>239</sup>, quién ha identificado cinco tipos de reacciones a la aspirina y a los otros AINE: 1. Enfermedad respiratoria con sensibilidad a aspirina (ERSA), 2. Enfermedad urticarial por aspirina, 3. Reacciones alérgicas a AINE y 4 y 5, Meningitis aséptica y Neumonitis por hipersensibilidad. Discutiremos por separado cada una de estas reacciones.

#### 1.4.2.1 La enfermedad respiratoria con sensibilidad a aspirina (ERSA)

La ERSA se caracteriza por: congestión nasal constante, poliposis nasal, anosmia, sinusitis purulenta de repetición, asma de gravedad variable: leve, moderada o grave. La enfermedad no es causada por la aspirina, aunque se reagudiza con ella. Lumry y col.<sup>240</sup> describieron una ERSA pura del tracto respiratorio superior, sin asma asociada.

Anteriormente, todos estos trastornos eran englobados como “idiosincrasia o intolerancia a AINE”. Pocos años después de la comercialización del AAS, Hirschberg<sup>241</sup>, observó una urticaria y angioedema asociados con obstrucción nasal tras una toma de AAS. A partir de aquí comienzan a publicarse otros estudios que describen reacciones adversas por la administración del AAS. En 1919, Robert A. Cooke<sup>242</sup> describe la aparición de “violentos ataques de asma”

secundarios a la ingestión de AAS. Van der Veer señala un año más tarde la primera muerte por AAS<sup>243</sup>. Después de las publicaciones de Samter, Settipane, Slavin y Szczeklik<sup>244, 245, 246, 247</sup> estos síntomas de intolerancia son extendidos a otros AINE.

*Asma:* Dentro de las reacciones de tipo respiratorio, el asma inducido por el AAS, es caracterizado por algunos autores como un síndrome diferente<sup>248</sup>. Su prevalencia real no se conoce<sup>249</sup>, pudiendo variar según los autores; sin embargo, en un estudio epidemiológico realizado por Hedman y col.<sup>250</sup> en Finlandia se encontró un 5,7% de intolerancia a los AINE y un 1,2% de asma inducido por el AAS. Otro estudio realizado por Sampson<sup>251</sup>, basado en la historia clínica, demostró una incidencia de 3-5% de intolerantes a AINE en pacientes asmáticos adultos. Esta incidencia se incrementaba a un 19% en una serie de adultos asmáticos después de realizar provocación oral con AAS. Incluso en población asmática, sin sospecha de AIA (asma inducida por aspirina), un 9% de ellos resultó con provocación oral positivo al AAS, aumentando hasta un 34% en aquellos con rinosinusitis asociada.

Con respecto a la prevalencia en relación con el sexo, la relación es de 3:2, siendo más frecuente en la mujer. Las hormonas sexuales podrían modular esta susceptibilidad, actuando sobre la respuesta inmune y los mecanismos de reparación<sup>252</sup>.

Así mismo, se ha determinado la historia natural por las características de aparición de los síntomas. En primer lugar suele aparecer una rinitis, generalmente en la tercera década de la vida y después de pasar una enfermedad viral. Meses más tarde aparece la congestión nasal crónica, con anosmia y rinorrea. A menudo se observan pólipos nasales y, dos años después del comienzo de la rinitis, aparecen los síntomas de asma bronquial. La intolerancia a los AINE suele aparecer cuatro años más tarde. Una vez que aparece el asma, ésta cursa de forma tórpida y difícil de tratar, aunque se evite el consumo de AINE. Además, con escasas excepciones, una vez que se desarrolla la intolerancia a los AINE, persiste durante toda la vida<sup>248</sup>.

Otra observación, que se ha mostrado en este síndrome, es la presencia de eosinofilia en sangre periférica, mucosa nasal y bronquial. En este sentido, señalaremos un estudio reciente realizado por Makowska y cols.<sup>253</sup>, en 19 pacientes con historia de asma inducido por aspirina, quienes fueron sometidos a provocaciones bronquiales con aspirina-lisina (AL) controladas con placebo. El objetivo era determinar el número de progenitores de leucocitos y eosinófilos. En el estudio se demostró que, a las 20 horas posteriores a la provocación, hubo un aumento de progenitores de leucocitos y eosinófilos, por lo que concluyen que, la provocación bronquial con AL produce una reacción sistémica asociada con la movilización de progenitores de leucocitos y eosinófilos desde la médula ósea; por lo tanto, concluyen que los asmáticos sensibles a la aspirina tienen una enfermedad sistémica y no sólo asma.

*Rinitis*: éste es el primer síntoma que aparece en el asma inducida por aspirina. Según Szczeklik y cols.<sup>254</sup>, ésta se caracteriza por ser de evolución perenne, difícil de tratar y tiende hacia la pérdida de olfato hasta en un 55% de los casos. La incidencia de sinusitis asociada en pacientes con AIA, identificada mediante radiografía, puede ser de hasta 96,2%<sup>255</sup>. No existen estudios prospectivos sobre la incidencia real de la intolerancia a los AINE en la rinitis alérgica y no-alérgica, aunque en un trabajo poblacional realizado en Finlandia, la intolerancia a aspirina se asocia con mayor frecuencia a pacientes con rinitis alérgica que en rinitis intrínseca o no alérgica (2.6% versus 0.3%, RR=7.7 [95%CI:3.0-19.7],  $p<0.001$ )<sup>250</sup>.

La eosinofilia es señalada como un hallazgo importante en estos pacientes, incluso algunos autores han sugerido que la rinitis no alérgica con eosinofilia podría representar un estadio inicial o precoz de la intolerancia a analgésicos<sup>256</sup>. Existe además un subgrupo de pacientes intolerantes a aspirina que presentan síntomas exclusivamente limitados a la vía aérea superior. A pesar de que estos pacientes no tienen asma, las características clínicas de su patología nasal (rinosinusitis hipertrófica) son similares a las observadas en aquellos con AAS-triada (Asma bronquial, sensibilidad a Aspirina y

Rinosinusitis)<sup>240</sup>, lo que hace pensar que es parte de la evolución de la enfermedad.

*Poliposis naso sinusal* (PNS): éstas son excrecencias múltiples y bilaterales de la mucosa nasal que se originan en el seno etmoidal, el cornete medio y el seno maxilar. Su asociación a diferentes patologías ha motivado numerosos estudios, donde se evidencian ciertas sub-poblaciones más expuestas, como por ejemplo en los asmáticos y en los que presentan la tríada ASA.

La prevalencia de la población asmática que presenta una PNS es de 7 a 16,5%<sup>257</sup> y, a la inversa, los pacientes que presentan una PNS y son asmáticos es de 26,1% a 45% de casos<sup>258</sup>. La PNS predomina sobre todo en el adulto, sexo masculino y con mayor frecuencia hacia los 50 años<sup>259</sup>.

Diferentes mecanismos de interacción entre las vías áreas altas y bajas han sido propuestos para explicar la influencia de la PNS sobre la sintomatología pulmonar (agravando o desestabilizando el asma):

- Drenaje pasivo de las secreciones nasales durante el sueño<sup>260</sup>.
- Disminución de los niveles de estímulo vagal por infecciones de los senos paranasales<sup>261</sup>.
- Sequedad de las vías aéreas inferiores, en caso de respiración bucal exclusiva<sup>262</sup>.
- Producción de citoquinas proinflamatorias en vías aéreas superiores susceptible de agravar una hiperreactividad bronquial y producir broncoconstricción<sup>263, 264</sup>. Esta última hipótesis es señalada como la más coherente.

A nivel histológico, se han señalado diferentes hallazgos. Varga<sup>265</sup> encontró aumento de eosinófilos, mastocitos, células-T activadas y células IL-5 mRNA+ en las biopsias nasales realizadas a pacientes con rinitis e intolerancia a aspirina con respecto a un grupo de controles sanos. El grupo de Kowalski<sup>266</sup> ha estudiado también la posible implicación de la apoptosis celular retardada

en la patogénesis de los pólipos nasales, en un grupo de 16 pacientes intolerantes a los AINE, y en otros 36 pacientes tolerantes a aspirina. Los resultados de este trabajo indican que el número de eosinófilos era significativamente mayor en los pólipos del grupo de los intolerantes. Además, el número de células apoptóticas obtenidas era significativamente menor en estos mismos pacientes respecto al obtenido en los pólipos de pacientes atópicos y no-atópicos. Estos datos sugieren que la severidad y la persistencia de la poliposis nasal podrían estar relacionadas con una alteración de la apoptosis en los pacientes intolerantes a analgésicos.

La inflamación crónica eosinofílica de los pólipos podría explicarse por un aumento en la migración tisular de los eosinófilos, por una mayor supervivencia o por una menor apoptosis de estas células. Estos linfocitos activados producen diferentes citocinas IL-3, IL-5 y GM-CSF, capaces de inducir su propia diferenciación y activación de forma autocrina<sup>267</sup>. Tanto los fibroblastos como las células epiteliales de los pólipos nasales liberan citocinas como GM-CSF, IL-8, TNF- $\alpha$  y RANTES, directamente implicadas en la quimiotaxis, activación, diferenciación y supervivencia eosinofílica. Bachert y cols.<sup>268</sup> encontraron concentraciones altas de IL-5, eotaxina, proteína catiónica eosinofílica y albúmina en el sobrenadante de pólipos nasales respecto a la mucosa nasal normal, y sugieren que tanto el depósito de albúmina como de otras proteínas de la matriz extracelular podrían contribuir en la formación y desarrollo de los pólipos.

Basándose en las propiedades antiinflamatorias de la PGE<sub>2</sub>, se ha sugerido recientemente que una alteración intrínseca en la producción local de PGE<sub>2</sub>, podría contribuir a la mayor inflamación eosinofílica de los pacientes intolerantes a aspirina.

*Síndrome de Widal:* este síndrome representa la forma más agresiva de la PNS<sup>269</sup>. La prevalencia en una población afectada de PNS es de 13%<sup>258</sup>. La primera descripción histórica de la llamada 'ASA-Triada' se atribuye a Widal, Abrami y Lermoyez<sup>269</sup>, mientras que son Samter y Beers<sup>244</sup> quienes popularizan en 1968 la asociación característica entre asma bronquial,

poliposis nasosinusal y la sensibilidad a la aspirina<sup>270</sup>. Este síndrome aparece sobre todo en el adulto (40-50 años), el intervalo de aparición de los síntomas respiratorios y la intolerancia es variable (algunos meses o 25 años). La rinitis no alérgica a eosinófilos (NARES) corresponde a un estado pre-poliposo, y es considerado como una modalidad inicial de la enfermedad<sup>271, 272</sup>. El asma se caracteriza por una franca eosinofilia. No es de etiología alérgica, sin embargo se encuentra un 20 a 35% de antecedentes de atopia.

#### **1.4.2.2 Enfermedad urticarial por aspirina**

Se suele presentar en individuos con antecedentes de urticaria crónica idiopática. La aspirina no produce la enfermedad, sin embargo tras su ingesta o la de cualquiera de los AINE que inhiben la COX-1 se produce reagudizaciones graves de la urticaria que disminuyen y se normalizan al cabo de las 24-48 horas de suspender el AINE. En las biopsias cutáneas no aparecen lesiones de vasculitis. Cuanto más activa sea la urticaria más probable son las reagudizaciones tras la ingesta de los AINE.

Hay un grupo de pacientes que presentan respuesta de urticaria-angioedema tras la ingesta de varios AINE sin relación estructural entre sí, que sin embargo no presentan patología urticarial de base, apareciendo únicamente los síntomas cuando se expone a estos fármacos.

La proporción de pacientes con urticaria crónica que desarrollan exacerbación de sus síntomas cutáneos tras la ingesta de aspirina es variable, de un 20 a un 30%<sup>273, 274, 275</sup>. Se trata de un grupo de pacientes con urticaria crónica activa que presentan nuevos brotes de lesiones urticariales y/o angioedema entre 1 y 6 horas después de la ingesta de aspirina o cualquier otro analgésico capaz de inhibir la enzima ciclo-oxigenasa.

Estas reacciones son dosis dependientes, y el grado de actividad de la urticaria crónica de base es de gran importancia. Este porcentaje de pacientes con urticaria crónica, que experimentan exacerbación sintomática con analgésicos, contrasta con la baja tasa, alrededor del 1,5%, de reactividad cutánea de los pacientes con rinosinusitis y asma crónica de base<sup>276</sup>.



También se ha comprobado que los AINE pueden precipitar nuevas exacerbaciones en pacientes con urticaria idiopática, urticaria por presión y colinérgica<sup>277</sup>. Estos estudios confirman que un proceso inflamatorio sistémico de base, juega un rol importante en la aparición de la reacción adversa a estos fármacos.

Los síntomas pueden ocurrir a cualquier edad y los brotes pueden aparecer hasta 24 horas después de la toma de los AINE. Por otro lado, se ha demostrado también que, cuanto más activa sea la urticaria, hay mayores probabilidades de que aparezcan síntomas cutáneos tras la toma de AINE. En este sentido, Mathison y cols<sup>194</sup>, comprobaron, mediante provocación oral con AAS, la aparición de nuevos brotes urticariales en un 80% de los pacientes con urticaria crónica activa, descendiendo esta cifra hasta un 28% en los sujetos con urticaria crónica controlada o estable.

Desde el punto de vista terapéutico, se ha comprobado que la desensibilización con aspirina o la evitación de estos fármacos no son capaces de modificar la evolución de la urticaria/angioedema crónica<sup>278, 279</sup>.

Tabla 7. Diferencias entre urticaria de origen alérgico y no alérgico

Diferencias	ALERGIA	NO ALERGIA
Gravedad de la reacción	Frecuente	Rara
Intervalo toma del fármaco/	< de 1 hora	>1hora
Inicio de síntomas		
Urticaria crónica	No	Si
Atopia	Si	No
Reacción a fármacos de	No	Si
Estructura diferentes		
Test cutáneos	Positivos	Negativos
Test biológicos: RAST, etc.	Positivos	Negativos
Fármaco implicado	Contraindicado	Posible

Fuente: Saad N.<sup>280</sup>

### 1.4.2.3 Reacciones alérgicas a los AINE

Existe un grupo de pacientes, aproximadamente 1-2% de los que ingieren AINE, que presentan reacciones de hipersensibilidad inmediata. Las reacciones presentan un patrón clínico típico de una reacción tipo I, desde urticaria/angioedema hasta anafilaxia.

Cuando se trata de reacciones de HS alérgica, se han descrito pacientes, sin enfermedad respiratoria o cutánea de base, que están selectivamente sensibilizados a un determinado tipo de analgésico y que presentan buena tolerancia a otros AINE de estructura química diferente, independientemente de su capacidad de inhibición de la COX<sup>281</sup>.

*Urticaria.* Las características de la urticaria de mecanismo alérgico se señalan en la tabla 7.

*Anafilaxia:* Es importante señalar que, generalmente, las reacciones anafilácticas secundarias a la toma de los AINE ocurren a los pocos minutos, y se caracterizan por la afectación cutánea, gastrointestinal, respiratoria y/o cardiovascular (hipotensión) y son de severidad variable.

En general, las reacciones de HS alérgica a los AINE son menos frecuentes que las de hipersensibilidad no alérgica. En un estudio, se señala al AAS como productor de reacciones de anafilaxia en 27 pacientes de un grupo de 266 pacientes y en 7 pacientes por otros AINE (ibuprofeno, indometacina y naproxeno)<sup>116</sup>. El grupo de las pirazonas son causa relativamente frecuente de shock anafiláctico<sup>275</sup>.

Por otro lado, los AINE pueden provocar toxidermia de semiología y de gravedad muy variada. La HSI es excepcional, a menudo se trata de sobre todo de un mecanismo de hipersensibilidad retardada, cada una con una semiología y fisiopatología particular<sup>282</sup>. Los cuadros clínicos son los clásicos de las toxidermias:

*Vasculitis de hipersensibilidad:* Se asocia a una púrpura vascular que predomina en miembros inferiores, con artralgias, problemas digestivos y riesgo de afección visceral, sobre todo renal. En ocasiones puede haber urticaria o ampollas hemorrágicas<sup>282</sup>.

*Eritema pigmentado fijo (EPF) o Exantema fijo medicamentoso (EFM):* Son lesiones papulosas en placas ovaladas bien delimitadas, eritematosas. A menudo simétricas, diseminadas en tronco o sobre los miembros. Al suspender el medicamento implicado, dejan una pigmentación en el sitio afectado. Si el medicamento se reintroduce, las lesiones reaparecen en 1 o 4 días sobre el mismo sitio afectado.

*Exantema maculo-papuloso (EMP):* Son las más frecuentes manifestaciones de toxidermia, son lesiones polimorfas con elementos maculosos o papulosos, a veces asociados a placas eritematosas escarlatiniformes.

Reacciones de hipersensibilidad retardada (HSR), como por ejemplo, erupciones eczematiformes o maculopapulosas (EMP) a ibuprofeno y paracetamol, han sido reportadas en pacientes que toleran los otros analgésicos, antipiréticos y AINE. Esta tolerancia y, en ciertos casos la positividad de test cutáneos de lectura retardada (intradermorreacción y/o patch test) efectuados con los AINE implicados<sup>283, 284, 285, 286</sup>, sugieren fuertemente que las reacciones son debido a una HSR específica de los AINE.

*Síndrome de de hipersensibilidad medicamentosa* o DRESS (Syndrome for Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms): Es una toxidermia grave caracterizada por la aparición en la 2<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup> semana que siguen al tratamiento, de un exantema maculo-papuloso generalizado, localizado en la parte superior del cuerpo y/o un eritema que se puede acompañar de un edema de cara. Se asocia a una fiebre elevada, hiperleucocitosis con hiperlinfocitosis, mononucleosis y sobre todo hipereosinofilia. Puede observarse alteración visceral, nefritis, neumonitis, pericarditis, etc. La evolución suele ser lentamente favorable, condicionada por la afección hepática que puede ser letal.

*Síndrome de Stevens Johnson* (SSJ) y *Síndrome de Lyell* (SL): En el SSJ después de una fase prodrómica gripal, se observan lesiones maculopapulosas o pseudo-urticarianas asociadas a lesiones en placas, posteriormente lesiones ampollosas con afección de las mucosas, asociada a eritema y erosiones dolorosas. Se puede presentar alteración del estado general, fiebre, artralgias y una afección pulmonar. En el SSJ, el desprendimiento de la epidermis, si existe, afecta a menos del 10% de la superficie corporal. En el SL el desprendimiento cutáneo afecta más del 30% de superficie corporal y se encuentra una mortalidad del 30% de casos.

*Fotoalergias*: Dentro de las reacciones de fotosensibilización, las fotoalergias son de incidencia más baja, esencialmente asociadas a dos grupos químicos: oxicams y los arilpropiónicos. Existe una fotoalergia cruzada de los oxicams con el tiomersal, debido al ácido tiosalicílico contenido en su estructura. El gel

de ketoprofeno es el primer fotoalergeno de contacto; el ketoprofeno por vía oral no es tan sensibilizante como por vía tópica<sup>282</sup>.

En resumen, las reacciones de HS alérgica a los AINE comparten tres características.

- Reaccionan de forma característica a un solo analgésico y generalmente no presentan reacciones cruzadas con otros AINE.
- Ocurren tras sensibilización previa (dos o más exposiciones) con el mismo analgésico.
- En su mayoría, los pacientes con anafilaxia secundaria a analgésico generalmente no presentan poliposis nasal, ni asma o urticaria/angioedema como enfermedad de base<sup>278</sup>.

#### **1.4.2.4 Meningitis aséptica y Neumonitis por hipersensibilidad**

Estas reacciones son raras y están publicadas como casos clínicos, nunca se han asociado con el AAS o el paracetamol, y suelen darse en pacientes con tratamientos prolongados (artritis reumatoides).

Resumimos las diferencias entre HS alérgica e HS no alérgica en la tabla 8.

Tabla 8. Diferencia entre HS alérgica e HS no alérgica

Hipersensibilidad alérgica a los AINE	Hipersensibilidad no alérgica a los AINE
Reacciones selectivas provocadas por un único grupo de AINE, con buena tolerancia al resto.	Las reacciones aparecen por AINE de familias estructuralmente diferentes.
Probable mecanismo inmunológico IgE mediado	Probable mecanismo farmacológico: inhibición de la COX.
La mayoría por Pirazolonas, aunque también puede ocurrir con otros AINE (Diclofenaco e Ibuprofeno)	AAS, Ibuprofeno, etc.
Pueden existir test cutáneos positivos	Test cutáneos negativos o no útiles
Clínica: urticaria/angioedema y anafilaxia, que pueden ser indistinguibles de los intolerantes	Clínica respiratoria: la mayoría son pacientes con el síndrome ASA-Triada (asma intrínseca, rinitis con/sin poliposis e intolerancia a AINE, que se manifiesta como broncoespasmo y/o clínica nasconjuntival).  Un 10-20% de adultos asmáticos son intolerantes al ácido acetilsalicílico, aumentando la incidencia a 30-40% si también tienen rinosinusitis y/o poliposis.  Cutánea: urticaria-angioedema, en pacientes con urticaria de base (20-30% de éstas se reactivan por AINE).  Mixta (Síntomas cutáneos y respiratorios de forma concomitante).  Puede ser similar a una reacción anafiláctica (mediadas por IgE).

Fuente: Argüelles M.<sup>287</sup>

#### **1.4.2.5 Reacciones mixtas**

Las reacciones llamadas de tipo mixto, es decir que incluyen tanto afectación cutánea como respiratoria de cualquier tipo en un mismo episodio, son poco frecuentes, estimándose su prevalencia en cerca de un 2% en pacientes con asma<sup>275</sup>. Se diferencian de las reacciones anafilácticas en que sólo se produce afectación de los sistemas cutáneo y respiratorio, sin repercusión cardiovascular o compromiso sistémico.

#### **1.4.2.6 Otras reacciones**

Blanco y cols.<sup>288</sup> han descrito otro síndrome que asocia la aparición de reacciones sistémicas severas tras la ingesta de alimentos a base de harina contaminados por ácaros en pacientes intolerantes a analgésicos.

Se han encontrado otras asociaciones, e incluso el grupo de Sánchez-Borges<sup>289</sup> ha descrito recientemente una nueva forma de ASA-triada, compuesta por intolerancia a aspirina, rinitis alérgica y reacciones sistémicas severas tras la ingesta de aeroalergenos.

#### **1.4.3 Diagnóstico**

El diagnóstico de la hipersensibilidad medicamentosa ha sido por largo tiempo empírico. Recientemente el grupo internacional ENDA (European Network for Drug Allergy) ha definido procedimientos operativos estándar para establecer un algoritmo utilizado en toda Europa<sup>290, 291, 292</sup>.

No siempre es evidente ni fácil realizar el diagnóstico de una hipersensibilidad medicamentosa, debido a la amplia variedad de síntomas que en muchos casos semejan una reacción de alergia. Sin embargo, el diagnóstico se basa, sobre todo, en la historia clínica, los test cutáneos y las pruebas de provocación oral.

##### **1.4.3.1 Historia clínica**

A través de la historia clínica, mediante una anamnesis detallada, se puede sospechar de una HS no alérgica (intolerancia) a los AINE. Durante el interrogatorio, por la relación temporal entre los síntomas respiratorios y

cutáneos y la administración de la droga, así como la recurrencia de los síntomas después de exposiciones repetidas con la misma droga o a inhibidores de la COX de composición química diferente<sup>111</sup>.

La sospecha diagnóstica de la HS alérgica se establece también por la clínica<sup>16</sup>. Tomando en cuenta las características de la reacción, el intervalo de aparición desde la ingesta, así como el hecho de que se presenta con un fármaco concreto, con tolerancia de otros grupos farmacológicos distintos de AINE.

El valor predictivo de la historia clínica, lejos de ser perfecto, es netamente mejor para las formas respiratorias que para las formas estrictamente cutáneas<sup>293, 294</sup>.

#### **1.4.3.2 Test Cutáneos**

El prick test y/o el test intradérmico, son particularmente importantes para los haptenos reactivos a fin de poner en evidencia el mecanismo IgE dependiente. Se realizan a concentraciones crecientes y variables según los medicamentos, y son utilizados sobre todo para diagnosticar hipersensibilidad alérgica a fármacos que inducen anticuerpos de la clase IgE, especialmente las pirazolonas, aunque su rentabilidad diagnóstica es escasa.

Deben ser realizados 4 a 6 semanas después de la reacción y en medio hospitalario, ya que pueden producirse reacciones de tipo anafilaxia, con la sustancia implicada, sustancias que pertenezcan a la misma familia y familias próximas, con el fin de detectar una eventual reacción cruzada<sup>41, 92, 245</sup>.

Los test cutáneos (TC) de lectura inmediata (Prick test, IDR) o de lectura retardada (patch-test, IDR con lectura tardía) son habitualmente negativos, salvo en raros casos donde podemos ver un prick test o una IDR en lectura inmediata positiva en reacciones IgE dependientes, o un patch test o una IDR en lectura tardía positivos en reacciones no IgE dependientes<sup>83, 222, 227, 228, 232</sup>. En todos los casos, el valor diagnóstico de los TC de lectura inmediata a los AINE es desconocido o bajo, incluso en los casos donde se sospecha



fuertemente que la reacción es de tipo de HSI. El diagnóstico casi siempre se realiza después de una PPO positiva<sup>34, 83, 221, 224</sup>.

### **1.4.3.3 Pruebas biológicas**

#### **1.4.3.3.1 RAST (Inmunoglobulinas E específicas)**

Los test biológicos orientan hacia un mecanismo IgE dependiente de la reacción. La determinación de IgE específica tiene poco interés, en razón de su baja sensibilidad.

La determinación de IgE específica ha sido realizada en algunos pacientes que han referido reacciones de HSI a la AAS<sup>220, 295</sup>. Sin embargo, la poca cantidad de pacientes y la falta de grupo control en los estudios realizados no han permitido determinar la sensibilidad y especificidad de este test.

#### **1.4.3.3.2 Test de histaminoliberación, test de liberación de los leucotrienos y test de activación de basófilos**

Otros métodos se han utilizado para determinar el tipo de mecanismo involucrado en las reacciones adversas a fármacos: El test de histaminoliberación (THL), el test de liberación de los leucotrienos (CAST: celular allergen stimulation test, el test de activación de basófilos (TAB) por citometría de flujo.

El interés, al menos teórico, de realizar estos test, en pacientes con HSI a los AINE, resulta del hecho de que la activación celular inducida por el antígeno puede resultar de un mecanismo IgE dependiente.

La sensibilidad y la especificidad de los THL y del CAST a las pirazolonas son respectivamente de 42,3% y 100% según el equipo de Gamboa<sup>228</sup> y de 52 y 90% según Sanz y cols.<sup>296</sup>.

Así también, Negro y cols<sup>297</sup> reportan una sensibilidad de 92,85% y una especificidad de 94,39% (THL). La sensibilidad y especificidad de esos mismos test son de 53 y 35% (THL), y de 21 y 88% (CAST) para la AAS, y de 33 y 44% (THL) y de 33 y 100% (CAST) para el paracetamol.

En los estudios de Sanz y cols.<sup>296</sup>, la sensibilidad y especificidad del CAST y del TAB son extremadamente variables de un AINE a otro según los test realizados, sin correlación entre los resultados del CAST y del TAB.

Tomando en cuenta los resultados del CAST y del TAB para varios AINE de familias diferentes, la sensibilidad y especificidad son respectivamente de 73,3 y 71,4%.

En general, los test de histaminoliberación en sangre se correlacionan bien con los test cutáneos y las IgE específicas para las alergias a los curares, pero no son suficientemente sensibles para otros medicamentos.

El test de degranulación de los basófilos es poco fiable, debido al bajo número de basófilos en sangre<sup>298</sup>.

#### 1.4.3.3.3 N-Metilhistamina

Delante de una reacción clínica aguda se puede realizar una determinación de histamina, tripsina y determinación urinaria de metilhistamina, que pone en evidencia el rol de basófilos y mastocitos independientemente de la causa de degranulación<sup>298</sup>.

En las reacciones inmediatas producidas por medicamentos, la triptasa y la N-MH (N-Metil Histamina) son marcadores útiles, especialmente en anafilaxia, aunque la N-MH resulta complicada a la hora de recoger las muestras de los pacientes<sup>299</sup>.

#### 1.4.3.3.4 Determinación de citoquinas

Son producidas, in vitro, por los linfocitos activados por el medicamento implicado. Una fuerte producción de IFN- $\gamma$  se evidenció en 75% de pacientes con reacciones de HSR a los  $\beta$ -Lactámicos, pero también en 36,4% del grupo control y en el 100% de pacientes con HSI verificado por pruebas (Pruebas cutáneas y provocación oral)<sup>300</sup>.

Tomando en cuenta las limitaciones de los TC y los test biológicos descritos, el diagnóstico de una hipersensibilidad alérgica o no alérgica a los AINE se basa

esencialmente sobre la historia clínica cuando los síntomas son bien definidos y las pruebas de provocación oral, si la clínica se presenta dudosa<sup>34, 83, 221</sup>.

#### **1.4.3.4 Prueba de provocación oral (PPO)**

Las PPO son consideradas como el patrón de oro para el diagnóstico objetivo de la intolerancia a los AINE. Tienen como propósito mostrar que los síntomas observados están en relación con la toma del medicamento. Consiste en administrar al paciente dosis progresivamente crecientes de los AINE implicados, hasta llegar a la dosis en que el paciente refiere alguna reacción, o a la dosis tolerada adecuada, de acuerdo a la edad y peso del paciente<sup>301, 302</sup>.

Indicaciones:

1. Establecer un firme diagnóstico en historia sugestiva de HS con resultados no concluyentes o negativos de test alérgicos.
2. Excluir HS en una historia no sugestiva de alergia a medicamentos o en pacientes con sintomatología inespecífica.
3. Exclusión de reactividad cruzada con fármacos relacionados con el que se es alérgico.
4. Proveer el fármaco seguro en caso de probada HS.

Ciertas condiciones son necesarias para realizarla:

1. Debe realizarse en medio hospitalario.
2. Debe firmarse previamente el consentimiento informado.
3. Se realizan con personal experto y con el material y medicación necesarios para el tratamiento de emergencia en caso de reacción severa.
4. Debe ser realizada a cierta distancia del episodio agudo.
5. Aunque la prueba de provocación oral doble ciego controlada con placebo, se considera el “gold estándar” en la alergia a fármacos, a menudo, en la práctica clínica diaria, se realiza la provocación por el

método simple ciego, de forma que el paciente desconozca el fármaco que se le está administrando, siendo éste conocido por el médico.

6. El intervalo entre dosis varía según los autores: Szczeklik<sup>303</sup> realiza la provocación en un día, otros autores efectúan los incrementos de dosis en los días sucesivos y según Stevenson<sup>304</sup>, el intervalo entre dosis debe ser de 72 horas, dado que existe un periodo refractario de 48 horas.
7. Tras la provocación oral, si se somete al paciente, en dicho periodo a una nueva dosis se puede obtener una falsa tolerancia al fármaco.
8. El paciente no debe tener ninguna patología aguda que contraindique su realización.
9. Está contraindicada en caso de shock anafiláctico, insuficiencia cardiaca, hepática, renal u otra patología severa.
10. Si la prueba es positiva, se debe administrar tratamiento, y cuando el cuadro clínico lo requiera, observación durante 48 horas siguiente a la provocación.

Los protocolos utilizados en el presente trabajo son detallados en el apartado 3.2.3.

En algunos pacientes que presentan asma o rinitis asociada o agravada por la AAS y los AINE, ciertos autores realizan pruebas de provocación por vía inhalada o nasal con acetilsalicilato de lisina, a veces asociada a PPO<sup>305, 306</sup>, con discordancia en los resultados<sup>307</sup>.

Sólo un diagnóstico formal de hipersensibilidad alérgica o no alérgica a los analgésicos, antipiréticos y AINE permitirá llevar a cabo medidas adecuadas de prevención y tratamiento.

#### **1.4.4 Tratamiento de una hipersensibilidad a medicamento**

El tratamiento preventivo de los pacientes que presentan una reacción de hipersensibilidad alérgica y no alérgica a los AINE consiste en evitar los fármacos que han desencadenado la reacción y la utilización de AINE alternativos que sean bien tolerados previa confirmación por PPO.

Tomando en cuenta el aumento de leucotrienos encontrado en estas reacciones, el uso de antagonistas de leucotrienos se ha probado en pacientes intolerantes, con cierto éxito<sup>205, 206</sup>, pero para otro grupo de autores los resultados no han sido tan favorables<sup>308, 309</sup>.

Inducción de tolerancia: Consiste en la reintroducción progresiva del medicamento responsable de una hipersensibilidad, con el fin de inducir la tolerancia a ese medicamento. Los mecanismos de esta inducción son todavía desconocidos, sin embargo ésta es efectiva y puede ser realizada en la mayoría de pacientes. Los protocolos varían según los autores y no está exenta de peligro, por lo que para su realización se requiere mucha precaución<sup>310, 311</sup>.

# **OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

## 2 OBJETIVOS E HIPÓTESIS

### 2.1. Objetivos

El propósito de este trabajo se puede resumir en los siguientes objetivos:

General:

Determinar las reacciones de hipersensibilidad inmunológica y no inmunológica de las reacciones adversas a los AINE.

Específicos:

1. Identificar los AINE implicados con más frecuencia en las RA.
2. Determinar la relación existente entre sexo y edad con la frecuencia de las reacciones adversas a los AINE.
3. Verificar la relación entre la polimedicación y la frecuencia de las reacciones adversas a los AINE.
4. Identificar posibles factores asociados implicados en las reacciones adversas a los AINE.
5. Determinar por clínica, mediante un algoritmo diagnóstico y pruebas de provocación oral, los tipos de reacciones de hipersensibilidad inmunológicas y no inmunológicas, implicadas en las reacciones adversas a los AINE.

### 2.2. Hipótesis

1. El AINE implicado con mayor frecuencia en las RA a los AINE es el ibuprofeno
2. Las personas del sexo femenino presentan reacciones adversas a los AINE con mayor frecuencia.
3. Las personas de la tercera edad presentan mayor riesgo de RA a los AINE.
4. La polimedicación está presente con frecuencia en las RA a los AINE.

5. El tipo de reacción implicada en mayor medida en las reacciones adversas a los AINE es no inmunológica.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**

### 3 MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1 Material

##### 3.1.1 Población en estudio

Mediante seguimiento retrospectivo y prospectivo se realizó la selección de los pacientes en el servicio de Alergia del Hospital Reina Sofía de Murcia. La muestra fue seleccionada entre los pacientes que consultaron por presentar síntomas sugestivos de reacciones adversas a los analgésicos, antipiréticos y AINE, en el período de enero 2002 a junio 2007. La población atendida por el hospital en ese periodo se señala en Tabla 9. Las zonas atendidas en el 2002 eran: Beniel, Vistabella, Beniajan, Alquerias e Infante. En el 2005 se añadieron Puente Tocinos, Monteagudo y Santomera. A partir de mayo 2006 se incluyó el Barrio el Carmen.

Tabla 9. Población atendida, Hospital Reina Sofía, 2002 – 2006

Año	Zona	Población
2002	Beniel, Vistabella, Beniajan, Alquerias e Infantes	92.306
2003	Ídem	95.599
2004	Ídem	96.848
2005	Ídem; desde enero se incluyen Puente Tocinos, Monteagudo y Santomera	150.222
2006	Ídem; y a partir de mayo se incluye Barrio El Carmen.	186.002

##### 3.1.1.1 Criterios de inclusión

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes de cualquier sexo y edad, con anamnesis compatible con reacciones sugestivas de reacciones adversas por analgésicos, antipiréticos y AINE.

### **3.1.2 Area de trabajo**

La selección de los participantes para el presente estudio, la recogida inicial de los datos y las pruebas de provocación, se realizó en el Área de provocaciones y consulta del Servicio de Alergia del Hospital Reina Sofía. Éstas comprenden un área de unos 15 m<sup>2</sup>, y tres despachos médicos de 15 m<sup>2</sup> cada uno. Todas las salas estaban provistas de ventilación exterior y de aire acondicionado con condiciones ambientales estables.

### **3.1.3 Personal**

El personal responsable de realizar la historia clínica, examen físico y pruebas de provocación está constituido por:

- Tres médicos encargados de realizar la historia clínica y las provocaciones
- Dos A.T.S. adiestradas, con experiencia en técnicas de la especialidad y responsables de realizar las provocaciones orales

### **3.1.4 Equipo**

Para la monitorización objetiva de los flujos respiratorios se utilizó un Espirómetro (DATOSPIR-600 Modelo SN: 119-112/05), integrado a un ordenador Hp (Hewlett-Packard®, USA), bajo el sistema operativo Windows® 2000, donde quedan registrados todos los resultados.

Especificación del equipo:

- Neumotacómetro Tipo FLEISCH
- Software W-20
- Modulo Pulsioximetría
- Modulo estación meteorológica
- Pinza nasal
- Boquilla de cartón desechable

Rango de medidas:

- Escala de medida  
Flujo (l/s)  $0 \pm 16$   
Volumen (l) 0 a 10
- Resistencia dinámica al flujo  
kPa/l/s  $<0,03$
- Exactitud en las medidas  
Volumen 3% ó 50ml  
Flujo 5% ó 200ml
- Resolución en volumen  $< 1$  ml.

Soporte informático: el software para la espirometría está conectado a un PC/Impresora HP (Hewlet-Packard®, USA), para almacenar e imprimir los datos recogidos para su posterior archivo en la historia clínica de cada paciente.

## **3.2 Métodos**

### **3.2.1 Historia clínica**

Anamnesis: se evaluó cada paciente a través de la historia clínica, donde se recogieron datos socioeconómicos y variables relacionados con el medicamento y las reacciones adversas presentadas.

En la historia clínica se recoge sistemáticamente lo siguiente:

- Datos demográficos: edad, sexo.
- Antecedentes patológicos: referidos por los pacientes que luego se agruparon de acuerdo a la clasificación de la OMS, Décima revisión, 2003.
- Antecedentes personales de atopia.

Los individuos del estudio eran considerados atópicos si cumplían los siguientes criterios:

- a. Presencia de rinitis, conjuntivitis, asma bronquial y/o dermatitis atópica, y
- b. Prueba cutánea en Prick positiva al menos a uno de los siguientes grupos de alergenos:
  - Pólenes de árboles: *Olea europaea*, *Cupressus sempervivens* y *Platanus acenfolia*.
  - Pólenes de malezas: *Artemisia vulgaris*, *Plantago lanceolata*, *Parietaria judaica*, *Chenopodium album* y *Salsola kali*.
  - Pólenes de gramíneas salvajes.
  - Ácaros: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*.
  - Epitelios: Perro (*Canis familiaris*), gato (*Felix domesticus*) y conejo (*Cuniculus*).
  - Hongos: *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*, *Penicillium* y *Mucor mucedo*.
  - Alimentos: Harina de cereales, huevo, leche, pescado, mariscos, frutos secos, frutas y verduras.

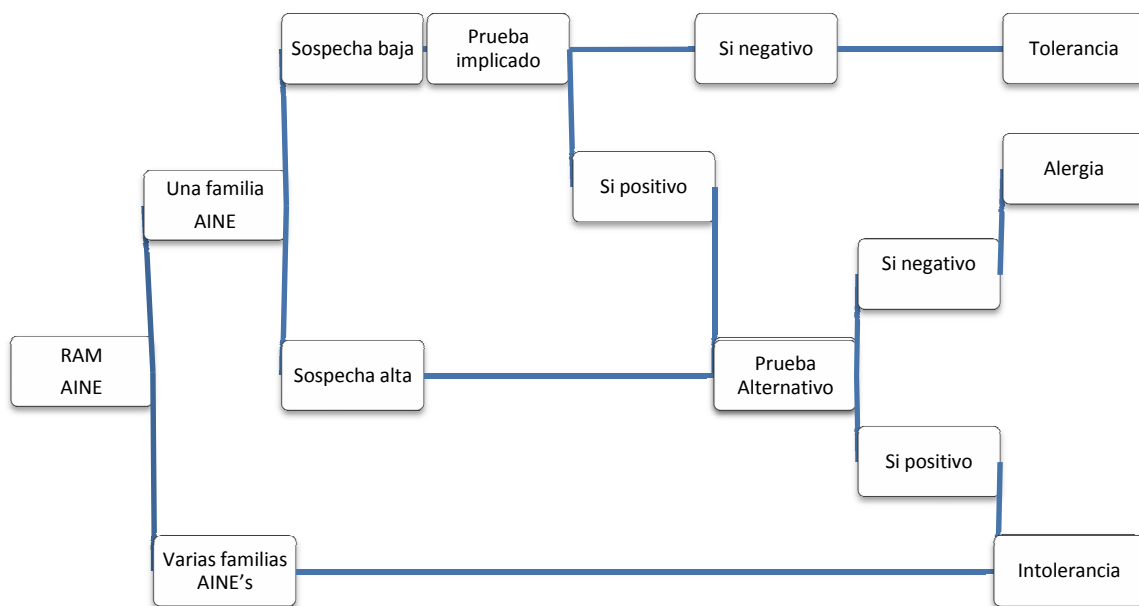
Las pruebas cutáneas con neumoalergenos se realizaron en aquellas pacientes que refirieron síntomas respiratorios (asma y/o rinitis) o síntomas de dermatitis atópica. Las pruebas con alimentos se realizaron en pacientes en que se sospechaba una posible alergia alimentaria.

Con respecto a la reacción adversa, se tomaron en cuenta los fármacos implicados en la reacción, número de fármacos implicados, inicio de la reacción, síntomas presentados, número de episodios con el mismo fármaco, vía de administración, dosis, duración de la reacción, fármacos tolerados y tratamiento recibido.

En la evaluación de las reacciones adversas a los AINE, el tipo de reacción se determinó mediante el algoritmo diagnóstico utilizado en el Servicio (Figura 1), tomando en cuenta la historia clínica, y las pruebas de provocación oral, controlado simple ciego, previa firma del consentimiento informado del paciente o el representante legal, en caso de menores de edad.

### 3.2.2 Algoritmo diagnóstico

Figura 3. Algoritmo Diagnóstico



### 3.2.3 Prueba de provocación oral

Se realizaron Pruebas de Provocación Oral (PPO) en aquellos pacientes que fueron seleccionados después del análisis de su indicación mediante el algoritmo diagnóstico mencionado. Las pruebas de provocación oral se realizaron mediante el método simple ciego con lo que el paciente desconoce

el fármaco que se le administra. Dada la presión asistencial que soporta la consulta de alergia, no se realiza de forma rutinaria una provocación previa con placebo, que sí se realiza en caso que se considere necesario (sospecha de síntomas funcionales, etc.). En nuestra serie no se realizaron pruebas cutáneas con AINE.

### **3.2.3.1 Procedimiento de la PO**

Se administran por vía oral dosis crecientes de diferentes analgésicos hasta alcanzar la dosis terapéutica. Se comienza la primera dosis a las 9:00 de la mañana, administrando dosis consecutivas del fármaco a intervalos regulares según el intervalo de aparición de la reacción tras la toma del fármaco. De forma previa (basal) y durante la prueba se monitoriza la tensión arterial (TA,) frecuencia cardiaca (FC) y el funcionalismo respiratorio. Para la administración de distintos AINE se deja un periodo de lavado de al menos 72 horas.

En el caso de obtener un resultado positivo durante la provocación se suministra el tratamiento adecuado según criterio médico, y se prolonga la observación hasta la resolución del cuadro. Si a pesar de las medidas anteriores persistiera la sintomatología o se agravara, el paciente sería trasladado al Servicio de Urgencias o bien a la Unidad de Cuidados Intensivos.

El orden secuencial de administración de los diferentes AINE depende de la capacidad inhibitoria observada in vitro de la enzima ciclo-oxigenasa (COX). El orden de administración es siempre de menor a mayor, ocupando el AAS el último lugar, dado que es el analgésico que produce la mayor inhibición de dicha enzima. A continuación se muestran las dosis totales máximas acumuladas de los AINE que incluimos en nuestro protocolo, ordenados de menor a mayor potencia de inhibición de la COX:

Tabla 10. AINE ordenados según potencia inhibitoria de COX

---

1. Rofecoxib, 50 mg	6. Diclofenaco, 100 mg
2. Celecoxib. 200 mg	7. Indometacina 50mg
3. Paracetamol 1000 mg	8. Metamizol, 500 mg
4. Isonixina , 400 mg	9. Ibuprofeno 600 mg
5. Piroxicam, 20 mg	10. AAS, 1000 mg

---

Los cuatro primeros fármacos son frecuentemente utilizados como alternativos en pacientes intolerantes. Recientemente hemos excluido de nuestro protocolo el rofecoxib, ya que ha sido retirado del mercado por el Ministerio de Sanidad por su relación con reacciones adversas a nivel cardiovascular.

### 3.2.3.2 Interpretación de la PO

Según nuestro protocolo, emitimos el diagnóstico de “Intolerante a los AINE” en aquellos sujetos que presentan con la PPO: “una reacción adversa objetivada con dos o más analgésicos, antipiréticos o AINE de diferentes grupos farmacológicos o bien con un AINE distinto del recogido en la anamnesis” (algoritmo diagnóstico fig.1). En el caso de obtener una respuesta positiva con un AINE distinto al implicado se interrumpe el protocolo, no siendo necesario continuar con el resto de los AINE.

Se consideró el diagnóstico de alérgicos en aquellos pacientes que presentaron reacción con un solo AINE y que habían presentado al menos dos reacciones con el mismo fármaco y toleraba los otros grupos de AINE. Si había sospecha baja del fármaco implicado se realizaba PO con el mismo. Si el resultado era



positivo se realizaba PPO con un AINE alternativo, y si el resultado de ésta era negativo se confirmaba el diagnóstico de alergia (algoritmo diagnóstico, fig. 1).

Se considera positiva la provocación desde el punto de vista respiratorio cuando se objetiva un descenso del FEV1  $\geq$  20% respecto al basal, y/o aparecen síntomas o signos claros rino-conjuntivales y/o bronquiales. Cuando el paciente refería síntomas de urticaria o angioedema tras la ingesta del fármaco, se consideraba la prueba positiva cuando reaparecían estos síntomas tras la provocación. Se utilizó el mismo criterio para otros cuadros, como exantemas morbiliformes, etc.

La PO es negativa cuando el paciente presenta buena tolerancia al AINE, provocado tras alcanzar la dosis terapéutica, o bien los síntomas objetivados no son compatibles con la intolerancia a los AINE (cefaleas, nerviosismo o dispepsia).

### **3.2.3.3 Criterios de exclusión para la PO**

- 1) Asma y/o rinitis no controlada o inestable en las 2 semanas previas a la prueba.
- 2) VEMS inferior al 70% del teórico para cada paciente.
- 3) Anamnesis de reacción adversa por AINE con compromiso vital documentado. Reacciones anafilácticas muy severas con AAS u otro AINE.
- 4) Haber presentado algún episodio agudo de urticaria y/o angioedema en las 2 semanas anteriores a la realización de la PPO.
- 5) Medicación concomitante que pueda interferir con la realización de la prueba. Tratamiento con betabloqueantes.
- 6) Existencia de cualquier patología de base, que contraindique la realización de la prueba o la administración de cualquiera de los fármacos necesarios en caso de reacción positiva (por ejemplo, cardiopatía isquémica y adrenalina, enfermedad digestiva, hepática o renal).

A todos los pacientes se les informaba previamente sobre la suspensión de la medicación que podía interferir con los resultados de la prueba.

Se requería un periodo mínimo necesario de suspensión de los siguientes fármacos:

- Antihistamínicos: en general 3 días, ketotifeno 1 semana.
- Corticoides: por vía inhalada se mantienen las dosis efectivas de tratamiento sin cambios; por vía oral, 1 semana.
- Agonistas adrenérgicos beta-2 inhalados: 24 horas
- Antagonistas de los leucotrienos: 3 días
- Betabloqueantes: 3 días

En la hoja de registro de datos utilizada para provocaciones con los AINE, se recogieron los siguientes datos para la PPO:

- 1) AINE provocado.
- 2) Dosis administrada.
- 3) Hora de administración
- 4) Valores de PEF basal y sucesivos durante la provocación.
- 5) Incidencias durante el estudio: clínica objetivada, exploración física, tratamiento.
- 6) Resultado final de la PPO.

#### **3.2.4 Diagnóstico final**

Luego del análisis de los datos de la historia clínica y el resultado de la POSC se concluye el diagnóstico como alérgico o intolerante, según el algoritmo comentado en la figura 1.

### 3.2.5 Tratamiento de las reacciones

Ante cualquier reacción, se utilizaron las pautas de actuación protocolizadas de tratamiento urgente instauradas previamente en el Servicio de Alergia de nuestro hospital, específicos según el tipo de síntoma y la severidad de los mismos. Todas las provocaciones se realizaron bajo estricta supervisión médica, con disponibilidad permanente de un equipo completo de RCP básica, así como accesibilidad rápida a la Unidad de Cuidados Intensivos dotada para la RCP avanzada.

### 3.2.6 Método estadístico

Los datos fueron procesados con el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows, en la Unidad de Bioestadística de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

Después de una depuración de los mismos buscando los valores que estaban fuera de rango y las incoherencias entre variables, se obtuvo una distribución de frecuencias, resumiendo los valores de las variables cuantitativas de los distintos grupos mediante media, mediana y desviación estándar.

Para variables de tipo continuo como, por ejemplo, la edad, dado que su distribución no se aleja de la normalidad, las comparaciones entre grupos de individuos se realizaron con el **test "t de Student" combinada** o con el **test de Behrens-Fisher**, según hubiera o no homogeneidad de varianzas entre las dos muestras. Por otra parte, para las variables de tipo discreto, como el número de episodios, número de síntomas, número de provocaciones positivas, etc..., se usó el **test no paramétrico de Mann-Whitney** cuando se trataba de compararlas entre dos grupos, o el **test no paramétrico de Kruskal-Wallis** cuando se comparaban entre más de dos grupos<sup>312</sup>.

Para el estudio de la relación entre diversas variables cualitativas, como el sexo, tipo de AINE implicado, síntomas, etc., y para la comparación de proporciones entre los diversos grupos, se realizó un análisis de tablas de contingencia mediante el **test Chi-cuadrado** de Pearson<sup>313</sup>, realizando a continuación el

subsiguiente **análisis de residuos**, mediante el que valoramos si el porcentaje de un resultado en algún grupo difería de manera significativa, respecto al porcentaje global de ese resultado en la muestra<sup>314</sup>.

También hemos realizado un **análisis de regresión logística multivariante** para valorar si determinadas variables, por sí mismas y de manera independiente de las demás, influyen en una variable dependiente concreta<sup>315</sup>.

En todos los casos se consideró una diferencia entre grupos o una relación entre variables como estadísticamente significativa cuando el nivel de significación P era menor de 0.05.

# **RESULTADOS**

## 4 RESULTADOS

Los resultados se presentan en tres apartados, en primer lugar se señalan los resultados generales donde se describe el total de RAM en la población estudiada en el período cubierto por esta investigación (enero 2002 – junio 2007), luego se describen las RA a los AINE, y para finalizar se analizan las comparaciones de algunas variables en estudio.

### 4.1 Resultados generales

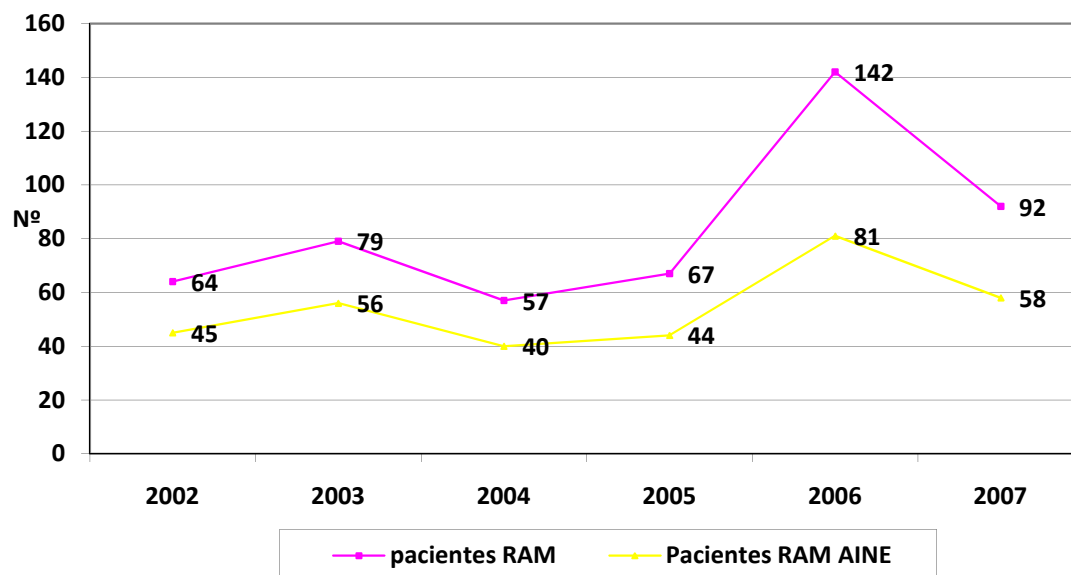
#### 4.1.1 Pacientes

Durante el periodo del estudio consultaron al Servicio de Alergia del Hospital General Universitario Reina Sofía 8.210 pacientes. De ellos, 501 pacientes consultaron por reacciones adversas a fármacos y refirieron un total de 806 reacciones adversas a medicamentos. Con respecto a las RA a AINE, 324 pacientes refirieron 489 reacciones adversas (Tabla 11).

Tabla 11. Consultas por RAM y RA a los AINE. Servicio de Alergología Hospital Reina Sofía de Murcia. Enero 2002 a junio 2007

	Año	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Total
Pacientes								
Servicio Alergología		1029	1295	1319	1289	2063	1215	8210
RAM		64	79	57	67	142	92	501
%		6,2	6,1	4,3	5,2	6,9	7,6	6,1
RA AINE		45	56	40	44	81	58	324
%		4,4	4,3	3,0	3,4	3,9	4,8	3,9

Figura 4. Consultas por RAM y RA a AINE,  
2002 – junio 2007, Hospital Reina Sofía de Murcia



El número de pacientes atendidos por RAM y RA AINE se mantiene más o menos estable del 2002 al 2005. En el 2006 se ve un aumento de pacientes atendidos, llegando incluso a duplicar el número (Tabla 11, figura 4), explicable esto por el hecho de que nuevas zonas aledañas al hospital fueron atendidas (Tabla 9).

Tabla 12. Edad de pacientes con RAM

Grupo de edad	Frecuencia	Porcentaje
0-9	2	0,4
10-19	70	14,0
20-29	91	18,2
30-39	121	24,2
40-49	76	15,2
50-59	81	16,2
60-69	29	5,8
70 y más	31	6,2
Total	501	100

La mayoría de las RAM se presentaron en el sexo femenino (67%) y el 57% de los sujetos tenía menos de 39 años (Tabla 12). Del total de pacientes de todas las RAM estudiadas, el 63.5% reportó algún antecedente de alergia. La mitad de la población refirió la rinitis alérgica como antecedente alérgico

#### 4.1.2 Fármacos implicados

La mayoría de los fármacos implicados fueron los AINE, luego le siguieron los betalactámicos, otros antibióticos, anestésicos locales y opiáceos como se puede ver en la tabla13 y figura 5.

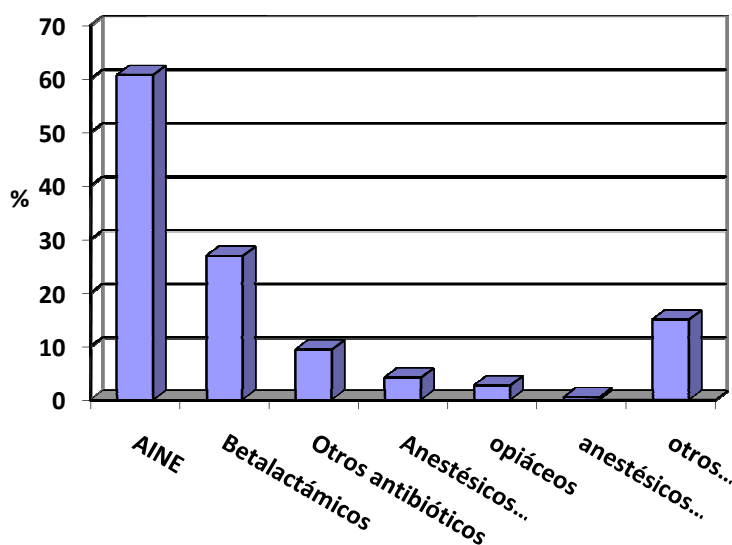
Tabla 13. Reacciones adversas por grupos de fármacos implicados

Grupo de fármacos	Frecuencia	Porcentaje
AINE	489	60,7
Betalactámicos	217	26,9
Otros antibióticos	76	9,4
Anestésicos locales	34	4,2
Anestésicos generals	4	0,5
Opiáceos	22	2,7
Otros fármacos	121	15,0

Nota: respuesta múltiple. Una misma reacción podía implicar varios fármacos. En total hubo 806 reacciones, la base de los porcentajes.



Figura 5. Porcentaje de RA por grupos de fármacos implicados



Nota: respuesta múltiple. Una misma reacción podía implicar varios fármacos. En total hubo 806 reacciones, la base de los porcentajes.

#### 4.1.3 Síntomas

Los síntomas cutáneos fueron los más referidos (Tabla 14) (cuatro de cada cinco reacciones) y dentro de éstos los más señalados fueron el angioedema y la urticaria (Tabla 15).

Tabla 14. Síntomas agrupados de pacientes con RAM

Síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Cutáneos	655	81,3
Respiratorios	118	14,6
Neurológicos	83	10,3
Digestivos	26	3,2
Anafilaxia	22	2,7
Otros síntomas	81	10,0

Nota: Respuesta múltiple. La base del porcentaje es el total de reacciones (806).

Tabla 15. Síntomas cutáneos de pacientes con RAM

Síntoma	Frecuencia	Porcentaje
Urticaria/angioedema	617	76,5
Exantema localizado	91	11,3
Exantema generalizado	61	7,6
Prurito cutáneo general	41	5,1
Prurito cutáneo localizado	38	4,7
Exantema fijo	5	0,6
Dermatitis	2	0,2
Eritrodermia	2	0,2
Toxidermia medicamentosa	2	0,2
Fotosensibilización	1	0,1

Nota: Respuesta múltiple. La base del porcentaje es el total de reacciones (806).

#### 4.1.4 Inicio de reacción

Más de la mitad de las reacciones referidas, en las que el paciente aportaba el inicio de reacción, tuvieron un inicio de reacción de tipo inmediato, siendo el resto de tipo acelerada o tardía. (Tabla 16)

Tabla 16. Inicio de reacción en pacientes con RAM

Inicio de reacción	Frecuencia	Porcentaje
Inmediata	218	27,0
Acelerada	85	10,5
Tardía	102	12,7
Sin información	401	49,8
Total	806	100

#### 4.1.5 Provocaciones

Del total de provocaciones realizadas, el 7,2% resultó positivo. La mitad de ellas se realizaron con los AINE, de las que el 8,2% fueron positivas. Un cuarto de las provocaciones fue con betalactámicos, con un 2.8% positivas. (Tabla 17)

Tabla 17. Provocaciones positivas según grupo de fármacos implicados

Grupo de fármacos	Positivas	implicados	Porcentaje
AINE	40	489	8,2
Betalactámicos	6	217	2,8
Otros antibióticos	5	76	6,6
Anestésicos locales	1	34	2,9
Anestésicos generales	2	4	50,0
Opiáceos	3	22	13,6
Otros fármacos	12	121	9,9
Total	69	963	7,2

Nota: Respuesta múltiple. La base del porcentaje es el total de implicados de cada grupo de fármacos.

Por otro lado, en lo que se refiere a provocaciones con el fármaco sospechoso, a un tercio de los implicados con los AINE se les realizaron dichas provocaciones y una de cada cinco resultó positiva. Así mismo, del total de betalactámicos implicados, se realizó provocación a tres cuartas partes, y de ellos el 2.5% resultaron positivas.

Nueve de cada diez provocaciones con fármacos alternativos fueron con los AINE, de las cuales el 5,4% resultó positivo.

## 4.2 Descripción de RA a los AINE

De los 501 pacientes que consultaron con síntomas sugestivos de RAM, 324 pacientes refirieron RA a los AINE, lo que representa un 64,7%, o sea, 2 de cada 3 pacientes por RAM presentaron reacciones con este tipo de fármaco. (Tabla 11).

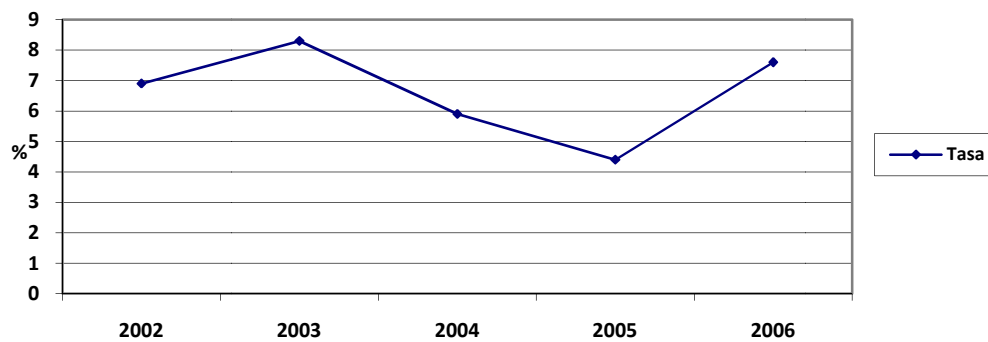
### 4.2.1 Evolución interanual de las RA a los AINE

Los pacientes que han consultado en el Hospital Reina Sofía de Murcia por reacciones adversas a los AINE han sido variables en número según los años, aumentando en los años 2003 y 2006, y con una disminución notable en el 2005 (Tabla 18). En el periodo enero 2002 a diciembre 2006 la tasa de consultas promedio ponderada fue de 6,6 por 10.000.

Tabla 18. Tasas de consultas por RA a los AINE  
Servicio de Alergología. Hospital Reina Sofía, Murcia. 2002 – Dic. 2006

Año	RA AINE	Población	Tasa por 10.000
2002	64	92.306	6,9
2003	79	95.599	8,3
2004	57	96.848	5,9
2005	67	150.822	4,4
2006	142	186.002	7,6

Figura 6. Tasas de consultas por RA a AINE, Servicio de Alergología. Hospital Reina Sofía, Murcia enero 2002 – Dic. 2006



Nota: En 2007 sólo se conoció número de consultas del primer semestre.

## 4.2.2 Características de los pacientes

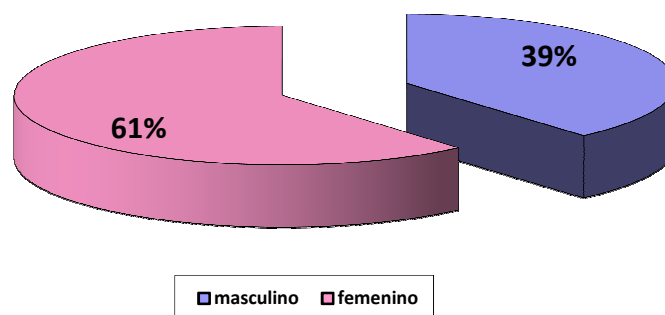
### 4.2.2.1 Sexo y edad de pacientes

El porcentaje de pacientes de sexo femenino fue de un 61%, similar al del resto de las consultas por RAM (Tabla 19 y Figura 7).

Tabla 19. Sexo de pacientes con RA a los AINE

Sexo	Fr	%
Masculino	125	38,6
Femenino	199	61,4
Total	501	100

Figura 7. Sexo de pacientes por RA a los AINE (en porcentaje)

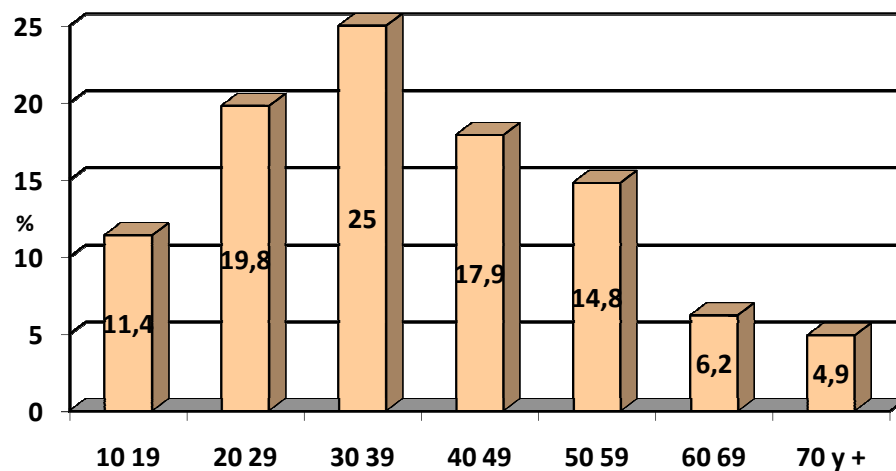


El rango de edad estuvo comprendido entre 11 y 81 años. El grupo más frecuentemente implicado fue el de 30-39 años, representado un 25,0%. La mayoría de los sujetos tenía menos de 39 años (Tabla 20 y Figura 8). El promedio de edad fue de 38,7 años.

Tabla 20. Grupos de edad de pacientes con RA a los AINE

Edad	Frecuencia	Porcentaje
10 – 19	37	11,4
20 – 29	64	19,8
30 – 39	81	25,0
40 – 49	58	17,9
50 – 59	48	14,8
60 – 69	20	6,2
70 y más	16	4,9
Total	324	100,0

Figura 8. Edad de pacientes por RA a los AINE (en porcentaje)



#### 4.2.2.2. Antecedentes personales

##### 4.2.2.1.1 Antecedentes patológicos

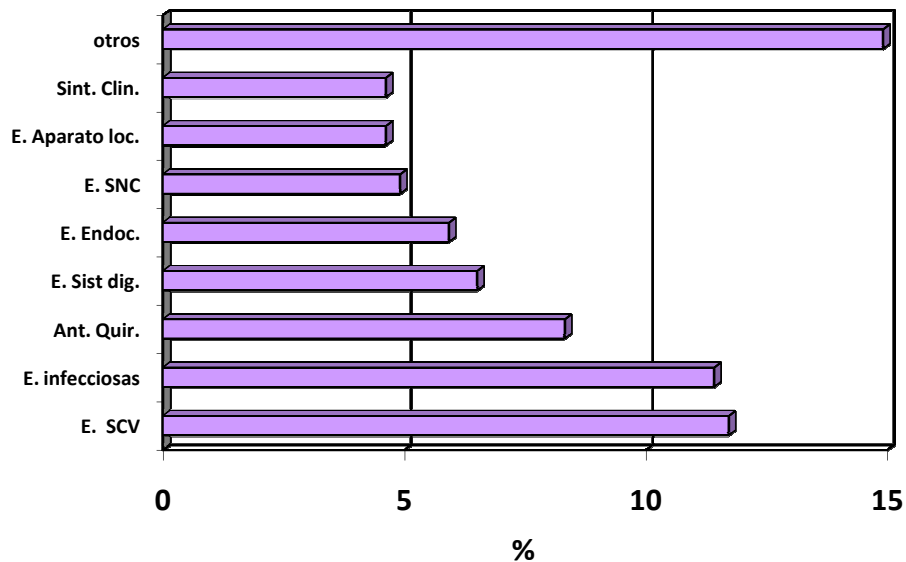
Casi la mitad (49,1%) de la población estudiada reportó antecedentes patológicos. Los dos grupos de enfermedades más frecuentemente señalados fueron cardiovasculares e infecciosas y parasitarias, según clasificación de la OMS (Tabla 21, figura 9).

Tabla 21. Antecedentes patológicos referidos

Antecedentes patológicos	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedades del sistema cardiovascular	38	11,7
Enfermedades infecciosas y parasitarias	37	11,4
Antecedentes quirúrgicos	27	8,3
Enfermedades del sistema digestivo	21	6,5
Enfermedades endocrinas	19	5,9
Enfermedades del SNC y órganos sensoriales	16	4,9
Enfermedades del aparato locomotor	15	4,6
Síntomas clínicos y laboratorio anormales	15	4,6
Enfermedades del sistema genitourinario	13	4,0
Enfermedades del sistema respiratorio	11	3,4
Desórdenes mentales	8	2,5
Enfermedades neoplásicas	7	2,2
Enfermedades de la piel	6	1,9
Enfermedades de la sangre y sistema inmune	2	0,6
Síntomas efectos secundarios	1	0,3

Nota: según clasificación OMS 2003. Respuesta múltiple, la base del porcentaje es el total de pacientes, 324.

Figura 9. Antecedentes patológicos referidos  
Clasificación OMS 2003 (en porcentaje)



#### 4.2.2.1.2 Antecedentes alérgicos

Dos de cada tres pacientes tenían antecedentes alérgicos. La mayoría tenía como antecedente personal una rinitis (52,2 %) y el 29,6% señaló asma. (Tablas 22 y 23, figuras 10 y 11)

Tabla 22. Antecedentes alérgicos referidos

Antecedente	Frecuencia	Porcentaje
Si	218	67,3
No	106	32,7
Total	324	100,0

Figura 10. Antecedentes alérgicos referidos

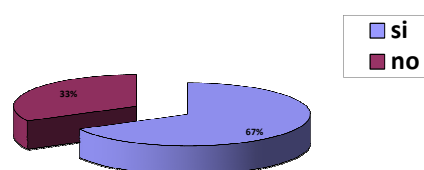


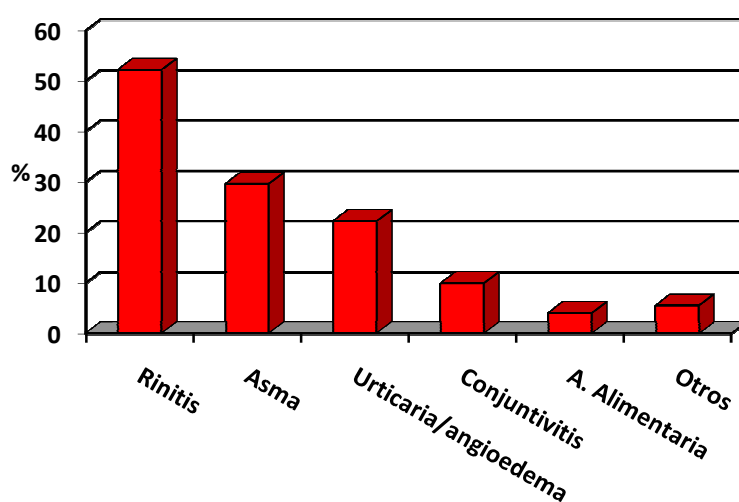


Tabla 23. Antecedentes alérgicos en pacientes con RA a los AINE

Alergia	Frecuencia	Porcentaje
Rinitis	169	52,2
Asma	96	29,6
Urticaria/angioedema	72	22,2
Conjuntivitis	32	9,9
Alergia a alimentos	13	4,0
Dermatitis	12	3,7
Alergia a fármacos	5	1,5
Alergia a himenópteros	1	0,3

Nota: Respuesta múltiple, la base del porcentaje es el total de pacientes, 324.

Figura 11. Antecedentes alérgicos en RA a los AINE



### 4.2.3 Fármacos implicados

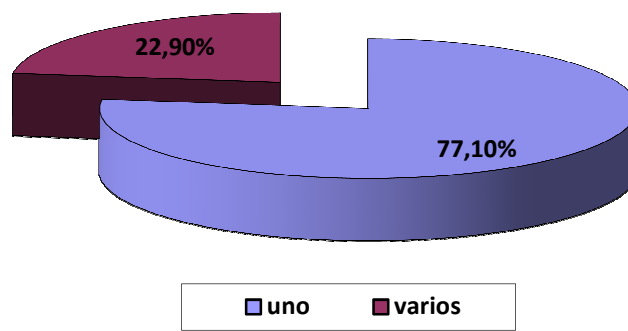
#### 4.2.3.1 Número de fármacos implicados (Polimedicación)

La mayoría de las reacciones a los AINE fueron a un solo fármaco. En el 22,9% de las reacciones adversas a los AINE, se señalan dos o más fármacos implicados (Tabla 24, figura 12).

Tabla 24. Número de fármacos en cada RA a los AINE

Número de fármacos	Frecuencia	Porcentaje
Uno	377	77,1
Varios	112	22,9
Total	489	100

Figura 12. Número de fármacos implicados en cada RA a los AINE



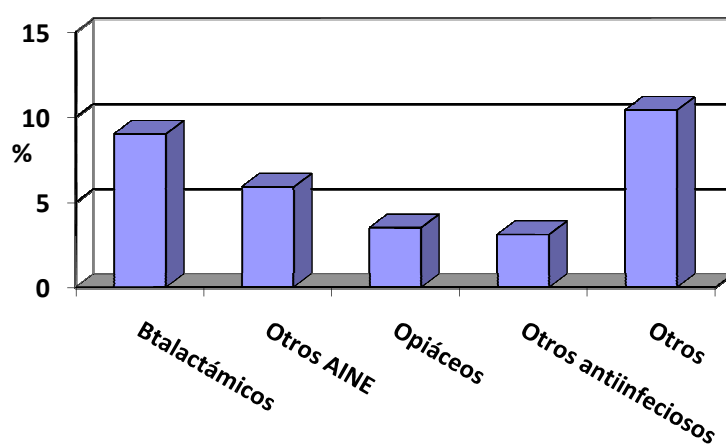
En los casos de polimedición, los fármacos de tipo betalactámico fueron los más frecuentemente implicados en las RA a los AINE, seguido de otros AINE (Tabla 25, figura 13).

Tabla 25. Otros fármacos implicados en RA a los AINE

Fármacos	Frecuencia	Porcentaje
Betalactámicos	44	9,0
Otros AINE	28	5,7
Opiáceos	17	3,5
Otros antiinfecciosos	15	3,1
Anestésicos locales	1	0,2
Anestésicos generales	1	0,2
Otros	49	10,0

Nota: Respuesta múltiple. Porcentaje calculado sobre la base del total de reacciones (489).

Figura 13. Otros fármacos implicados en RA a los AINE



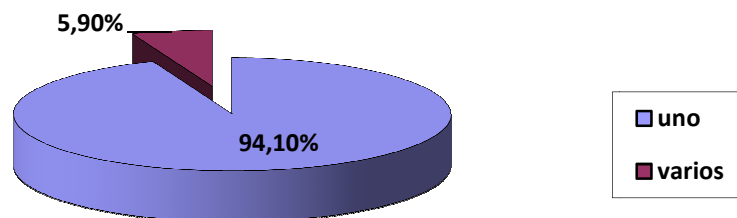
#### 4.2.3.2 Número de AINE implicados en cada reacción

De todas las RA a los AINE, en la gran mayoría estaba implicado un solo AINE y en el 5,7% estaban implicados dos o más AINE. (Tabla 26, figura 14)

Tabla 26. Número de AINE implicados en RA

Número de AINE	Frecuencia	Porcentaje
1	461	94,3
2	27	5,5
3	1	0,2
Total	489	100

Figura 14. Número de AINE implicados en cada RA a AINE



#### 4.2.3.3 AINE implicados

Diecisiete AINE fueron implicados (Tabla 27), pertenecientes a los grupos: pirazolonas, derivados oxicams, salicilatos, ácidos propiónicos, ácidos aril acéticos, antranílicos y paraminofenoles. Los 324 pacientes afectados refirieron un total de 489 reacciones adversas a este grupo de fármacos.

Tabla 27. AINE implicados en las reacciones adversas

Fármaco	Implicados	Porcentaje
AAS	122	23,4
Aceclofenaco	9	1,2
Ácido niflúmico	4	0,8
Clonixinato	3	0,8
Diclofenac sódico	26	4,9
Etofenamato	1	0,2
Ibuprofeno	144	27,4
Indometacina	1	0,2
Ketoprofeno	8	1,6
Ketorolaco	11	1,9
Meloxicam	3	0,6
Metamizol	91	17,4
Naproxeno	13	2,5
Paracetamol	70	14,0
Piroxicam	6	1,2
Propifenazona	8	1,2
Tenoxicam	1	0,2
Total	521	100

#### 4.2.4 Características de las reacciones

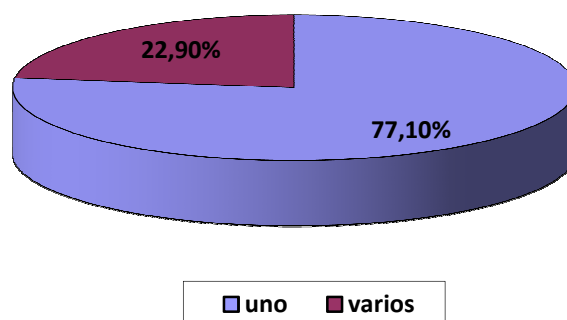
##### 4.2.4.1 Número de episodios por AINE implicado

Para la mayoría de los AINE implicados se señaló solamente un episodio (77,1%), mientras el 22,9% aparece como de episodio múltiple (Tabla 28, figura 15).

Tabla 28. Número de episodios por AINE implicado

Episodios	Frecuencia	Porcentaje
Uno	377	77,1
Varios	112	22,9
Total	489	100

Figura 15. Número de episodios por AINE implicado (en porcentaje)



#### 4.2.4.2 Inicio de reacción

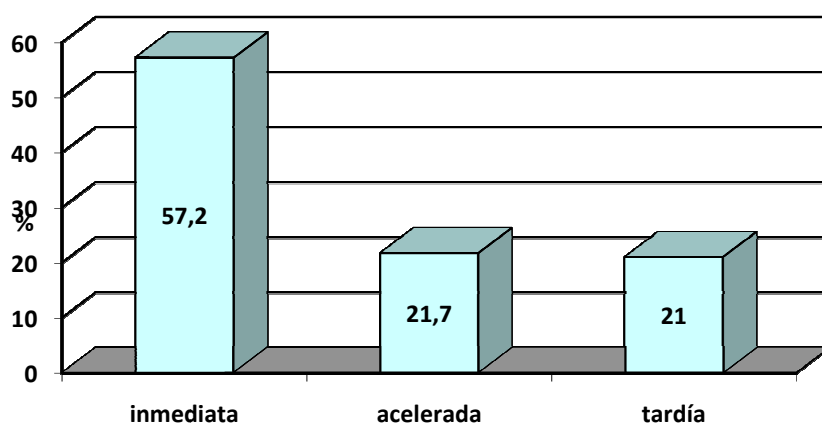
De 276 reacciones donde se señaló el inicio de reacción, más de la mitad fue de tipo inmediato (Tabla 29, figura 16).

Tabla 29. Inicio de Reacción

Inicio de Reacción	Frecuencia	Porcentaje
Inmediata	158	57,3
Acelerada	60	21,7
Tardía	58	21,0
Total	276	100

Nota: Sin información 213 reacciones

Figura 16. Inicio de reacción



Nota: Se señaló el inicio de la reacción sólo en 276 reacciones

#### 4.2.4.3 Duración del episodio

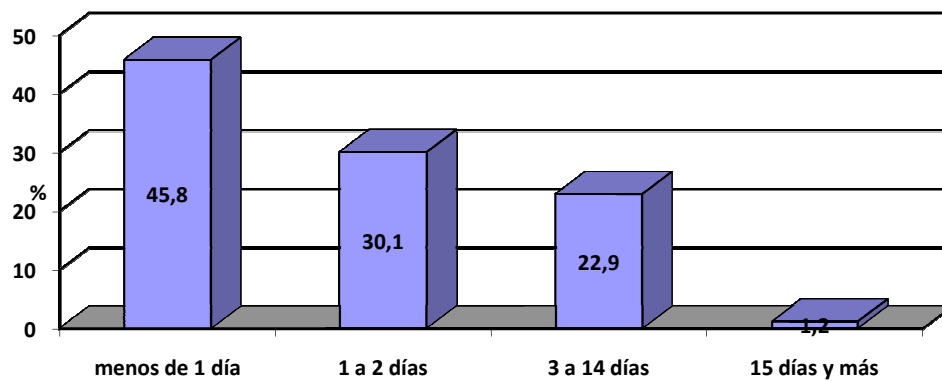
De 83 reacciones donde se señaló la duración del episodio, casi la mitad de ellas tuvo una duración de menos de un día (Tabla 30, figura 17).

Tabla 30. Duración del episodio

Duración	Frecuencia	Porcentaje
Menos de un día	38	45,8
1 a 2 días	25	30,1
3 a 14 días	19	22,9
15 días y más	1	1,2
Total	83	100

Nota: Sin información 406 reacciones

Figura 17. Duración del episodio



Nota: Se señaló la duración del episodio sólo en 83 reacciones

#### 4.2.4.4 Dosis

En la totalidad de las reacciones adversas, los AINE implicados fueron consumidos en dosis terapéuticas.

#### 4.2.4.5 Vía de administración

La mayoría de los AINE fueron administrados por vía oral. Un pequeño porcentaje refirió la vía parenteral, sobre todo los analgésicos del grupo de pirazolonas. (Tabla 31)



Tabla 31. Vía de administración

Fármaco	Oral	Conjuntival	Parenteral	Tópico	No indica	Total
AAS	122	-	-	-	-	122
Aceclofenaco	9	-	-	-	-	9
Ácido niflúmico	4	-	-	-	-	4
Clonixinato	3	-	-	-	-	3
Diclofenac sódico	20	1	5	-	-	26
Etofenamato	-	-	-	1	-	1
Ibuprofeno	144	-	-	-	-	144
Indometacina	1	-	-	-	-	1
Ketoprofeno	7	-	-	1	-	8
Ketorolaco	6	-	5	-	-	11
Meloxicam	3	-	-	-	-	3
Metamizol	65	-	26	-	-	91
Naproxeno	13	-	-	-	-	13
Paracetamol	70	-	-	-	-	70
Piroxicam	6	-	-	-	-	6
Propífenazona	6	-	-	-	2	8
Tenoxicam	1	-	-	-	-	1

#### 4.2.4.6 Ingreso hospitalario

Un pequeño porcentaje (4,5%) refirió ingreso hospitalario debido a RA a los AINE. (Tabla 32)

Tabla 32. Ingreso hospitalario

Ingresó	Frecuencia	Porcentaje
Si	22	4,5%
No	477	95,5%
Total	489	100

#### 4.2.4.7 Síntomas

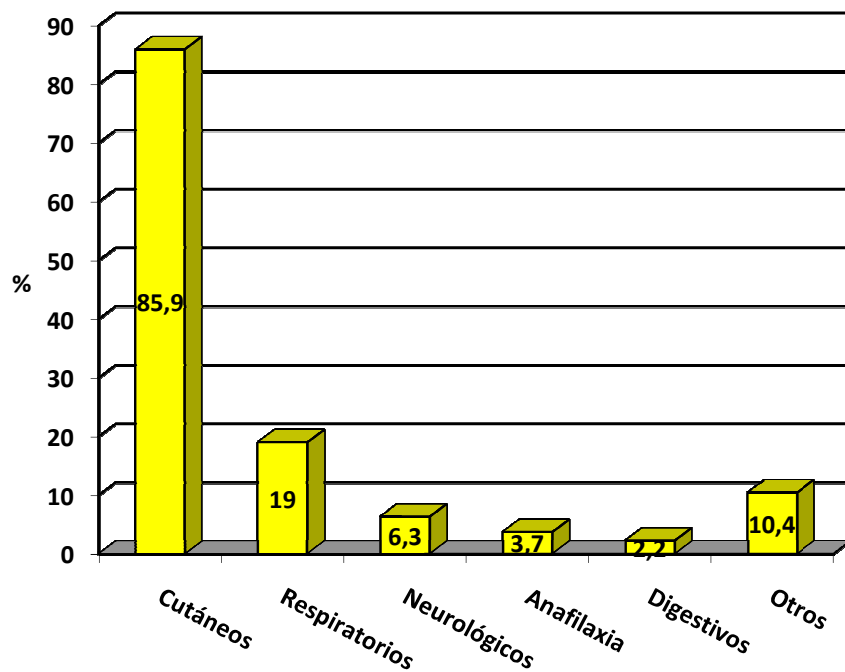
Los síntomas cutáneos fueron los más referidos por los pacientes, presentes en el 85,9% de las reacciones. A continuación aparecen los síntomas respiratorios señalados en el 19% de las reacciones, seguido de los neurológicos (6,3%), anafilaxia (3,7%) y digestivos (2,2%). Otros síntomas aparecieron en un 10,4% de reacciones (Tabla 33, figura 18).

Tabla 33. Síntomas agrupados de pacientes con RA a los AINE

Síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Cutáneos	420	85,9
Respiratorios	93	19,0
Neurológicos	31	6,3
Anafilaxia	18	3,7
Digestivos	11	2,2
Otros síntomas	51	10,4

Nota: Respuesta múltiple. Porcentaje calculado sobre la base del total de reacciones (489).

Figura 18. Porcentaje de síntomas referidos



Nota: Respuesta múltiple. Porcentaje calculado sobre la base del total de reacciones (489)

Dentro de los síntomas cutáneos, la urticaria/angioedema fue la más referida (70,1%), seguida de exantema (14,7%) y prurito cutáneo (10,6%). Con respecto a los síntomas respiratorios el asma fue el más referido (18,4%) y en cuanto a los neurológicos el mareo (3,5%). En el grupo de otros síntomas, el más referido fue la opresión de garganta (6,7%). (Tabla 34).

Tabla 34. Síntomas referidos por pacientes con RA a los AINE

Grupo	Síntoma	Fr	%
Cutáneos	Urticaria/angioedema	343	70,1
	Exantema	72	14,7
	Prurito cutáneo	52	10,6
	Eritrodermia	2	0,4
	Fotosensibilización	1	0,2
Respiratorios	Asma	90	18,4
	Rinitis	17	3,5
Neurológicos	Mareos	17	3,5
	Pérdida de conocimiento	8	1,6
	Cefalea	5	1,0
	Temblores	3	0,6
	Cuadro vagal	1	0,2
Anafilaxia	Anafilaxia	18	3,7
Digestivos	Vómito y nauseas	9	1,8
	Dolor abdominal	2	0,4
	Relajación de esfínteres	1	0,2
Otros	Opresión de garganta	33	6,7
	Disfonía	7	1,4
	Hipotensión	3	0,6
	Malestar general	3	0,6
	Picor de garganta	2	0,4
	Conjuntivitis	2	0,4
	Epistaxis	2	0,4
	Hipotonía	1	0,2

Nota: Respuesta múltiple. La base del porcentaje es el total de reacciones (489).

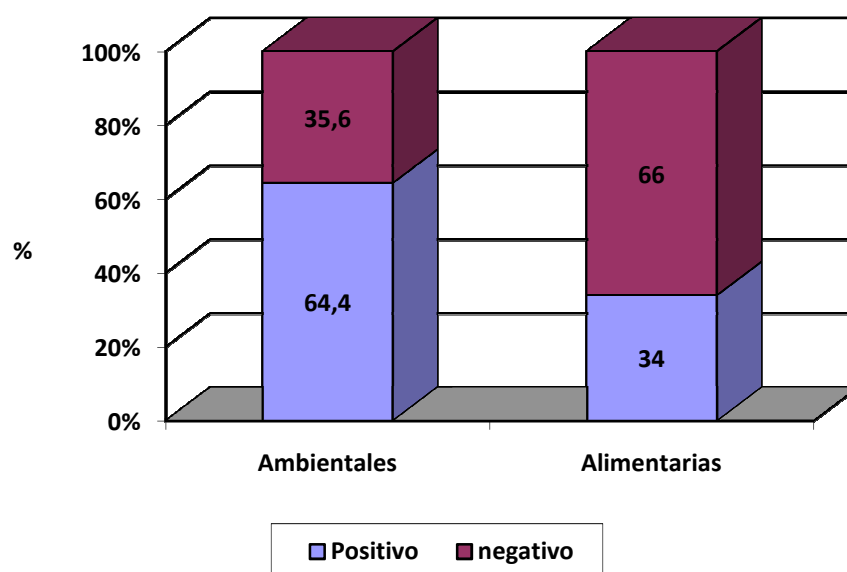
#### 4.2.5 Pruebas cutáneas (Atopia)

En los pacientes que referían síntomas respiratorios sugestivos de sensibilización a aeroalergenos, se realizaron pruebas cutáneas a dichos aeroalergenos; además, en pacientes con sospecha de alergia alimentaria se realizaron pruebas cutáneas con alimentos. En 280 casos se realizaron PC; más de la mitad de las pruebas ambientales realizadas resultaron positivas, pero en el caso de las alimentarias apenas un tercio resultó positivo (Tabla 35, figura 19).

Tabla 35. PC ambientales y alimentarias en pacientes con RA a los AINE

Pruebas	Positivo	Negativo	total	% positivo
Ambientales	116	64	180	64,4%
Alimentarias	34	66	100	34,0%
Total	150	130	280	53,6%

Figura 19. PC ambientales y alimentarias



#### 4.2.6 Provocación Oral (PO)

Las PO son indispensables en pacientes con antecedentes de síntomas sugestivos de RAM a fin de confirmar o descartar una intolerancia o alergia al fármaco, así como también para tomar medidas preventivas apropiadas e investigar fármacos alternativos si la responsabilidad del fármaco es demostrada.

Se realizaron provocaciones con 328 fármacos AINE. (Sospechosos más alternativos). Un 12,3% de ellas resultaron positivas. Los AINE con los que se realizaron más provocaciones fueron: el ibuprofeno (71), el AAS (67) y el paracetamol (60). Entre ellos, 22,4% de las pruebas con AAS dieron resultado positivo, en cambio apenas el 3,33 % de las pruebas con paracetamol dio positivo. (Tabla 36).

Tabla 36. PO totales con AINE

AINE	Provocaciones	Positivas	%
AAS	67	15	22,4
Aceclofenaco	3	0	0
Ácido niflúmico	3	1	33,3
Celecoxib	46	2	4,3
Clonixinato	1	0	0
Diclofenac sódico	9	1	11,1
Ibuprofeno	71	12	16,9
Isonixina	11	0	0
Ketoprofeno	3	1	33,3
Ketorolaco	4	0	0
Meloxicam	1	0	0
Metamizol	23	5	21,7
Naproxeno	2	0	0
Paracetamol	60	2	3,33
Rofecoxib	23	1	4,3
Tenoxicam	1	0	0
Total	328	40	12,2

Nota: Respuesta múltiple. La base del porcentaje es el total de provocaciones por cada fármaco

De las 328 provocaciones totales con AINE, 168 se realizaron con el fármaco sospechoso de ser causante de la reacción (51,22%), siendo el resto con fármacos alternativos. El porcentaje de positividad de las provocaciones con el AINE sospechoso fue de 17,3%. (Tabla 37)

De los cinco AINE más frecuentemente implicados como sospechosos, resultaron con un mayor porcentaje de positivos el AAS y el metamizol. El que resultó con menos positivos fue el paracetamol. (Tabla 37)

Tabla 37. PO con AINE sospechosos (totales menos alternativos)

AINE	Provocaciones	Positivas	%
AAS	33	11	33,3
Aceclofenaco	2	0	0
Ácido niflúmico	2	1	50,0
Clonixinato	1	0	0
Diclofenac sódico	6	1	16,7
Ibuprofeno	50	9	18,0
Ketoprofeno	3	1	33,3
Ketorolaco	4	0	0
Meloxicam	1	0	0
Metamizol	18	4	22,2
Naproxeno	2	0	0
Paracetamol	45	2	4,4
Tenoxicam	1	0	0
Total	168	29	17,3

Con respecto a las provocaciones con los AINE alternativos, los mejor tolerados fueron: isonixina y paracetamol, con resultados negativos en 11 y 15 provocaciones realizadas respectivamente. Los COX-2 (rofecoxib y celecoxib) presentaron un 4,3% de positivos cada uno. Los que mayor porcentaje de provocaciones positivas ocasionaron fueron metamizol, ibuprofeno y AAS (Tabla 38). En conjunto el 6,9% de las provocaciones con AINE alternativo resultaron positivas.



Tabla 38. PO con los AINE alternativos (tolerancia)

AINE	Provocaciones	Positivas	%
AAS	34	4	11,8
Aceclofenaco	1	0	0
Ácido niflúmico	1	0	0
Celecoxib	46	2	4,3
Diclofenac sódico	3	0	0
Ibuprofeno	21	3	14,3
Isonixina	11	0	0
Metamizol	5	1	20,0
Paracetamol	15	0	0
Rofecoxib	23	1	4,3
Total	160	11	6,9

En la tabla 39, se señalan las provocaciones totales realizadas que resultaron positivas, así como la dosis promedio en la cual la prueba resultó positiva.

Tabla 39. Dosis promedio en PO positivas

AINE	Frecuencia	Dosis (mg) Promedio
AAS	15	250
Diclofenac	1	75
Ibuprofeno	12	400
Metamizol	5	500
Paracetamol	2	375
Celecoxib	2	100
Rofecoxib	1	12,5

Entre los pacientes con PO positiva con los AINE (sospechosas y alternativas) la mayoría presentó urticaria y angioedema como respuesta a la prueba. Un pequeño porcentaje (6 pacientes) presentó eritema facial y prurito (tabla 40).

Tabla 40. Síntomas en las PO positivas

Síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Urticaria/Angioedema	32	80%
Eritema facial y prurito	6	15%
Sin información	2	5%
Total	40	100%

#### 4.2.7. Diagnósticos

Después del análisis de los datos de la historia clínica y los resultados de las POSC realizadas, se determinaron los diagnósticos según el algoritmo diagnóstico señalado en la figura 1.

Se concluyó que el 39,1% de pacientes con RA a los AINE son Intolerantes a los AINE (33,6% por clínica y 5,5% por pruebas de provocación oral). Se observó que el 2,4% de los intolerantes a los AINE presentan la triada-ASA.

Se determinó además que, el 22,6% de pacientes presentaron posibles reacciones adversas de tipo alérgico (20,4% por clínica y 2,2% por pruebas de provocación oral). El 25,6% de los pacientes toleró los AINE (1,2% por clínica y 24,4% confirmado por pruebas de provocación oral).

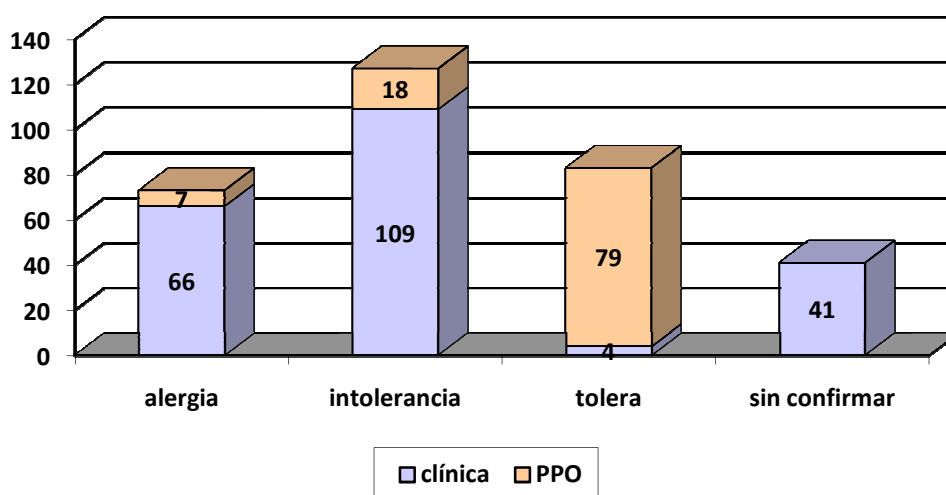
En un 12,7%.de pacientes no se confirmó el diagnóstico por diversos motivos (No asisten a las provocaciones, les da temor hacerse las provocaciones, etc.).

Tomando en cuenta el total de la población, excluyendo los pacientes tolerantes y los diagnósticos sin confirmar, para el conjunto de todos los AINE, se diagnosticaron casi el doble de pacientes con intolerancia (39,1%), que con alergia (22,6%). (Tabla 41, figura 20)

Tabla 41. Diagnósticos según método utilizado

Diagnóstico	Clínica	%	PPO	%	S/C	%	total	%
Alergia	66	20,4	7	2,2	-	-	73	22,6
Intolerancia	109	33,6	18	5,5	-	-	127	39,1
Tolera	4	1,2	79	24,4	-	-	83	25,6
Sin confirmar	-	-	-	-	41	12,7	41	12,7
Total	179	55,2	104	32,1	41	12,7	324	100,0

Figura 20. Diagnósticos según método utilizado



### 4.3 Datos asociados

Los datos asociados son presentados a continuación en cinco apartados: características de los pacientes, características de las reacciones, POSC (provocación oral simple ciego), pruebas cutáneas y diagnósticos finales. En cada apartado se presenta una tabla que resume los porcentajes de la asociación o los resultados significativos de cada asociación. Posteriormente, con la ayuda de las tablas de contingencia, se analiza una a una cada relación significativa, explicando la magnitud y la dirección de la asociación.

### 4.3.1 RA a los AINE y las características de los pacientes

En este apartado se presentan los datos asociados que involucran el sexo y la edad, antecedentes alérgicos y patológicos.

#### 4.3.1.1 AINE implicados según sexo

Al asociar los grupos de AINE implicados con el sexo, dos grupos de AINE aparecen relacionados significativamente con el sexo. Los pacientes con RA con el grupo de los propiónicos son en su mayoría del sexo masculino ( $p=0,050$ ). Los pacientes con RA a los paraminofenoles fueron en su mayoría del sexo femenino ( $p=0,001$ ). (Tabla 42)

Tabla 42. Sujetos por sexo y grupos de AINE implicados

Grupo	Sexo	M	F	Total
		%	%	
Oxicams		1,1	2,3	9
Pirazolonas		20,5	20,7	101
Salicilatos		29,2	22,4	122
Propiónicos		37,8 <sup>(1)</sup>	29,3	159
Acéticos		7,6	10,9	47
Antranílicos		0,5	1,3	5
Paraaminofenoles		8,1	19,1 <sup>(2)</sup>	73

Nota: Respuesta multiple. Algunos pacientes tuvieron RA a varios fármacos.

(1)  $X^2= 3,842$ ,  $p= 0,050$

(2)  $X^2= 10,900$ ,  $p= 0,001$

(1) Tabla de contingencia

			Sexo		Total
			masculine	Femenino	Masculine
Recuento	Grupo implicado propiónicos	No	115	215	330
		Sí	70	89	159
	Total		185	304	489
% de Grupo implicado propiónicos	Grupo implicado propiónicos	No	34.8%	65.2%	100.0%
		Sí	44.0%	56.0%	100.0%
	Total		37.8%	62.2%	100.0%
% de Sexo	Grupo implicado propiónicos	No	62.2%	70.7%	67.5%
		Sí	37.8%	29.3%	32.5%
	Total		100.0%	100.0%	100.0%

$X^2 = 3,842$ ,  $p = 0,050$

(2) Tabla de contingencia

			Sexo		Total
			Masculino	Femenino	
Recuento	Grupo implicado paraaminofenoles	No	170	246	416
		Sí	15	58	73
	Total		185	304	489
% de Grupo implicado paraaminofenoles	Grupo implicado paraaminofenoles	No	40.9%	59.1%	100.0%
		Sí	20.5%	79.5%	100.0%
	Total		37.8%	62.2%	100.0%
% de Sexo	Grupo implicado paraaminofenoles	No	91.9%	80.9%	85.1%
		Sí	8.1%	19.1%	14.9%
	Total		100.0%	100.0%	100.0%

$X^2 = 10,900$ ,  $p = 0,001$

En cuanto a los fármacos en concreto, cuatro AINE resultaron asociados significativamente con el sexo. Los pacientes del sexo masculino presentan con más frecuencia RA con el ibuprofeno que el sexo femenino ( $p=0,007$ ). Por el contrario, el sexo femenino presenta RA sobre todo con ketorolaco ( $p=0,047$ ), naproxeno ( $p=0,023$ ) y paracetamol ( $p=0,001$ ). (Tabla 43).

Tabla 43. Sujetos por sexo y AINE implicado

	Sexo	M	F
AINE		%	%
AAS		29,2	21,4
Aceclofenaco		2,2	2,0
Ácido niflúmico		0	1,3
Clonixinato		0	1,0
Diclofenac sódico		4,9	5,3
Etofenamato		0,5	0
Ibuprofeno		35,7 <sup>(1)</sup>	24,3
Indometacina		0	0,3
Ketoprofeno		1,6	1,6
Ketorolaco		0,5 <sup>(2)</sup>	3,3
Meloxicam		0,5	0,7
Metamizol		20,0	20,1
Naproxeno		0,5 <sup>(3)</sup>	3,9
Paracetamol		8,1 <sup>(4)</sup>	19,1
Piroxicam		0,5	1,3
Propifenazona		0,5	0,7
Tenoxicam		0	0,3

Nota: Respuesta multiple. Algunos pacientes tuvieron RA a varios fármacos.

(1)  $X^2= 7,230$ ,  $p= 0,007$

(2)  $X^2= 3,952$ ,  $p= 0,047$

(3)  $X^2= 5,128$ ,  $p= 0,023$

(4)  $X^2= 10,900$ ,  $p= 0,001$

#### 4.3.1.2 AINE implicados según edad

Cuatro grupos de AINE están relacionados significativamente con la edad: el promedio de edad (41,89 años) de los pacientes que presentaron RA con las pirazolonas es superior en comparación con el resto de otros grupos de AINE ( $p=0.018$ ), al igual que con los acéticos (45,02 años) ( $p=0,003$ ). Mientras que el promedio de edad (35,92 años) de los pacientes que presentaron RA con los propiónicos era menor que con el resto de los otros grupos de AINE ( $p=0,008$ ). El grupo de oxicams es el que presenta mayor edad media (45,72 años), aunque dado el escaso número de casos no se analizó su significación estadística. Los salicilatos presentan una edad media baja (36,26 años), acercándose al nivel de significación. (Tabla 44)

Tabla 44. Grupos de AINE implicado y Edad

#### Resultados Pruebas Estadísticas

Prueba	Chi <sup>2</sup>	P	T de Student	P	P de MW	Implic	Edad Media
Grupo							
Oxicams	8,897	0,179	-1,388	0,166	0,088	9	45,78
Pirazolonas	9,000	0,174	-2,374	0,018	0,016	101	41,89
Salicilatos	8,051	0,234	1,921	0,055	0,025	122	36,26
Propiónicos	10,916	0,091	2,654	0,008	0,015	159	35,92
Acéticos	12,787	0,047	-2,977	0,003	0,002	47	45,02
Antranílicos	6,722	0,347	0,088	0,930	0,870	5	38,00
Paraaminofenoles	9,004	0,173	-1,496	0,135	0,248	73	41,14

Edad media = 38,61 años

## Estadísticos de grupo

Grupo implicado pirazonas		N	Media	Desviación típ.	Error típ. De la media
Edad	No	388	37.76	15.582	.791
	Sí	101	41.89	15.543	1.547

## Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	Gl	Sig. (bilateral)
		Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior
Edad	Se han asumido varianzas iguales	.009	.926	-2.374	487	<b>.018</b>
	No se han asumido varianzas iguales			-2.378	156.406	.019

## Estadísticos de grupo

Grupo implicado propiónicos		N	Media	Desviación típ.	Error típ. De la media
Edad	No	330	39.91	15.835	.872
	Sí	159	35.92	14.946	1.185



## Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	T	GI	Sig. (bilateral)
		Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior
Edad	Se han asumido varianzas iguales	.849	.357	2.654	487	.008
	No se han asumido varianzas iguales			2.708	328.922	.007

## Estadísticos de grupo

Grupo	implicado	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad	No	442	37.93	15.618	.743
	Sí	47	45.02	14.583	2.127

## Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	T	GI	Sig. (bilateral)
		Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior
Edad	Se han asumido varianzas iguales	1.283	.258	-2.977	487	<b>.003</b>
	No se han asumido varianzas iguales			-3.146	57.815	.003

### 4.3.1.3 AINE implicados según antecedentes

Se observó un mayor porcentaje de sujetos con RA a las pirazolonas que refirieron antecedentes de enfermedades infecciosas ( $p=0,010$ ) y del SNC ( $p=0,003$ ), en comparación con otros grupos de AINE. (Tabla 45)

Tabla 45. Grupos de AINE implicados y antecedentes patológicos

AINE	Oxica	Pirazo	Salicil	Propióni	Acéti	Antraníl	Paraami
Antec	%	%	%	%	%	%	%
Infecci	11,1	16,8 <sup>(1)</sup>	8,2	8,2	10,6	0	5,5
Neopla	0	5,0	0,8	0,6	4,3	20	0
Sangre	0	1,0	1,6	0,6	0	0	0
Endoc	11,1	6,9	4,1	3,8	8,5	0	4,1
Mental	11,1	5,9	1,6	2,5	4,3	0	2,7
SNC	11,1	11,9 <sup>(2)</sup>	5,7	5,0	6,4	0	1,4
SCV	11,1	15,8	11,5	10,1	10,6	0	11,0
Respir	0	3	2,5	1,3	6,4	0	2,7
Digest	11,1	4,0	4,9	3,1	10,6	40	8,2
Piel	0	3,0	2,5	2,5	0	0	2,7
Locom	11,1	5,0	5,7	3,1	6,4	20	6,8
Genitou	11	6,9	1,6	1,3	8,5	0	2,7
Sintom	0	3,0	5,7	3,8	2,1	0	8,2
Ef. Sec.	0	1,0	0	0	0	0	0
Quirurg	22,2	10,9	8,2	5,0	4,3	0	6,8

Nota: respuesta múltiple

(1)  $X^2= 6,550$ ,  $p=0,010$   $p= 0,012$ , OR= 2,251, (1,194; 4,246)

(2)  $X^2= 8,934$ ,  $p=0,003$   $p= 0,004$ , OR= 3,135, (1,432; 6,862)

Tres de estas asociaciones fueron tomadas en cuenta para ser analizadas en detalle, dado que son las únicas que presentan una casuística suficiente para ser consideradas (al menos 20 reacciones con antecedente patológico). Se

encontró asociación significativa en los dos casos descritos de las pirazolonas. No hubo significación estadística en el caso de los paraminofenoles y antecedentes de enfermedades del SNC.

(1)Tabla de contingencia

			Antecedentes enf. infecciosas y parasitarias		Total
			No	Sí	No
Recuento	Grupo implicado pirazolonas	No	356	32	388
		Sí	84	17	101
	Total		440	49	489
% de Grupo implicado pirazolonas	Grupo implicado pirazolonas	No	91.8%	8.2%	100.0%
		Sí	83.2%	16.8%	100.0%
	Total		90.0%	10.0%	100.0%
% de Antecedentes enf. infecciosas y parasitarias	Grupo implicado pirazolonas	No	80.9%	65.3%	79.3%
		Sí	19.1%	34.7%	20.7%
	Total		100.0%	100.0%	100.0%

$X^2=6,550$ ,  $p=0,010$

(2)Tabla de contingencia

			Antecedentes enf. SNC y órganos sensoriales		Total
			No	Sí	No
Recuento	Grupo implicado pirazolonas	No	372	16	388
		Sí	89	12	101
	Total		461	28	489
% de Grupo implicado pirazolonas	Grupo implicado pirazolonas	No	95.9%	4.1%	100.0%
		Sí	88.1%	11.9%	100.0%
	Total		94.3%	5.7%	100.0%
% de Antecedentes enf. SNC y órganos sensoriales	Grupo implicado pirazolonas	No	80.7%	57.1%	79.3%
		Sí	19.3%	42.9%	20.7%
	Total		100.0%	100.0%	100.0%

$\chi^2=8,934$ ,  $p=0,003$

(3)Tabla de contingencia

			Antecedentes enf. SNC y órganos sensoriales		Total
			No	Sí	No
Recuento	Grupo implicado paraaminofenoles	No	389	27	416
		Sí	72	1	73
	Total		461	28	489
% de Grupo implicado paraaminofenoles	Grupo implicado paraaminofenoles	No	93.5%	6.5%	100.0%
		Sí	98.6%	1.4%	100.0%
	Total		94.3%	5.7%	100.0%
% de Antecedentes enf. SNC y órganos sensoriales	Grupo implicado paraaminofenoles	No	84.4%	96.4%	85.1%
		Sí	15.6%	3.6%	14.9%
	Total		100.0%	100.0%	100.0%

#### 4.3.2 RA a los AINE y características de la reacción

##### 4.3.2.1 AINE implicados según síntomas

Los pacientes con RA con los propiónicos presentaron significativamente más síntomas cutáneos comparados con el resto de los otros grupos de AINE ( $p=0,039$ ). (Tabla 46)

Tabla 46. RA por grupos de AINE y síntomas

Síntomas	Cutáneo	Respir	Digest	Neurol	Anafil	Otros
Grupo	%	%	%	%	%	%
Oxicams	77,8	11,1	0	22,2	0	11,1
Pirazolonas	88,1	19,8	5,0	6,9	4	8,9
Salicilatos	83,6	18	2,5	6,6	3,3	12,3
Propiónicos	90,6 <sup>(1)</sup>	23,3	0,6	3,8	1,9	10,1
Acéticos	78,7	19,1	2,1	12,8	10,6	10,6
Antranílicos	60,0	20	0	0	40	20
Paraaminofenoles	84,9	15,1	1,4	8,2	4,1	9,6

Nota: Respuesta múltiple

(1)  $X^2= 4,562$ ,  $p= 0,039$   $P=0,042$ ,  $OR=1878$ , (1,024; 3.445)

Al relacionar los síntomas con cada uno de los AINE implicados (los cinco AINE más frecuentes), se observó que los pacientes con RA al metamizol, presentaron más síntomas digestivos que el resto de los AINE y esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,014$ ), igualmente se evidenció más síntomas neurológico y anafilaxia en los pacientes con RA con el diclofenac sódico ( $p=0,042$  y  $p=0,023$  respectivamente). (Tabla 47)

Tabla 47. Los cinco AINE más frecuentes según síntomas

Síntomas	Cutáneo	Respir	Digest	Neurol	Anafil	Otros	Total
<b>AINE</b>							
Ibuprofeno	126	34	1	6	2	14	140
AAS	99	22	3	8	4	15	119
Metamizol	86	20	5 <sup>(1)</sup>	7	4	9	98
Paracetamol	62	11	1	6	3	7	73
Diclofenac	20	4	1	4 <sup>(2)</sup>	3 <sup>(3)</sup>	4	25

1)  $X^2 = 6,030$ ,  $p = 0,014$

2)  $X^2 = 4,141$ ,  $p = 0,042$

3)  $X^2 = 5,143$ ,  $p = 0,023$

#### 4.3.2.2 Síntomas según sexo

Se encontró un mayor porcentaje de hombres con síntomas cutáneos ( $p=0,001$ ), mientras que hubo mayor porcentaje de mujeres con síntomas respiratorios ( $p=0,008$ ) y neurológicos ( $P=0,001$ ). (Tabla 48)

Tabla 48. RA por sexo y síntomas

sexo	M	F	Total reacciones
Síntomas	%	%	
Cutáneos	92,4 <sup>(1)</sup>	81,9	420
Respiratorios	13,0	22,7 <sup>(2)</sup>	93
Digestivos	2,2	2,3	11
Neurológicos	1,6	9,2 <sup>(3)</sup>	31
Anafilaxia	3,8	3,6	18
Otros síntoma	7,0	12,5	51

Nota: Respuesta múltiple

(1)  $X^2 = 10,511$ ,  $p = 0,001$

(2)  $X^2 = 7,062$ ,  $p = 0,008$

(3)  $X^2 = 11,155$ ,  $p = 0,001$

(1)Tabla de contingencia

			Síntomas cutáneos		Total
			No	Sí	No
Recuento	Sexo	masculino	14	171	185
		femenino	55	249	304
		Total	69	420	489
% de Sexo	Sexo	masculino	7.6%	<b>92.4%</b>	100.0%
		femenino	18.1%	<b>81.9%</b>	100.0%
		Total	14.1%	85.9%	100.0%

(2)Tabla de contingencia

			Síntomas respiratorios		Total
			No	Sí	No
Recuento	Sexo	masculino	161	24	185
		femenino	235	69	304
		Total	396	93	489
% de Sexo	Sexo	masculino	87.0%	<b>13.0%</b>	100.0%
		femenino	77.3%	<b>22.7%</b>	100.0%
		Total	81.0%	19.0%	100.0%



(3)Tabla de contingencia

			Síntomas neurrológicos		Total
			No	Sí	No
Recuento	Sexo	masculino	182	3	185
		Femenino	276	28	304
		Total	458	31	489
% de Sexo	Sexo	masculino	98.4%	<b>1.6%</b>	100.0%
		Femenino	90.8%	<b>9.2%</b>	100.0%
		Total	93.7%	6.3%	100.0%

$$X^2 = 11,155, p = 0,001$$

#### 4.3.2.3 Síntomas según edad

El promedio de edad de los sujetos según los diferentes síntomas presentados es más o menos homogéneo, con excepción de los sujetos que presentaron síntomas digestivos, quienes tienen una edad promedio significativamente mayor que el resto del grupo. Como se ve a continuación en los estadísticos de contraste, la asociación síntoma digestivo con edad se encuentra cerca de la significancia ( $p = 0,055$ ). (Tabla 49)

Tabla 49. Síntomas y edad

#### Resultados pruebas estadísticas

Síntomas	$X^2$	P	media edad
Cutáneos	10,880	0,092	38,19
Respiratorios	5,676	0,460	37,60
Digestivos	7,127	0,309	47,36 <sup>(1)</sup>
Neurrológicos	7,857	0,249	38,42
Anafilaxia	8,700	0,191	39,61
Otros síntomas	10,999	0,088	39,90

Prueba de Mann-Whitney.  $P = 0,055$

## Rangos

Síntomas digestivos		N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad	No	478	243.14	116221.00
	Sí	11	325.82	3584.00
	Total	489		

## Estadísticos de contraste (a)

	Edad
U de Mann-Whitney	1740.000
W de Wilcoxon	116221,000
Z	-1.919
Sig. (bilateral)	<b>.055</b>

a Variable de agrupación: Síntomas digestivos

#### 4.3.2.4 Inicio de reacción según AINE implicado

El inicio de reacción es de tipo inmediato en la mayoría de los grupos de AINE (57,2%). Sin embargo, en el grupo de los paraaminofenoles aparece un menor porcentaje de reacciones cuyo inicio fue inmediato (35,3%), en comparación con el resto de grupos de AINE (Tabla 50). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0,020$ ).

Tabla 50. Grupo de AINE e inicio de reacción

Grupo	Inicio	Inmediata	%	Acelerada	%	Tardía	%	Total
Oxicams		2	40	1	20	2	40	5
Pirazolonas		38	67,8	9	16,1	9	16,1	56
Salicilatos		46	65,7	13	18,6	11	15,7	70
Propiónicos		55	53,9	22	21,6	25	24,5	102
Acéticos		13	50,0	5	19,2	8	30,8	26
Antranílicos		1	33,3	1	33,3	1	33,3	3
Paraaminofenol		12	35,3 <sup>(1)</sup>	12	35,3	10	29,4	34
Todos		158	57,3	60	21,7	58	21,0	276

(1)  $X^2 = 7,843$ ,  $p = 0,020$ 

(1) Tabla de contingencia

				Inicio de la reacción			Total
				Inmediata	Acelerada	Tardía	Inmediata
Recuento	Grupo implicado paraaminofenoles	No		146	48	48	242
		Sí		12	12	10	34
	Total		158	60	58	276	
% de Grupo implicado paraaminofenoles	Grupo implicado paraaminofenoles	No		60.3%	19.8%	19.8%	100.0%
		Sí		35.3%	35.3%	29.4%	100.0%
	Total		57.2%	21.7%	21.0%	100.0%	
% de Inicio de la reacción	Grupo implicado paraaminofenoles	No		92.4%	80.0%	82.8%	87.7%
		Sí		7.6%	20.0%	17.2%	12.3%
	Total		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
Residuos corregidos	Grupo implicado paraaminofenoles	No		2.8	-2.0	-1.3	
		Sí		-2.8	2.0	1.3	

### 4.3.3 Pruebas Cutáneas y AINE implicados

Las pruebas cutáneas con neumoalergenos se asociaron significativamente de forma positiva con el AAS con un 76,6% ( $p= 0,003$ ), y de forma negativa con el metamizol con un 51% ( $p= 0,018$ ) y diclofenaco con un 33,3% ( $p= 0,02$ ). Para el análisis estadístico con tablas de contingencia, solamente se tomó en cuenta el AAS y el metamizol, que eran los que presentaban un número de casos suficiente. (Tabla 51)

En cuanto a las PC alimentarias, se halló relación significativa positiva con el ketoprofeno, aunque el escaso número de casos impidió su análisis estadístico más pormenorizado. (Tabla 51)

Tabla 51. RA a los AINE y PC positivas

AINE	PC +		Neumoalergenos		Alimentos	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
AAS	77	76,6 <sup>(1)</sup>	46	37		
Aceclofenaco	3	33,3	3	0		
Ácido niflúmico	1	100	0	0		
Clonixinato	2	50	3	33,3		
Diclofenac sód	12	33,3 <sup>(2)</sup>	4	25		
Ibuprofeno	78	65,4	47	38,3		
Ketoprofeno	5	60	2	100 <sup>(4)</sup>		
Ketorolaco	9	55,6	5	20		
Meloxicam	1	0	1	100		
Metamizol	51	51 <sup>(3)</sup>	30	26,7		
Naproxeno	8	62,5	4	75		
Paracetamol	34	61,8	12	25		
Piroxicam	1	100	1	0		
Propifenazona	1	100	0	0		
Total	180	64,4	100	34,0		

(1)  $X^2= 8,711$ ,  $p= 0,003$

(2)  $X^2= 5,431$ ,  $p= 0,020$

(3)  $X^2= 5,626$ ,  $p= 0,018$

(4)  $X^2= 3,962$ ,  $p= 0,047$

(1) Tabla de contingencia

			fármaco implicado AAS		Total
			si	No	Si
Recuento	PC ambientales gr	Negativo	18	46	64
		Algún positive	59	57	116
	Total		77	103	180
% de PC ambientales gr	PC ambientales gr	Negativo	28.1%	71.9%	100.0%
		Algún positive	50.9%	49.1%	100.0%
	Total		42.8%	57.2%	100.0%
% de fármaco implicado AAS	PC ambientales gr	Negativo	23.4%	44.7%	35.6%
		Algún positive	<b>76.6%</b>	<b>55.3%</b>	64.4%
	Total		100.0%	100.0%	100.0%

(3)Tabla de contingencia

			fármaco implicado metamizol		Total
			Si	No	Si
Recuento	PC ambientales gr	Negativo	23	41	64
		Algún positive	23	93	116
		Total	46	134	180
% de PC ambientales gr	PC ambientales gr	Negativo	35.9%	64.1%	100.0%
		Algún positive	19.8%	80.2%	100.0%
		Total	25.6%	74.4%	100.0%
% de fármaco implicado metamizol	PC ambientales gr	Negativo	50.0%	30.6%	35.6%
		Algún positive	50.0%	69.4%	64.4%
		Total	100.0%	100.0%	100.0%

#### 4.3.4 Pruebas de Provocación Oral Simple Ciego

##### 4.3.4.1 POSC según antecedentes personales

No se encontró asociación significativa entre las PO positivas a los AINE con antecedentes alérgicos. En cuanto a los antecedentes patológicos, se halló que el celecoxib se asocia significativamente pero la casuística es demasiado pequeña (dos casos) para que se pueda considerar estos resultados de manera estadística. (Tabla 52)

Tabla 52. POSC positivas y antecedentes

Antecedentes	Alérgicos	Patológicos	PO
PO +	%	%	Positivas
AAS	75,0	37,5	16
Aceclofenaco	33,3	0	3
Ácido niflúmico	0	0	0
Celecoxib	33,3	100 <sup>(1)</sup>	2
Clonixinato	0	0	0
Diclofenac sódico	0	0	1
Etofenamato	100	100	1
Ibuprofeno	66,7	25,0	12
Isonoxina	0	0	0
Ketoprofeno	100	0	1
Ketorolaco	0	0	0
Meloxicam	0	0	0
Metamizol	60,0	40,0	5
Naproxeno	0	0	0
Paracetamol	100	50,0	2
Rofecoxib	100	33,3	1
Tenoxicam	0	0	0

(1)  $X^2 = 4,486$ ,  $p = 0,034$

#### 4.3.4.2 POSC de AINE según sexo

No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre sexo y POSC, ni en grupo, ni individualmente para cada fármaco.



#### **4.3.4.3 POSC de AINE según edad**

Al asociar las POSC positivas con edad, sólo se encontró una relación significativa con el grupo de los diaheterociclicos (celecoxib, rofecoxib), pero no se considera su análisis estadístico por lo reducido de su casuística (tres casos).

#### **4.3.5 Diagnósticos**

Atendiendo a los diagnósticos según grupo de fármacos, y a los cinco grupos más frecuentes, entre los pacientes que tenían implicados los salicilatos, se da el mayor porcentaje de intolerantes (64,8%), mientras que con las pirazonas aparece el mayor porcentaje de alérgicos (18,2%), seguidas de propiónicos y ac. acéticos (15,8%). Los que presentan más pacientes con buena tolerancia son los paraminofenoles (62,8%). Aunque los antranílicos presentan un mayor porcentaje de pacientes alérgicos (60%), hay que tener en cuenta que solamente representa a tres pacientes implicados. (Tabla 53, figura 21)

Tabla 53. Diagnóstico por grupo de AINE implicado

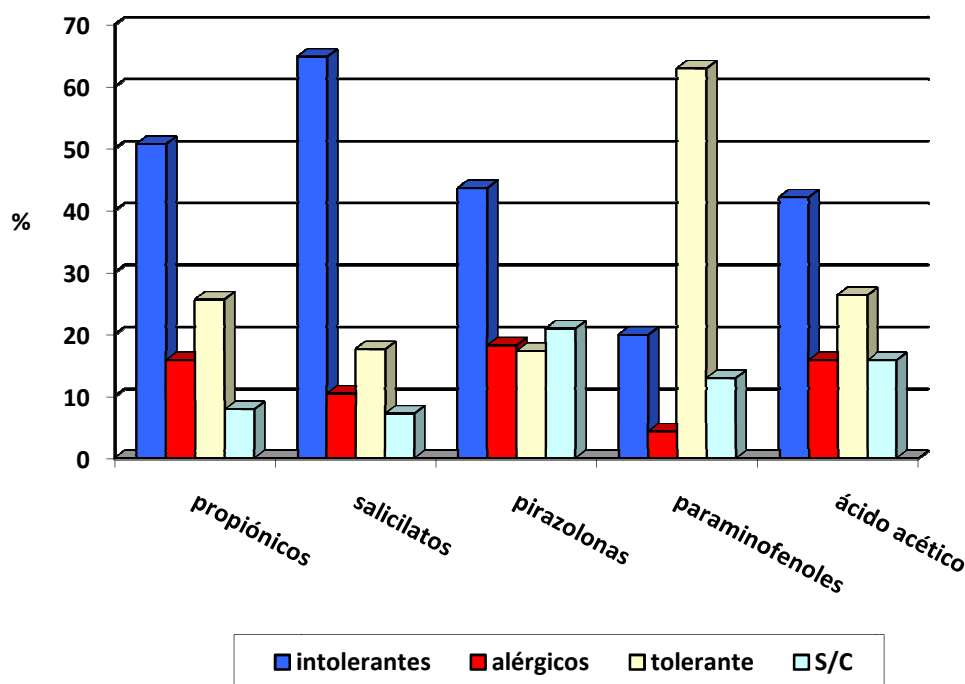
Grupos	I	%	A	%	T	%	S/C	%	Total	%
D. oxicams	6	60	1	10	2	20	1	10	10	100
%	2,4		1,4		1,4		1,6			
Pirazonas	48	43,6	20	18,2	19	17,3	23	20,9	110	100
%	19,3		27,8		13,6		37,7			
Salicilatos	81	64,8	13	10,4	22	17,6	9	7,2	125	100
%	32,5		18,0		15,7		14,8			
Propiónico	83	50,6	26	15,8	42	25,6	13	7,9	164	100
%	33,3		36,1		30,0		21,3			
A. acético	16	42,1	6	15,8	10	26,3	6	15,8	38	100
%	6,5		8,3		7,1		9,8			
A. antranílico	1	20	3	60	1	20	0	0	5	100
%	0,4		4,2		0,7		0			
Paraminofenol	14	19,9	3	4,3	44	62,8	9	12,9	70	100
%	5,6		4,2		31,5		14,8			
Total	249	0	72	0	140	0	61	0	522	100
%	100		100		100		100			

Notas: I= intolerantes, A= alérgicos, T= tolerantes, S/C= sin confirmar.

Columna: Porcentajes en base al total de cada tipo de diagnóstico.

Fila: Porcentajes en base al total de cada grupo de fármaco implicado.

Figura 21. Diagnósticos de los grupos de AINE más frecuentes



Entre los pacientes con intolerancia, un 33,3% tenían implicados los ácidos propiónicos, un 32,5% los salicilatos y un 19,3% las pirazolonas. Por otra parte, entre los pacientes alérgicos un 36,1% tenían implicados los propiónicos y un 27,8% las pirazolonas (Tabla 53).

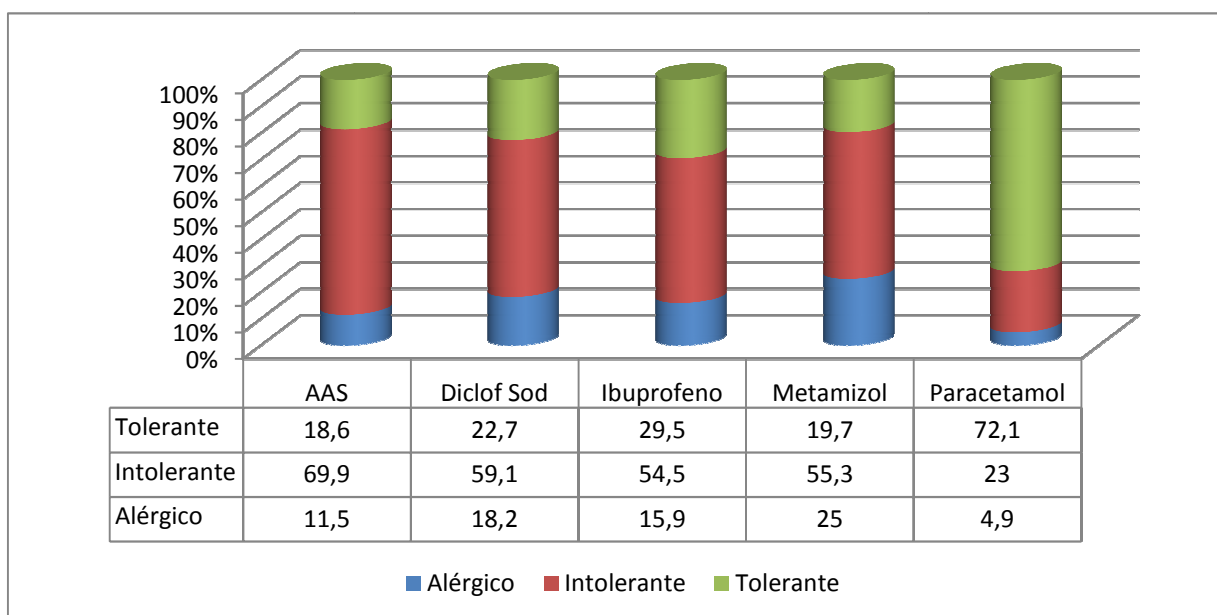
Al tomar en cuenta los cinco fármacos más frecuentes la distribución es similar. El AAS aparece como el que presenta mayor porcentaje de intolerantes con un 69,9% y el paracetamol como el menor (23%). Por otro lado, el metamizol presentó el mayor porcentaje de alérgicos (25%) y el paracetamol el menor.

El paracetamol fue con gran diferencia el mejor tolerado (72,1%), seguido por el ibuprofeno (29,5%). El AINE que menos toleraron los pacientes fue el AAS, con un 18,6%. (Tabla 54, figura 22)

Tabla 54. AINE y Diagnósticos

Diagnósticos	A	%	I	%	T	%	Total
AINE							
AAS	13	11,5	79	69,9	21	18,6	113
Aceclofenaco	1	14,3	4	57,1	2	28,6	7
Ácido niflúmico	2	50,0	1	25,0	1	25,0	4
Clonixinato	0	0	2	66,7	1	33,3	3
Diclofenac sód	4	18,2	13	59,1	5	22,7	22
Etofenamato	1	100	0	0	0	0	1
Ibuprofeno	21	15,9	72	54,5	39	29,5	132
Ketoprofeno	1	14,3	4	57,1	2	28,6	7
Ketorolaco	2	20,0	3	30,0	5	50,0	10
Meloxicam	1	33,3	1	33,3	1	33,3	3
Metamizol	20	23,8	48	57,1	16	19,1	84
Naproxeno	5	38,5	6	46,2	2	15,4	13
Paracetamol	3	4,9	14	23,0	44	72,1	61
Piroxicam	0	0	5	100	0	0	5
Propifenazona	0	0	0	0	2	100	2
Tenoxicam	0	0	0	0	1	100	1

Figura 22. Diagnósticos de los cinco AINE más frecuentes



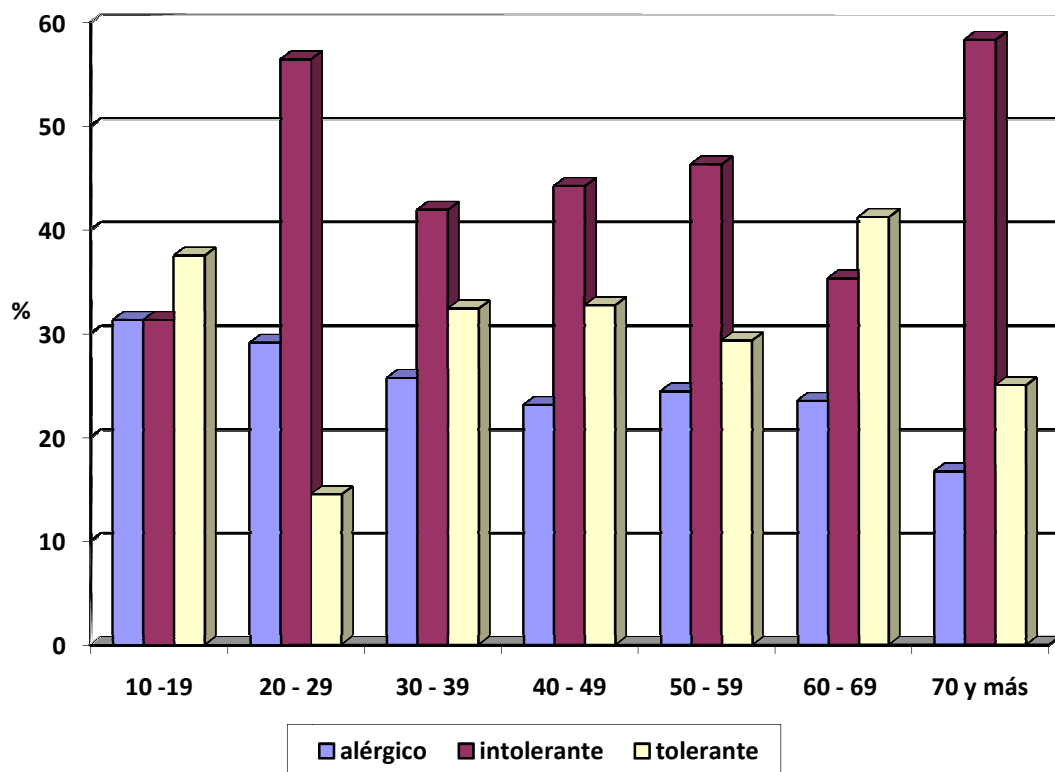
#### 4.3.5.1 Diagnósticos según edad

Entre los diferentes grupos de edad, el grupo de 10 a 19 años de edad aparece con el porcentaje más alto (31,3%) con diagnósticos de RA de tipo alérgico, y el grupo de mayores de 70 años como el que presentó el menor porcentaje (16,7%). Lo contrario sucedió con los intolerantes, el menor porcentaje fue el grupo de 10 a 19 años y el mayor porcentaje fue el grupo de los mayores de 70 años. No aparece ninguna relación estadísticamente significativa entre los grupos de edad y los diagnósticos. Hubo 41 sujetos a quienes no se confirmó el diagnóstico porque en su mayoría eran pacientes recientes a quienes no se les había completado la prueba de provocación. (Tabla 55, figura 23)

Tabla 55. Diagnósticos según grupo de edad

Diagnósticos	A	%	I	%	T	%	Total
Edad							
10-19	10	31.3%	10	31.3%	12	37.5%	32
20-29	16	29.1%	31	56.4%	8	14.5%	55
30-39	19	25.7%	31	41.9%	24	32.4%	74
40-49	12	23.1%	23	44.2%	17	32.7%	52
50-59	10	24.4%	19	46.3%	12	29.3%	41
60-69	4	23.5%	6	35.3%	7	41.2%	17
≥ 70	2	16.7%	7	58.3%	3	25.0%	12
Total	73	25.8%	127	44.9%	83	29.3%	283

Figura 23. Diagnósticos según grupo de edad



Entre los alérgicos, los pacientes que presentaron menor promedio de edad fueron los que refirieron RA con ibuprofeno (29,2 años); en cambio, los que presentaron RA con el diclofenac sódico (57,5 años) y aceclofenaco (57 años) tenían el mayor promedio de edad. Los promedios de edad de los pacientes con reacciones al AAS (37,36 años) y al ibuprofeno (35,01 años) fueron bajos, en cambio el del paracetamol (48,18 años) fue mucho más alto que el del total de pacientes (38,09 años). La media de edad de las RA al AAS en los alérgicos (33,54 años) y en los intolerantes (36,54 años) son más bajas que la de los tolerantes (43,48 años). Los intolerantes al aceclofenaco, al diclofenac, al ketorolaco, al ketoprofeno y al paracetamol tienen un promedio de edad más alto que el total de intolerantes. (Tabla 56, figura 24)

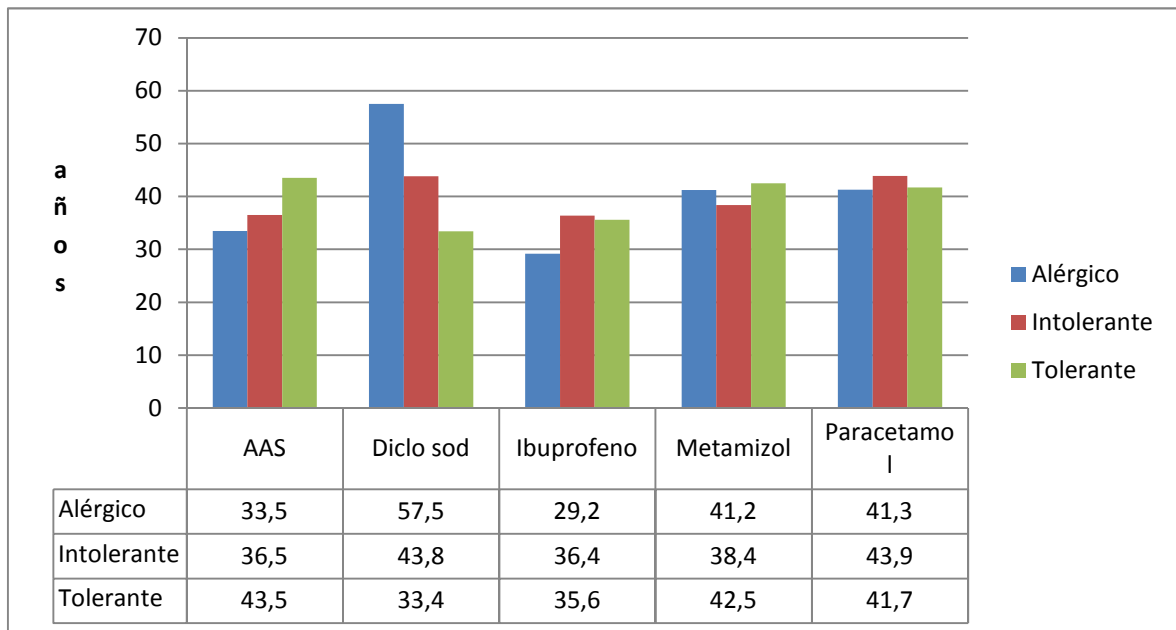
Tabla 56. Promedio de edad y diagnósticos según AINE

AINE	Dx	A	I	T	Total	Fr
AAS		33,54	36,54	43,48	37,36	113
Aceclofenaco		57,0	44,25	58,0	50,0	7
Ácido niflúmico		38,0	44,0	28,0	37,0	4
Clonixinato		0	20,5	38,0	26,33	3
Diclofenac sód		57,50	43,77	33,40	43,91	22
Etofenamato		42,0	0	0	42,0	1
Ibuprofeno		29,24	36,36	35,62	35,01	132
Ketoprofeno		52,00	55,75	25,00	46,43	7
Ketorolaco		44,5	50,0	40,2	44,0	10
Meloxicam		55,0	45,0	36,0	45,33	3
Metamizol		41,21	38,40	42,47	39,91	84
Naproxeno		34,0	37,5	38,0	36,23	13
Paracetamol		41,33	43,93	41,68	48,18	61
Piroxicam		0	51,6	0	51,6	5
Propifenazona		0	0	34,0	34,0	2
Tenoxicam		0	0	25,0	25,0	1
Total		36,93	39,10	39,60	38,69	

Nota: A= Alérgico, I= Intolerante, T= Tolerante



Figura 24. Edad según diagnósticos de los cinco AINE más frecuentes



En las RA donde el AAS, el ibuprofeno y el paracetamol estaban implicados se encontraron asociaciones significativas con la edad:

- En el grupo de edad 20-29 años se observó mayor porcentaje de alérgicos al AAS ( $p=0,005$ ) y menor porcentaje de tolerantes ( $p=0,05$ ).

Tabla de contingencia

			Diagnóstico final AAS gr			Total
			Alérgico	Intolerante	Tolerante	Alérgico
Recuento	Edad (grupos)	10-19	1	9	4	14
		20-29	6	20	2	28
		30-39	2	20	4	26
		40-49	2	16	3	21
		50-59	1	8	3	12
		60-69	1	3	2	6
		>= 70	0	3	3	6
		Total	13	79	21	113
% de Edad (grupos)	Edad (grupos)	10-19	7.1%	64.3%	28.6%	100.0%
		20-29	21.4%	71.4%	7.1%	100.0%
		30-39	7.7%	76.9%	15.4%	100.0%
		40-49	9.5%	76.2%	14.3%	100.0%
		50-59	8.3%	66.7%	25.0%	100.0%
		60-69	16.7%	50.0%	33.3%	100.0%
		>= 70	.0%	50.0%	50.0%	100.0%
		Total	11.5%	69.9%	18.6%	100.0%
% de Diagnóstico final AAS gr	Edad (grupos)	10-19	7.7%	11.4%	19.0%	12.4%
		20-29	46.2%	25.3%	9.5%	24.8%
		30-39	15.4%	25.3%	19.0%	23.0%
		40-49	15.4%	20.3%	14.3%	18.6%
		50-59	7.7%	10.1%	14.3%	10.6%
		60-69	7.7%	3.8%	9.5%	5.3%
		>= 70	.0%	3.8%	14.3%	5.3%

	Total		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Residuos corregidos	Edad (grupos)	10-19	-5	-5	1.0	
		20-29	1.9	.2	-1.8	
		30-39	-7	.9	-5	
		40-49	-3	.7	-6	
		50-59	-4	-3	.6	
		60-69	.4	-1.1	1.0	
		>= 70	-9	-1.1	2.0	

- En el grupo de 10 -19 años se observó menor porcentaje de intolerantes al ibuprofeno ( $p=0,02$ ), mientras que en el grupo de 20-29 años se encontró menor porcentaje de tolerantes ( $p=0,01$ ).

Tabla de contingencia

			Diagnóstico final ibuprofeno gr			Total
			Alérgico	Intolerante	Tolerante	Alérgico
Recuento	Edad (grupos)	10-19	6	8	10	24
		20-29	6	19	3	28
		30-39	4	17	10	31
		40-49	3	15	7	25
		50-59	2	8	8	18
		60-69	0	3	1	4
		>= 70	0	2	0	2
		Total	21	72	39	132
% de Edad (grupos)	Edad (grupos)	10-19	25.0%	33.3%	41.7%	100.0%
		20-29	21.4%	67.9%	10.7%	100.0%
		30-39	12.9%	54.8%	32.3%	100.0%
		40-49	12.0%	60.0%	28.0%	100.0%
		50-59	11.1%	44.4%	44.4%	100.0%
		60-69	.0%	75.0%	25.0%	100.0%
		>= 70	.0%	100.0%	.0%	100.0%
		Total	15.9%	54.5%	29.5%	100.0%
% de Diagnóstico final ibuprofeno gr	Edad (grupos)	10-19	28.6%	11.1%	25.6%	18.2%
		20-29	28.6%	26.4%	7.7%	21.2%
		30-39	19.0%	23.6%	25.6%	23.5%
		40-49	14.3%	20.8%	17.9%	18.9%
		50-59	9.5%	11.1%	20.5%	13.6%
		60-69	.0%	4.2%	2.6%	3.0%
		>= 70	.0%	2.8%	.0%	1.5%
		Total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Residuos corregidos	Edad	10-19	1.3	-2.3	1.4	

---

(grupos)	20-29	.9	1.6	-2.5	
	30-39	-.5	.0	.4	
	40-49	-.6	.6	-.2	
	50-59	-.6	-.9	1.5	
	60-69	-.9	.8	-.2	
	>= 70	-.6	1.3	-.9	

- En el grupo de edad de 50-59 años se observó mayor porcentaje de intolerantes al paracetamol ( $p=0,001$ ) y menor porcentaje de tolerantes ( $p=0,05$ ).

Tabla de contingencia

			Diagnóstico final paracetamol gr			Total
			Alérgico	Intolerante	Tolerante	Alérgico
Recuento	Edad (grupos)	10-19	0	1	5	6
		20-29	1	4	7	12
		30-39	1	1	10	12
		40-49	0	1	9	10
		50-59	0	5	4	9
		60-69	1	0	5	6
		>= 70	0	2	4	6
		Total	3	14	44	61
% de Edad (grupos)	Edad (grupos)	10-19	.0%	16.7%	83.3%	100.0%
		20-29	8.3%	33.3%	58.3%	100.0%
		30-39	8.3%	8.3%	83.3%	100.0%
		40-49	.0%	10.0%	90.0%	100.0%
		50-59	.0%	55.6%	44.4%	100.0%
		60-69	16.7%	.0%	83.3%	100.0%
		>= 70	.0%	33.3%	66.7%	100.0%
		Total	4.9%	23.0%	72.1%	100.0%
% de Diagnóstico final paracetamol gr	Edad (grupos)	10-19	.0%	7.1%	11.4%	9.8%
		20-29	33.3%	28.6%	15.9%	19.7%
		30-39	33.3%	7.1%	22.7%	19.7%
		40-49	.0%	7.1%	20.5%	16.4%
		50-59	.0%	35.7%	9.1%	14.8%
		60-69	33.3%	.0%	11.4%	9.8%
		>= 70	.0%	14.3%	9.1%	9.8%
		Total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Residuos corregidos	Edad	10-19	-.6	-.4	.6	

(grupos)	20-29	.6	1.0	-1.2	
	30-39	.6	-1.3	1.0	
	40-49	-.8	-1.1	1.4	
	50-59	-.7	2.5	-2.0	
	60-69	1.4	-1.4	.6	
	>= 70	-.6	.6	-.3	

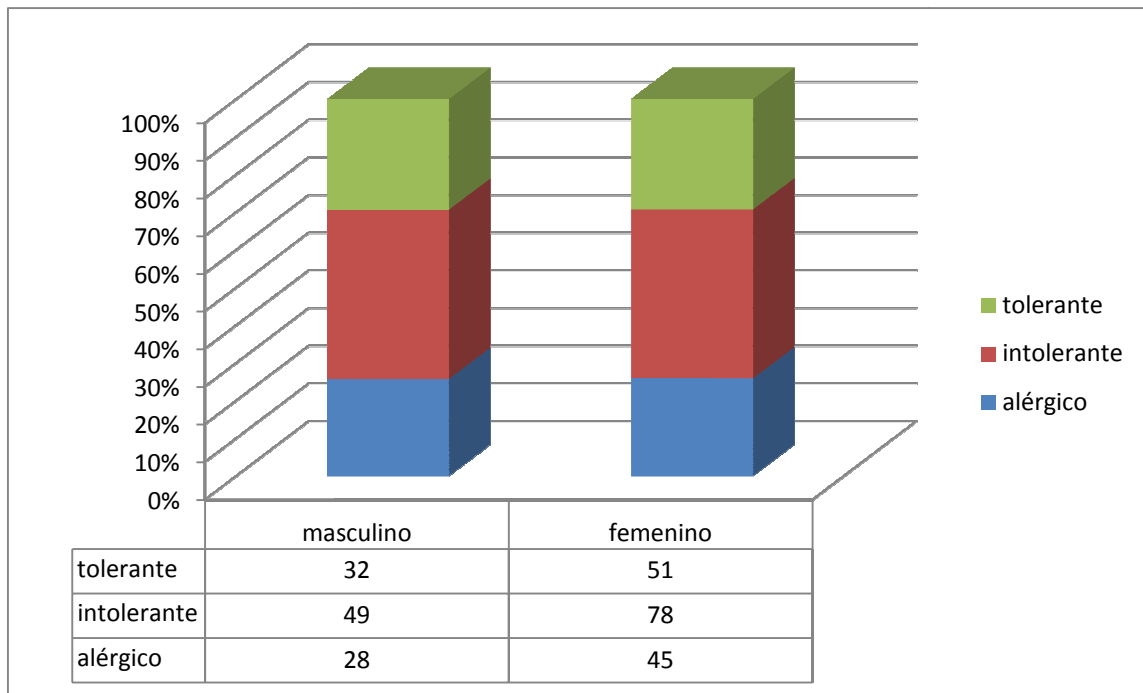
#### 4.3.5.2 Diagnósticos según sexo

La proporción de los diferentes diagnósticos se mantiene equivalente entre hombres y mujeres, con una razón aproximadas de 2:3 para todos. (Tabla 57, figura 25)

Tabla 57. Porcentaje de diagnósticos y sexo

Sexo	Masculino	Femenino	Todos	%
Diagnóstico	%	%	Fr	
Alérgico	38,4	61,6	73	100
Intolerante	38,6	61,4	127	100
Tolerante	38,6	61,4	83	100
Total	38,5	61,5	283	100

Figura 25. Diagnósticos según sexo



Al hacer la asociación por fármaco implicado, mediante el análisis de residuos, se encontró que sólo en las RA con el AAS el diagnóstico tenía alguna relación significativa con el sexo: el porcentaje de hombres diagnosticados como tolerantes es significativamente mayor que el porcentaje global ( $p < 0,05$ ).



Tabla de contingencia

			Sexo		Total
			Masculino	femenino	Masculine
Recuento	Diagnóstico final AAS gr	Alérgico	5	8	13
		Intolerante	33	46	79
		Tolerante	14	7	21
	Total	52	61	113	
% de Diagnóstico final AAS gr	Diagnóstico final AAS gr	Alérgico	38.5%	61.5%	100.0%
		Intolerante	41.8%	58.2%	100.0%
		Tolerante	66.7%	33.3%	100.0%
	Total	46.0%	54.0%	100.0%	
% de Sexo	Diagnóstico final AAS gr	Alérgico	9.6%	13.1%	11.5%
		Intolerante	63.5%	75.4%	69.9%
		Tolerante	26.9%	11.5%	18.6%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%	
Residuos corregidos	Diagnóstico final AAS gr	Alérgico	-.6	.6	
		Intolerante	-1.4	1.4	
		Tolerante	2.1	-2.1	

#### 4.3.5.3 Diagnósticos según antecedentes alérgicos

Entre los sujetos sin antecedente alérgico se encontraron proporcionalmente más sujetos con un diagnóstico de tipo alérgico (34,9%), en comparación con los sujetos que refirieron algún antecedente alérgico (21,8%). Esta relación resultó ser significativa ( $p = 0,034$ ). (Tabla 58)

Tabla 58. Diagnóstico según antecedente alérgico

Diagnóstico	A	%	I	%	T	%	Total	%
Ant. Alerg.							Fr	
Si	43	21,8	97	49,2	57	28,9	197	100
No	30	34,9	30	34,9	26	30,2	86	100
Total	73	25,8	127	44,9	83	29,3	283	100

$$\chi^2 = 6,740, p = 0,034$$

Destacan tres fármacos por presentar un alto porcentaje de intolerantes con antecedentes alérgicos, que son el ibuprofeno (60,6%), el metamizol (63,2%) y el AAS (70%). (Tabla 59)

Tabla 59. Antecedentes alérgicos y diagnósticos según fármacos

Diagnóstico	A	%	I	%	T	%	Total	%
AINE							Fr	
AAS	9	10	63	70	18	20	90	100
Aceclofenaco	0	0	3	75	1	25	4	100
Ácido niflúmico	1	50	0	0	1	50	2	100
Clonixinato	0	0	2	100	0	0	2	100
Diclofenac sodi	1	11,1	6	66,7	2	22,2	9	100
Etofenamato	1	100	0	0	0	0	1	100
Ibuprofeno	11	11,7	57	60,6 <sup>(1)</sup>	26	27,7	94	100
Ketoprofeno	1	16,7	3	50,0	2	33,3	6	100
Ketorolaco	1	12,5	2	25	5	62,5	8	100
Meloxicam	1	50	0	0	1	50	2	100
Metamizol	11	19,3	36	63,2	10	17,5	57	100
Naproxeno	4	40	5	50	1	10	10	100
Paracetamol	2	5,6	11	30,6	23	63,9	36	100
Piroxicam	0	0	3	100	0	0	3	100
Propifenazona	0	0	0	0	2	100	2	100
Total	43	13,2	191	58,6	92	28,2	326	100

(1)  $p = 0,05$

Entre los pacientes que presentaron RA con ibuprofeno, con algún antecedente alérgico, se encontró, un porcentaje significativamente mayor ( $p=0,05$ ) de sujetos intolerantes a los AINE y un porcentaje significativamente menor de sujetos alérgicos ( $p=0,05$ ).

Tabla de contingencia

			antecedentes alérgicos		Total
			no	Si	No
Recuento	Diagnóstico	Alérgico	10	11	21
	final ibuprofeno	Intolerante	15	57	72
	gr	Tolerante	13	26	39
	Total		38	94	132
% de Diagnóstico final ibuprofeno gr	Diagnóstico	Alérgico	47.6%	52.4%	100.0%
	final ibuprofeno	Intolerante	20.8%	79.2%	100.0%
	gr	Tolerante	33.3%	66.7%	100.0%
	Total		28.8%	71.2%	100.0%
% de antecedentes alérgicos	Diagnóstico	Alérgico	26.3%	11.7%	15.9%
	final ibuprofeno	Intolerante	39.5%	60.6%	54.5%
	gr	Tolerante	34.2%	27.7%	29.5%
	Total		100.0%	100.0%	100.0%
Residuos corregidos	Diagnóstico	Alérgico	2.1	-2.1	
	final ibuprofeno	Intolerante	-2.2	2.2	
	gr	Tolerante	.7	-.7	

Al asociar los diagnósticos de las RA a AINE con los antecedentes alérgicos, se encontró con suficiente casuística, y con relaciones estadísticamente significativas mediante el análisis de los residuos, lo siguiente:

- En los pacientes intolerantes al paracetamol, el porcentaje de sujetos con antecedentes de angioedema es significativamente mayor ( $p < 0,01$ ) y entre los que resultaron tolerantes a esta droga es menor ( $p < 0,05$ ),

Tabla de contingencia

			antecedentes alérgicos angioedema		Total
			si	No	Si
Recuento	Diagnóstico final paracetamol gr	Alérgico	0	3	3
		Intolerante	3	11	14
		Tolerante	1	43	44
	Total	4	57	61	
% de Diagnóstico final paracetamol gr	Diagnóstico final paracetamol gr	Alérgico	.0%	100.0%	100.0%
		Intolerante	21.4%	78.6%	100.0%
		Tolerante	2.3%	97.7%	100.0%
	Total	6.6%	93.4%	100.0%	
% de antecedentes alérgicos angioedema	Diagnóstico final paracetamol gr	Alérgico	.0%	5.3%	4.9%
		Intolerante	75.0%	19.3%	23.0%
		Tolerante	25.0%	75.4%	72.1%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%	
Residuos corregidos	Diagnóstico final paracetamol gr	Alérgico	-.5	.5	
		Intolerante	2.6	-2.6	
		Tolerante	-2.2	2.2	

- Entre los pacientes intolerantes al AAS, el porcentaje de sujetos con antecedentes de asma es significativamente mayor ( $p < 0,05$ ), mientras en los alérgicos a dicho fármaco este porcentaje es menor ( $p < 0,02$ ).

Tabla de contingencia

			antecedentes alérgicos de asma		Total
			Si	No	si
Recuento	Diagnóstico final AAS gr	Alérgico	1	12	13
		Intolerante	34	45	79
		Tolerante	7	14	21
	Total	42	71	113	
% de Diagnóstico final AAS gr	Diagnóstico final AAS gr	Alérgico	7.7%	92.3%	100.0%
		Intolerante	43.0%	57.0%	100.0%
		Tolerante	33.3%	66.7%	100.0%
	Total	37.2%	62.8%	100.0%	
% de antecedentes alérgicos de asma	Diagnóstico final AAS gr	Alérgico	2.4%	16.9%	11.5%
		Intolerante	81.0%	63.4%	69.9%
		Tolerante	16.7%	19.7%	18.6%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%	
Residuos corregidos	Diagnóstico final AAS gr	Alérgico	-2.3	2.3	
		Intolerante	2.0	-2.0	
		Tolerante	-4	.4	

- En los diagnósticos para paracetamol, entre los alérgicos, el porcentaje de sujetos con antecedentes de conjuntivitis es significativamente mayor que el resto ( $p < 0,01$ ).

Tabla de contingencia

			antecedentes alérgicos conjuntivitis		Total
			si	No	Si
Recuento	Diagnóstico final paracetamol gr	Alérgico	2	1	3
		Intolerante	2	12	14
		Tolerante	4	40	44
	Total	8	53	61	
% de Diagnóstico final paracetamol gr	Diagnóstico final paracetamol gr	Alérgico	66.7%	33.3%	100.0%
		Intolerante	14.3%	85.7%	100.0%
		Tolerante	9.1%	90.9%	100.0%
	Total	13.1%	86.9%	100.0%	
% de antecedentes alérgicos conjuntivitis	Diagnóstico final paracetamol gr	Alérgico	25.0%	1.9%	4.9%
		Intolerante	25.0%	22.6%	23.0%
		Tolerante	50.0%	75.5%	72.1%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%	
Residuos corregidos	Diagnóstico final paracetamol gr	Alérgico	2.8	-2.8	
		Intolerante	.1	-.1	
		Tolerante	-1.5	1.5	

- En cuanto a ibuprofeno, entre los pacientes alérgicos el porcentaje de sujetos con antecedentes de rinitis es significativamente menor ( $p < 0,05$ ); mientras que entre los intolerantes este porcentaje es mayor que el resto ( $p < 0,01$ ).

Tabla de contingencia

			antecedentes alérgicos rinitis		Total
			si	No	Si
Recuento	Diagnóstico Alérgico	7	14	21	
	final ibuprofeno Intolerante	45	27	72	
	gr Tolerante	17	22	39	
	Total	69	63	132	
% de Diagnóstico final ibuprofeno gr	Diagnóstico Alérgico	33.3%	66.7%	100.0%	
	final ibuprofeno Intolerante	62.5%	37.5%	100.0%	
	gr Tolerante	43.6%	56.4%	100.0%	
	Total	52.3%	47.7%	100.0%	
% de antecedentes alérgicos rhinitis	Diagnóstico Alérgico	10.1%	22.2%	15.9%	
	final ibuprofeno Intolerante	65.2%	42.9%	54.5%	
	gr Tolerante	24.6%	34.9%	29.5%	
	Total	100.0%	100.0%	100.0%	
Residuos corregidos	Diagnóstico Alérgico	-1.9	1.9		
	final ibuprofeno Intolerante	2.6	-2.6		
	gr Tolerante	-1.3	1.3		

#### 4.3.5.4 Diagnósticos según antecedentes patológicos

En la tabla 60 se observa que al comparar los sujetos con antecedente patológicos con los que no refirieron estos antecedentes, según los diferentes diagnósticos (intolerantes, alérgicos y tolerantes), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.



Tabla 60. Diagnósticos según antecedentes patológicos de interés

Diagnóstico	A	%	I	%	T	%	Total	%
Ant. Pat.							Fr	
Si	34	24,8	62	45,3	41	29,9	137	100
No	39	26,7	65	44,5	42	28,8	146	100
Total	73	25,8	127	44,9	83	29,3	283	100

Se encontró asociación significativa entre antecedentes patológicos con diagnósticos en RA al metamizol, explicable mediante el análisis de residuos (Tabla 61). Al analizar por diagnósticos, entre los alérgicos se encontró un porcentaje significativamente mayor de sujetos con antecedentes patológicos ( $p < 0,05$ ) y entre los intolerantes un porcentaje menor ( $p < 0,05$ ).

En el caso de los pacientes alérgicos a paracetamol es interesante destacar que no hubo ningún caso con antecedentes patológicos.

Tabla 61. Antecedentes patológicos y diagnósticos según AINE

Diagnósticos	A	%	I	%	T	%	Total	%
AINE								
AAS	4	8,2	30	61,2	15	30,6	49	100
Aceclofenaco	0	0	1	33,3	2	66,7	3	100
Ácido niflúmico	1	33,3	1	33,3	1	33,3	3	100
Clonixinato	0	0	2	100	0	0	2	100
Diclofenac sód	3	27,3	7	63,6	1	9,1	11	100
Etofenamato	1	100	0	0	0	0	1	100
Ibuprofeno	5	10	30	60	15	30	50	100
Ketoprofeno	0	0	4	66,7	2	33,3	6	100
Ketorolaco	2	25,0	1	12,5	5	62,5	8	100
Meloxicam	0	0	0	0	1	100	1	100
Metamizol	16	29,1	28	50,9	11	20,0	55	100
Naproxeno	1	33,3	2	66,7	0	0	3	100
Paracetamol	0	0	8	29,6	19	70,4	27	100
Piroxicam	0	0	3	100	0	0	3	100
Propifenazona	0	0	0	0	2	100	2	100
Total	33	14,7	117	52,2	74	33,01	224	100

Tabla de contingencia

			antecedentes patológicos de interés		Total
			no	Si	No
Recuento	Diagnóstico final metamizol gr	Alérgico	3	16	19
		Intolerante	19	23	42
		Tolerante	5	10	15
	Total	27	49	76	
% de Diagnóstico final metamizol gr	Diagnóstico final metamizol gr	Alérgico	15.8%	84.2%	100.0%
		Intolerante	45.2%	54.8%	100.0%
		Tolerante	33.3%	66.7%	100.0%
	Total	35.5%	64.5%	100.0%	
% de antecedentes patológicos de interés	Diagnóstico final metamizol gr	Alérgico	11.1%	32.7%	25.0%
		Intolerante	70.4%	46.9%	55.3%
		Tolerante	18.5%	20.4%	19.7%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%	
Residuos corregidos	Diagnóstico final metamizol gr	Alérgico	-2.1	2.1	
		Intolerante	2.0	-2.0	
		Tolerante	-.2	.2	

#### 4.3.5.5 Diagnósticos según pruebas cutáneas

En la tabla 62 y en las sucesivas tablas de contingencia se observa que al comparar los sujetos según las pruebas cutáneas realizadas con los diferentes diagnósticos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las PC con pólenes y con frutas frescas.

Tabla 62. Diagnósticos según pruebas cutáneas

Diagnósticos	A	A	I	I	T	T	Total	%
PC	+	-	+	-	+	-		+
Latex	0	0	0	2	1	0	3	33,3
Acaros	8	27	16	65	9	35	160	20,6
Pólenes	16	19	56	25	26	18	160	61,2
Epitelio	6	29	17	67	9	35	160	20,0
Hongos	5	30	15	6	4	40	160	15,0
Frutos secos	5	13	8	37	6	20	89	21,3
Frutas frescas	6	12	7	38	2	23	88	17,0
Mariscos	0	18	1	44	2	23	88	3,4
Pescado	0	18	1	44	0	25	88	1,1
Anisakis	0	18	3	42	3	22	88	6,8

Nota: respuesta múltiple

- Se observó un mayor porcentaje de sujetos con pruebas cutáneas positivas a pólenes entre los intolerantes ( $p < 0,05$ ); en cambio, entre los pacientes alérgicos este porcentaje fue menor ( $p < 0,05$ ), en comparación con el porcentaje total.

Tabla de contingencia

			otros exámenes PC pólenes		Total
			Positivo	Negativo	positivo
Diagnóstico gr	Alérgico	Count	16	19	35
		% within Diagnóstico gr	45,7%	54,3%	100,0%
		% within otros exámenes PC pólenes	16,3%	30,6%	21,9%
		Adjusted Residual	-2,1	2,1	
	Intolerante	Count	56	25	81
		% within Diagnóstico gr	69,1%	30,9%	100,0%
		% within otros exámenes PC pólenes	57,1%	40,3%	50,6%
		Adjusted Residual	2,1	-2,1	
	Tolerante	Count	26	18	44
		% within Diagnóstico gr	59,1%	40,9%	100,0%
		% within otros exámenes PC pólenes	26,5%	29,0%	27,5%
		Adjusted Residual	-,3	,3	
Total	Count	98	62	160	
	% within Diagnóstico gr	61,3%	38,8%	100,0%	
	% within otros exámenes PC pólenes	100,0%	100,0%	100,0%	

- Entre los pacientes alérgicos, el porcentaje de sujetos con pruebas cutáneas positivas a frutas frescas ( $p < 0,05$ ) es significativamente mayor que el porcentaje global.

Tabla de contingencia

			otros exámenes PC frutas frescas		Total
			positivo	negativo	positivo
Diagnóstico gr	Alérgico	Count	6	12	18
		% within Diagnóstico gr	33,3%	66,7%	100,0%
		% within otros exámenes PC frutas frescas	40,0%	16,4%	20,5%
		Adjusted Residual	2,1	-2,1	
	Intolerante	Count	7	38	45
		% within Diagnóstico gr	15,6%	84,4%	100,0%
		% within otros exámenes PC frutas frescas	46,7%	52,1%	51,1%
		Adjusted Residual	-,4	,4	
	Tolerante	Count	2	23	25
		% within Diagnóstico gr	8,0%	92,0%	100,0%
		% within otros exámenes PC frutas frescas	13,3%	31,5%	28,4%
		Adjusted Residual	-1,4	1,4	
Total	Count	15	73	88	
	% within Diagnóstico gr	17,0%	83,0%	100,0%	
	% within otros exámenes PC frutas frescas	100,0%	100,0%	100,0%	

Al utilizar el análisis de los residuos, también se encontró relación estadísticamente significativa entre los siguientes fármacos con los alérgenos que se especifican a continuación:

- En los pacientes con RA de tipo alérgico al AAS, el porcentaje de sujetos con pruebas cutáneas positivas a frutos secos ( $p < 0,01$ ) y frutas frescas ( $p < 0,01$ ) es significativamente mayor que el porcentaje global.

Tabla de contingencia

			otros exámenes PC frutos secos		Total
			positivo	negativo	Positive
Recuento	Diagnóstico final AAS gr	Alérgico	3	1	4
		Intolerante	6	24	30
		Tolerante	0	7	7
	Total	9	32	41	
% de Diagnóstico final AAS gr	Diagnóstico final AAS gr	Alérgico	75.0%	25.0%	100.0%
		Intolerante	20.0%	80.0%	100.0%
		Tolerante	.0%	100.0%	100.0%
	Total	22.0%	78.0%	100.0%	
% de otros exámenes PC frutos secos	Diagnóstico final AAS gr	Alérgico	33.3%	3.1%	9.8%
		Intolerante	66.7%	75.0%	73.2%
		Tolerante	.0%	21.9%	17.1%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%	
Residuos corregidos	Diagnóstico final AAS gr	Alérgico	2.7	-2.7	
		Intolerante	-5	.5	
		Tolerante	-1.5	1.5	

Tabla de contingencia

			otros exámenes PC frutas frescas		Total
			positivo	negativo	Positive
Recuento	Diagnóstico final AAS gr	Alérgico	3	1	4
		Intolerante	5	25	30
		Tolerante	0	7	7
	Total	8	33	41	
% de Diagnóstico final AAS gr	Diagnóstico final AAS gr	Alérgico	75.0%	25.0%	100.0%
		Intolerante	16.7%	83.3%	100.0%
		Tolerante	.0%	100.0%	100.0%
	Total	19.5%	80.5%	100.0%	
% de otros exámenes PC frutas frescas	Diagnóstico final AAS gr	Alérgico	37.5%	3.0%	9.8%
		Intolerante	62.5%	75.8%	73.2%
		Tolerante	.0%	21.2%	17.1%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%	
Residuos corregidos	Diagnóstico final AAS gr	Alérgico	2.9	-2.9	
		Intolerante	-.8	.8	
		Tolerante	-1.4	1.4	

- En cuanto a ketorolaco, entre los pacientes intolerantes, el porcentaje de sujetos con pruebas cutáneas positivas a epitelio de animales es significativamente mayor ( $p < 0,01$ ), mientras que entre los tolerantes este porcentaje es menor ( $p < 0,05$ ) que el porcentaje global.



Tabla de contingencia

			otros exámenes PC epitelio de animales		Total
			positivo	negativo	Positive
Recuento	Diagnóstico	Alérgico	0	1	1
	final ketorolaco gr	Intolerante	2	0	2
		Tolerante	0	5	5
	Total		2	6	8
% de Diagnóstico final ketorolaco gr	Diagnóstico	Alérgico	.0%	100.0%	100.0%
	final ketorolaco gr	Intolerante	100.0%	.0%	100.0%
		Tolerante	.0%	100.0%	100.0%
	Total		25.0%	75.0%	100.0%
% de otros exámenes PC epitelio de animales	Diagnóstico	Alérgico	.0%	16.7%	12.5%
	final ketorolaco gr	Intolerante	100.0%	.0%	25.0%
		Tolerante	.0%	83.3%	62.5%
	Total		100.0%	100.0%	100.0%
Residuos corregidos	Diagnóstico	Alérgico	-.6	.6	
	final ketorolaco gr	Intolerante	2.8	-2.8	
		Tolerante	-2.1	2.1	

- Entre aquellos intolerantes a metamizol se observó un mayor porcentaje de sujetos con pruebas cutáneas positivas a pólenes ( $p < 0,05$ ); en cambio, entre los pacientes tolerantes a este fármaco el porcentaje fue menor ( $p < 0,02$ ).

Tabla de contingencia

			otros exámenes PC pólenes		Total
			positivo	negativo	Positive
Recuento	Diagnóstico final metamizol gr	Alérgico	4	6	10
		Intolerante	14	10	24
		Tolerante	0	6	6
	Total	18	22	40	
% de Diagnóstico final metamizol gr	Diagnóstico final metamizol gr	Alérgico	40.0%	60.0%	100.0%
		Intolerante	58.3%	41.7%	100.0%
		Tolerante	.0%	100.0%	100.0%
	Total	45.0%	55.0%	100.0%	
% de otros exámenes PC pólenes	Diagnóstico final metamizol gr	Alérgico	22.2%	27.3%	25.0%
		Intolerante	77.8%	45.5%	60.0%
		Tolerante	.0%	27.3%	15.0%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%	
Residuos corregidos	Diagnóstico final metamizol gr	Alérgico	-4	.4	
		Intolerante	2.1	-2.1	
		Tolerante	-2.4	2.4	

- Por otra parte, entre los pacientes alérgicos a metamizol, el porcentaje de sujetos con pruebas cutáneas positivas a epitelio de animales es significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) que el porcentaje global.

Tabla de contingencia

			otros exámenes PC epitelio de animales		Total
			positivo	negativo	Positive
Recuento	Diagnóstico	Alérgico	4	6	10
	final metamizol gr	Intolerante	3	21	24
		Tolerante	0	6	6
	Total		7	33	40
% de Diagnóstico final metamizol gr	Diagnóstico	Alérgico	40.0%	60.0%	100.0%
	final metamizol gr	Intolerante	12.5%	87.5%	100.0%
		Tolerante	.0%	100.0%	100.0%
	Total		17.5%	82.5%	100.0%
% de otros exámenes PC epitelio de animales	Diagnóstico	Alérgico	57.1%	18.2%	25.0%
	final metamizol gr	Intolerante	42.9%	63.6%	60.0%
		Tolerante	.0%	18.2%	15.0%
	Total		100.0%	100.0%	100.0%
Residuos corregidos	Diagnóstico	Alérgico	2.2	-2.2	
	final metamizol gr	Intolerante	-1.0	1.0	
		Tolerante	-1.2	1.2	

- Finalmente, en cuanto al paracetamol, entre los sujetos alérgicos, el porcentaje de pruebas cutáneas positivas a hongos es significativamente mayor ( $p < 0,01$ ) que el porcentaje global.

Tabla de contingencia

			otros exámenes PC hongos		Total
			positivo	negativo	Positive
Recuento	Diagnóstico final paracetamol gr	Alérgico	1	1	2
		Intolerante	0	10	10
		Tolerante	1	17	18
	Total	2	28	30	
% de Diagnóstico final paracetamol gr	Diagnóstico final paracetamol gr	Alérgico	50.0%	50.0%	100.0%
		Intolerante	.0%	100.0%	100.0%
		Tolerante	5.6%	94.4%	100.0%
	Total	6.7%	93.3%	100.0%	
% de otros exámenes PC hongos	Diagnóstico final paracetamol gr	Alérgico	50.0%	3.6%	6.7%
		Intolerante	.0%	35.7%	33.3%
		Tolerante	50.0%	60.7%	60.0%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%	
Residuos corregidos	Diagnóstico final paracetamol gr	Alérgico	2.5	-2.5	
		Intolerante	-1.0	1.0	
		Tolerante	-.3	.3	

#### 4.3.5.6 Diagnósticos según inicio de reacción

Como se observa en la siguiente tabla de contingencia, los intolerantes presentan un porcentaje significativamente mayor de inicio de reacción de tipo inmediato ( $p = 0,01$ ) y uno menor de tipo tardío ( $p = 0,02$ ), en comparación con los porcentajes globales. Por otra parte, no se encontró relación significativa entre los diagnósticos de tipo alérgico y los diferentes tipos de inicio de reacción.

Tabla de contingencia

			Inicio de la reacción			Total
			Inmediata	Acelerada	Tardía	Inmediata
Diagnóstico gr	Alérgico	Count	26	14	14	54
		% within Diagnóstico gr	48,1%	25,9%	25,9%	100,0%
		% within Inicio de la reacción	25,5%	37,8%	30,4%	29,2%
		Adjusted Residual	-1,2	1,3	,2	
	Intolerante	Count	56	13	13	82
		% within Diagnóstico gr	68,3%	15,9%	15,9%	100,0%
		% within Inicio de la reacción	54,9%	35,1%	28,3%	44,3%
		Adjusted Residual	3,2	-1,3	-2,5	
	Tolerante	Count	20	10	19	49
		% within Diagnóstico gr	40,8%	20,4%	38,8%	100,0%
		% within Inicio de la reacción	19,6%	27,0%	41,3%	26,5%
		Adjusted Residual	-2,4	,1	2,6	
Total	Count	102	37	46	185	
	% within Diagnóstico gr	55,1%	20,0%	24,9%	100,0%	
	% within Inicio de la reacción	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

$X^2 = 13,048$ , ( $p = 0,011$ )

Sólo se tomó en cuenta para el análisis de residuos el AAS ( $X^2 p=0,002$ ), el ibuprofeno ( $X^2 p=0,009$ ) y el paracetamol, dado que son lo únicos que tienen la casuística suficiente para ser interpretados estadísticamente:

- Entre los pacientes intolerantes al AAS, el porcentaje de sujetos con reacciones de tipo inmediato es significativamente mayor ( $p < 0,01$ ) y con reacciones de tipo tardío es significativamente menor ( $p < 0,05$ ).

Tabla de contingencia

			Diagnóstico final AAS			Total
			Alérgico	Intolerante	Tolerante	Alérgico
Recuento	Inicio de la reacción	Inmediata	7	36	2	45
		Acelerada	0	5	5	10
		Tardía	2	4	3	9
	Total	9	45	10	64	
% de Inicio de la reacción	Inicio de la reacción	Inmediata	<b>15.6%</b>	<b>80.0%</b>	<b>4.4%</b>	100.0%
		Acelerada	<b>.0%</b>	<b>50.0%</b>	<b>50.0%</b>	100.0%
		Tardía	<b>22.2%</b>	<b>44.4%</b>	<b>33.3%</b>	100.0%
	Total	14.1%	70.3%	15.6%	100.0%	
% de Diagnóstico final AAS	Inicio de la reacción	Inmediata	<b>77.8%</b>	<b>80.0%</b>	<b>20.0%</b>	70.3%
		Acelerada	<b>.0%</b>	<b>11.1%</b>	<b>50.0%</b>	15.6%
		Tardía	<b>22.2%</b>	<b>8.9%</b>	<b>30.0%</b>	14.1%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
Residuos corregidos	Inicio de la reacción	Inmediata	.5	<b>2.6</b>	<b>-3.8</b>	
		Acelerada	-1.4	-1.5	<b>3.3</b>	
		Tardía	.8	<b>-1.8</b>	1.6	

- En cuanto a los pacientes alérgicos al ibuprofeno, el porcentaje de sujetos con reacciones de tipo inmediato es significativamente menor ( $p < 0,05$ ), mientras que entre los intolerantes al ibuprofeno el porcentaje de sujetos con reacciones de tipo inmediato es significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) y con reacciones de tipo tardío es menor ( $p < 0,01$ ).

Tabla de contingencia

			Diagnóstico final ibuprofeno			Total
			Alérgico	Intolerante	Tolerante	Alérgico
Recuento	Inicio de la reacción	Inmediata	6	27	11	44
		Acelerada	6	10	1	17
		Tardía	5	5	10	20
	Total	17	42	22	81	
% de Inicio de la reacción	Inicio de la reacción	Inmediata	13.6%	61.4%	25.0%	100.0%
		Acelerada	35.3%	58.8%	5.9%	100.0%
		Tardía	25.0%	25.0%	50.0%	100.0%
	Total	21.0%	51.9%	27.2%	100.0%	
% de Diagnóstico final ibuprofeno	Inicio de la reacción	Inmediata	35.3%	64.3%	50.0%	54.3%
		Acelerada	35.3%	23.8%	4.5%	21.0%
		Tardía	29.4%	11.9%	45.5%	24.7%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
Residuos corregidos	Inicio de la reacción	Inmediata	-1.8	1.9	-5	
		Acelerada	1.6	.6	-2.2	
		Tardía	.5	-2.8	2.6	

- Finalmente, en lo que respecta a los sujetos intolerantes al paracetamol, el porcentaje de sujetos con reacciones de tipo inmediato es significativamente mayor ( $p < 0,05$ ),

Tabla de contingencia

			Diagnóstico final paracetamol			Total
			Alérgico	Intolerante	Tolerante	Alérgico
Recuento	Inicio de la reacción	Inmediata	2	3	5	10
		Acelerada	2	1	6	9
		Tardía	0	0	9	9
	Total	4	4	20	28	
% de Inicio de la reacción	Inicio de la reacción	Inmediata	20.0%	30.0%	50.0%	100.0%
		Acelerada	22.2%	11.1%	66.7%	100.0%
		Tardía	.0%	.0%	100.0%	100.0%
	Total	14.3%	14.3%	71.4%	100.0%	
% de Diagnóstico final paracetamol	Inicio de la reacción	Inmediata	50.0%	75.0%	25.0%	35.7%
		Acelerada	50.0%	25.0%	30.0%	32.1%
		Tardía	.0%	.0%	45.0%	32.1%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
Residuos corregidos	Inicio de la reacción	Inmediata	.6	1.8	-1.9	
		Acelerada	.8	-.3	-.4	
		Tardía	-1.5	-1.5	2.3	

#### 4.3.5.7 Diagnósticos según síntomas

Se observa en la tabla 63 que los síntomas cutáneos son los más frecuentes, sin embargo no presentaron relación significativa con los diagnósticos. En cambio los síntomas respiratorios y la anafilaxia sí se asocian significativamente con los diagnósticos.



Tabla 63. Diagnósticos según síntomas

Diagnósticos	A	%	I	%	T	%	Total	%
Síntomas								
Cutáneos	68	27,2	110	44,0	72	28,8	250	100
Respiratorios	10	15,9	43	68,3	10	15,9	63	100
Neurológicos	5	27,8	8	44,4	5	27,8	18	100
Anafilaxia	7	50,0	7	50,0	0	0	14	100
Digestivos	1	20	4	80	0	0	5	100
Otros	7	21,2	21	63,6	5	15,2	33	100

Nota: respuesta múltiple

En la siguiente tabla de contingencia, se observa que los pacientes intolerantes refieren un mayor porcentaje de síntomas respiratorios ( $p = 0,01$ ), en comparación con el porcentaje global. Por el contrario, los sujetos con diagnóstico de tipo alérgico y los tolerantes mostraron un porcentaje significativamente menor ( $p = 0,05$  y  $p = 0,02$ , respectivamente).

Tabla de contingencia

			Síntomas respiratorios		Total
			No	Sí	No
Diagnóstico gr	Alérgico	Count	63	10	73
		% within Diagnóstico gr	86,3%	13,7%	100,0%
		% within Síntomas respiratorios	28,6%	15,9%	25,8%
		Adjusted Residual	2,0	-2,0	
	Intolerante	Count	84	43	127
		% within Diagnóstico gr	66,1%	33,9%	100,0%
		% within Síntomas respiratorios	38,2%	68,3%	44,9%
		Adjusted Residual	-4,2	4,2	
	Tolerante	Count	73	10	83
		% within Diagnóstico gr	88,0%	12,0%	100,0%
		% within Síntomas respiratorios	33,2%	15,9%	29,3%
		Adjusted Residual	2,7	-2,7	
Total	Count	220	63	283	
	% within Diagnóstico gr	77,7%	22,3%	100,0%	
	% within Síntomas respiratorios	100,0%	100,0%	100,0%	

$X^2 = 17,965$ , ( $p = 0,000$ )

En lo que respecta a la anafilaxia, se observó que los sujetos con diagnóstico de tipo alérgico presentan un porcentaje significativamente mayor en comparación con el porcentaje global.

Tabla de contingencia

			Síntomas de anafilaxia		Total
			No	Sí	No
Diagnóstico gr	Alérgico	Count	66	7	73
		% within Diagnóstico gr	90,4%	9,6%	100,0%
		% within Síntomas de anafilaxia	24,5%	50,0%	25,8%
		Adjusted Residual	-2,1	2,1	
	Intolerante	Count	120	7	127
		% within Diagnóstico gr	94,5%	5,5%	100,0%
		% within Síntomas de anafilaxia	44,6%	50,0%	44,9%
		Adjusted Residual	-,4	,4	
	Tolerante	Count	83	0	83
		% within Diagnóstico gr	100,0%	,0%	100,0%
		% within Síntomas de anafilaxia	30,9%	,0%	29,3%
		Adjusted Residual	2,5	-2,5	
Total	Count	269	14	283	
	% within Diagnóstico gr	95,1%	4,9%	100,0%	
	% within Síntomas de anafilaxia	100,0%	100,0%	100,0%	

$X^2 = 7,751$ , ( $p = 0,021$ )

Tabla de contingencia

			Otros síntomas		Total
			No	Sí	No
Diagnóstico gr	Alérgico	Count	66	7	73
		% within Diagnóstico gr	90,4%	9,6%	100,0%
		% within Otros síntomas	26,4%	21,2%	25,8%
		Adjusted Residual	,6	-,6	
	Intolerante	Count	106	21	127
		% within Diagnóstico gr	83,5%	16,5%	100,0%
		% within Otros síntomas	42,4%	63,6%	44,9%
		Adjusted Residual	-2,3	2,3	
	Tolerante	Count	78	5	83
		% within Diagnóstico gr	94,0%	6,0%	100,0%
		% within Otros síntomas	31,2%	15,2%	29,3%
		Adjusted Residual	1,9	-1,9	
Total	Count	250	33	283	
	% within Diagnóstico gr	88,3%	11,7%	100,0%	
	% within Otros síntomas	100,0%	100,0%	100,0%	

En relación con la asociación de los síntomas con el diagnóstico final por fármaco, sólo se tomó en cuenta para el análisis el AAS, el ibuprofeno, el metamizol y el paracetamol, dado que son los únicos que tenían la casuística suficiente para ser interpretados estadísticamente mediante el análisis de residuos:

- En los diagnósticos para las RA con metamizol, entre los tolerantes, el porcentaje de sujetos con síntomas cutáneos es significativamente menor ( $p < 0,05$ ) que el porcentaje global. (Tabla de contingencia 1)
- Entre los sujetos con diagnóstico de tipo alérgico y los tolerantes al ibuprofeno, los porcentajes de sujetos con síntomas respiratorios son significativamente menores ( $p < 0,05$ ); en cambio, este porcentaje entre los intolerantes es significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) que el porcentaje global. (Tabla de contingencia 2)
- En cuanto a los intolerantes al paracetamol, el porcentaje de sujetos con síntomas digestivos es significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) que el porcentaje global. (Tabla de contingencia 3)
- Finalmente, en los diagnósticos para el AAS, entre los alérgicos, el porcentaje de sujetos con síntomas neurológicos es significativamente mayor ( $p < 0,05$ ) que el porcentaje global. (Tabla de contingencia 4)

(1)Tabla de contingencia

			Diagnóstico final metamizol			Total
			Alérgico	Intolerante	Tolerante	Alérgico
Recuento	Síntomas cutáneos	No	1	4	4	9
		Sí	18	38	12	68
	Total		19	42	16	77
% de Diagnóstico final metamizol	Síntomas cutáneos	No	5.3%	9.5%	25.0%	11.7%
		Sí	94.7%	90.5%	75.0%	88.3%
	Total		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Residuos corregidos	Síntomas cutáneos	No	-1.0	-.6	1.9	
		Sí	1.0	.6	-1.9	

(2)Tabla de contingencia

			Diagnóstico final ibuprofeno			Total
			Alérgico	Intolerante	Tolerante	Alérgico
Recuento	Síntomas respiratorios	No	19	46	33	98
		Sí	2	26	5	33
		Total	21	72	38	131
% de Diagnóstico final ibuprofeno	Síntomas respiratorios	No	90.5%	63.9%	86.8%	74.8%
		Sí	9.5%	36.1%	13.2%	25.2%
		Total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Residuos corregidos	Síntomas respiratorios	No	1.8	-3.2	2.0	
		Sí	-1.8	3.2	-2.0	

(3) Tabla de contingencia

			Diagnóstico final paracetamol			Total
			Alérgico	Intolerante	Tolerante	Alérgico
Recuento	Síntomas digestivos	No	4	13	43	60
		Sí	0	1	0	1
	Total	4	14	43	61	
% de Diagnóstico final paracetamol	Síntomas digestivos	No	100.0%	92.9%	100.0%	98.4%
		Sí	.0%	7.1%	.0%	1.6%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
Residuos corregidos	Síntomas digestivos	No	.3	-1.8	1.6	
		Sí	-.3	1.8	-1.6	

(4) Tabla de contingencia

			Diagnóstico final AAS			Total
			Alérgico	Intolerante	Tolerante	Alérgico
Recuento	Síntomas neurológicos	No	11	74	21	106
		Sí	2	3	0	5
	Total	13	77	21	111	
% de Diagnóstico final AAS	Síntomas neurológicos	No	84.6%	96.1%	100.0%	95.5%
		Sí	15.4%	3.9%	.0%	4.5%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
Residuos corregidos	Síntomas neurológicos	No	-2.0	.5	1.1	
		Sí	2.0	-.5	-1.1	

#### 4.3.5.8. Poliposis nasosinusal (PNS) y síndrome de Fernand-Widal

Del total de la población estudiada por RA a los AINE, 6 tenían como antecedente una PNS. Los seis pacientes tenían una edad media de 37 años, y cuatro eran de sexo masculino. En la mitad de ellos se realizó tratamiento quirúrgico. Todos presentaron una rinitis como antecedente personal, la mitad de tipo alérgico (RA) con pruebas cutáneas positivas a pólenes y el resto presentaba una rinitis intrínseca (RI). Tres refirieron asma, y cinco presentaron intolerancia a los AINE. A uno se le diagnosticó una alergia a AINE, del grupo pirazolonas. (Tabla 64)

Tabla 64. Características de los pacientes con PNS

Edad	Sexo	Antecedentes	AINE implicados	Clínica	Diagnóstico
48	M	Rinitis I. asma	Piroxicam, AAS	Asma, Urticaria/angioedema	Intolerancia Sind FW
16	M	Rinitis A.	Ibuprofeno, AAS	Urticaria	Intolerancia
42	M	Rinitis A.	Ibuprofeno, AAS, metamizol	Urticaria/angioedema, asma	Intolerancia
29	F	Rinitis I. asma	Ibuprofeno, AAS	Asma, rinitis	Intolerancia Sind FW
51	M	Rinitis I. asma	Piroxicam, AAS	Urticaria/angioedema, asma	Intolerancia Sind FW
38	F	Rinitis A.	Metamizol, Ketorolaco	Urticaria	Alergia (POSC neg Ketorolaco)

Tres pacientes con PNS presentaron el síndrome de Fernand-Widal (asma bronquial más sensibilidad al AAS, más poliposis naso-sinusal), con edad media 43 años, dos de ellos de sexo masculino. A todos los intolerantes se les realizó POSC, con AINE alternativos tipo COX-2 (celecoxib y rofecoxib) con buena tolerancia. Además, refirieron tolerancia al paracetamol.



# **DISCUSIÓN**

## 5. DISCUSIÓN

Los AINE son medicamentos prescritos con mucha frecuencia debido a su gran variedad de indicaciones terapéuticas. En los últimos años, el consumo de estos fármacos ha variado, en parte por los diferentes ensayos clínicos, que avalan la utilización de nuevas moléculas con menos efectos adversos y mejores efectos terapéuticos y, en parte, por estudios que señalan a algunos AINE como productores de efectos colaterales importantes, lo que ha traído como consecuencia la retirada de varios de ellos del mercado a nivel mundial. Además, esta información ha influido en la prescripción de los diferentes tipos de AINE por parte de los médicos, y éste es uno de los grupos de fármacos más consumidos por automedicación en España<sup>316</sup>.

Para orientar esta discusión, revisamos los diferentes resultados encontrados, siguiendo como pauta los objetivos señalados en este trabajo. Describimos en primer lugar los tipos de reacciones adversas producidos por el consumo de los AINE en la población estudiada y la magnitud de este problema de salud. En segundo lugar, detallamos los tipos de reacciones adversas de hipersensibilidad alérgica y de hipersensibilidad no alérgica y los factores que se encuentran asociados significativamente con la aparición de dichas reacciones.

### 5.1. Prevalencia de las RAM y las RA a los AINE

La prevalencia de las RAM varía de un estudio a otro. Entre las principales razones, para que su frecuencia varíe entre un 1 y un 30% en los diferentes publicaciones, están: las diferentes metodologías empleadas para detectar y evaluar las RAM; el que su diagnóstico sea poco frecuente, por ser cuadros que desde el punto de vista clínico no difieren de otras patologías; los estilos diferentes de prescripción de medicamentos en los distintos países; la inclusión o no de las reacciones leves; y el hecho de que muchas veces son diferentes las poblaciones estudiadas<sup>317, 318</sup>.

En nuestra serie, del total de pacientes que consultaron por primera vez al servicio de alergia del Hospital Reina Sofía, por todas las causas, el 6,1% lo hizo por presentar síntomas sugestivos de una RAM. La mayoría de los estudios muestran los antibióticos tipo betalactámicos como primera causa de las RAM. Así lo confirma el estudio de Ponvert y Scheiman<sup>319</sup>, el cual muestra que las sustancias más implicadas tanto en adultos como en niños son los medicamentos antiinfecciosos (40-70%), seguidos de los AINE con aproximadamente un 20%<sup>8, 37, 88, 89,</sup>

La prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad a los AINE varía también de acuerdo a la población estudiada, ya sea de sujetos hospitalizados o de población general; en esta última se estima entre 0,3 y 1%<sup>43, 90, 91</sup>. Su prevalencia aumenta en ciertos grupos de riesgo, como sucede con los pacientes afectados de urticaria crónica y en asmáticos (1,5-30%). Igual ocurre en pacientes atópicos, independientemente de cual sea la enfermedad atópica<sup>41, 92, 93, 94, 95</sup>. En el estudio de Quiralte y colaboradores, realizado en 216 pacientes que presentaron RA a los AINE, ciento sesenta y siete de ellos (77,3%) presentaron una respuesta positiva durante la prueba de provocación oral, simple ciego controlado con placebo (POSCCP), con los AINE. Los pacientes refirieron un total de 306 episodios compatibles con reacciones adversas a los AINE<sup>320</sup>. Otros estudios señalan una prevalencia variable entre 13 al 50% de RA a este grupo de fármacos<sup>34, 46, 83, 85, 86, 87.</sup>

En nuestro estudio los AINE aparecen como los medicamentos más frecuentemente implicados, un 60,7% de todas las RAM. Le siguen en frecuencia los antibióticos betalactámicos con un 26,9%. Estos resultados son diferentes a los descritos anteriormente. Tres razones pueden explicar esta diferencia: que el consumo de AINE haya aumentado significativamente, que la hipersensibilidad haya crecido o que el registro de la morbilidad sea muy diferente en los diferentes estudios.

Los AINE son uno de los grupos terapéuticos de mayor consumo. Durante el año 1997, según los datos del Sistema Nacional de Salud (SNS), ocuparon el séptimo puesto, con más de 27 millones de envases vendidos. Por otra parte,

son los que en valores absolutos producen mayor número de efectos adversos. De las notificaciones recabadas por el Institut Català de Farmacologia, durante el período 1983-1997, el 19% son por los AINE<sup>318</sup>. En un estudio epidemiológico en España, el 24% de las consultas realizadas a alergólogos por reacciones adversas a fármacos son por los AINE<sup>321</sup>.

Otro factor que influye en el consumo de estos fármacos son las patologías asociadas al dolor. Según la OMS se estima que un 22% de la población general presenta algún tipo de dolor. En una encuesta realizada vía telefónica en España, el 30,1% refería dolor el día anterior, de ellos el 37% eran mujeres y el 21,1% hombres. Este porcentaje aumentaba con la edad, y en mayores de 65 años era de un 42,6%<sup>322</sup>. El envejecimiento progresivo de la población ha hecho que se incremente, a su vez, el consumo de AINE y analgésicos. Algunos estudios indican que los mayores de 65 años son responsables de la mayor parte del consumo de los mismos<sup>323</sup>. De manera que los AINE son muy consumidos, sobre todo por mujeres, favorecido por el envejecimiento de la población y por las patologías asociadas a este grupo de edad.

Datos más recientes del SNS de España<sup>324</sup> demuestran que el consumo de AINE va en aumento y, paralelamente a este hecho, se observa el aumento de las RAM. Nuestros datos muestran una tasa de consultas promedio ponderada de 6,6 por 10.000 habitantes en el periodo estudiado. Entre los 324 pacientes afectados, hubo 489 RA con este grupo de fármacos.

## **5.2. Características de la población**

### **5.2.1. Sexo**

En las reacciones adversas a los medicamentos se pueden encontrar variaciones, dependiendo del sexo y el consumo de los diferentes fármacos. En nuestra serie, los sujetos del sexo femenino son mayoría, presentando una razón de 6:4 con respecto al sexo masculino. Estos resultados coinciden con la mayoría de trabajos revisados, así lo señala, Quiralte y colaboradores<sup>320</sup>, en su estudio con pacientes con RA a los AINE, en una población de 150 mujeres y

66 varones, con edades comprendidas entre los 5 y 78 años (edad media de 32,4 años) donde se encontró un porcentaje mayor de sexo femenino (69%).

En general, el consumo de los AINE es más frecuente en mujeres; además, es conocido que el porcentaje de mujeres que frecuenta los servicios sanitarios es superior al de hombres<sup>324</sup>. Estos factores pueden explicar también el predominio de RA a los AINE en el sexo femenino.

Otros autores refieren que estas diferencias dependen de una serie de factores, como son: la edad del grupo considerado<sup>28</sup>, el tipo de reacción<sup>29, 30</sup> y el fármaco implicado. Así se determinó también en nuestro trabajo, donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo y a los fármacos implicados en las reacciones. Se observó que el sexo masculino presentó más RA con las propiónicos ( $p= 0,05$ ). Por otra parte, el sexo femenino presentó más RA con el grupo de paraminofenoles ( $p= 0,001$ ). Estas diferencias pueden deberse a la preferencia del consumo de los AINE, que variaría según el sexo. En un estudio realizado sobre el consumo de este grupo de fármacos en una población rural, se evidenció que el AINE más consumido por la población femenina fue el paracetamol<sup>325</sup>.

Por otro lado, en la tolerancia de los AINE se encontraron variaciones según el sexo. En nuestra serie se observó que, los hombres toleraban mejor el AAS que las mujeres ( $p < 0,05$ ). En este sentido, Charpin y colaboradores<sup>326</sup>, reseñan que la intolerancia a la aspirina es más frecuente en la mujer que en los hombres; sin embargo concluyen que, esta diferencia no tiene una explicación clara.

El tipo de síntomas referido fue diferente según el sexo, se encontró mayor porcentaje de pacientes del sexo masculino con síntomas cutáneos ( $p= 0,001$ ) que del sexo femenino. Estos resultados son contrarios a los encontrados por Bigby M y cols.<sup>29</sup>, quienes reportan que estos síntomas son más frecuentes en el sexo femenino. Lo contrario se observó con los síntomas respiratorios, donde se encontró que hay un mayor porcentaje de mujeres con respecto a los hombres ( $p= 0,008$ ). Este mismo patrón se observó para los síntomas

neurológicos ( $p= 0,001$ ). Estas diferencias de síntomas según el sexo podrían ser explicadas por el polimorfismo genético presente en estas RA, lo cual podría variar también con la región estudiada. Con respecto al tipo de reacción y al sexo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

### **5.2.2. Edad**

Desde el punto de vista epidemiológico la edad es una variable importante en las RAM en general. Los ancianos y los niños son los grupos más susceptibles de presentar algún tipo de RAM. Los primeros, lo son por alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos y/o incremento en la sensibilidad de los receptores a los mismos. Además, los pacientes ancianos padecen usualmente enfermedades concurrentes que motivan una terapéutica múltiple, favoreciéndose la aparición de RAM por interacción entre los fármacos. Los segundos, lo son por inmadurez de los sistemas enzimáticos y de eliminación, que intervienen en el metabolismo y excreción de los medicamentos<sup>17, 18</sup>.

Hay que tener en cuenta también que en los ancianos los procesos patológicos son más graves, por lo que hay que recurrir a terapéuticas más agresivas y, por lo tanto, se modifica la farmacocinética de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, aumentando la frecuencia de las RAM.

Con respecto a las RA a los AINE en general, los diferentes estudios señalan una menor frecuencia de la RA a los AINE en la infancia con respecto a la población adulta<sup>32</sup>. Así lo confirman varios autores, quienes demuestran que las reacciones asociadas a una posible hipersensibilidad a los AINE eran menos frecuentes en los niños que en los adultos. En un estudio aleatorio, realizado con 27.000 niños menores de dos años, tratados durante algunos días con ibuprofeno o paracetamol, no se comunicó ninguna reacción de tipo alérgico<sup>33</sup>. En otro estudio pediátrico, Martínez-Muñoz y cols<sup>34</sup> encontraron que las reacciones a los AINE representaban un 10% de las reacciones sospechosas de alergia a los medicamentos. Sobre 754 reacciones adversas a

los medicamentos, presentadas en niños hospitalizados, sólo el 2% fue diagnosticado como posible alergia o intolerancia a los AINE.

Sin embargo, estudios más recientes demuestran que esta tendencia está cambiando. Sánchez-Borges y colaboradores<sup>111</sup>, en su investigación con 43 niños con sospecha de hipersensibilidad a los AINE, comprobaron que cerca de un cuarto de ellos estaban afectados de una HS a los AINE, confirmado por PPO. Además, el 86% presentó una reacción cruzada entre el AAS y otros AINE, y cerca del 20% reaccionaron a los COX-2. Estos resultados demuestran que la prevalencia de la hipersensibilidad a los AINE es relativamente elevada en niños y que, como en los adultos, esta hipersensibilidad es de naturaleza no alérgica y resulta de mecanismos farmacológicos no específicos<sup>323</sup>.

La menor frecuencia de RA a los AINE en niños puede ser debido a su menor exposición a los medicamentos, así como también, a las dosis más bajas utilizadas. En general, estas reacciones se manifiestan más en los adultos jóvenes. En el caso de la aspirina, las reacciones adversas han sido reportadas entre 30 y 40 años, pero aún las dudas sobre si la edad influye en la severidad de la respuesta alérgica no están despejadas<sup>326</sup>. En nuestra serie, el promedio de edad que presentaron los pacientes con RA a salicilatos fue de 36,26 años, coincidiendo con los resultados revisados<sup>32</sup>.

El rango de edad de nuestro estudio fue de 11 a 81 años, con poca población pediátrica ( $\approx 11,4\%$ ), lo que hace difícil comparar estos datos. Sin embargo, es importante destacar que en nuestra serie, dos de cada tres implicados con una RA a los AINE eran adultos jóvenes, siendo la edad promedio de 38,7 años.

Observamos que la edad media variaba según los grupos de AINE implicados en las reacciones. Se encontró que la edad media de sujetos con RA a las pirazolonas era mayor (41,89 años) que con otros AINE ( $p= 0,018$ ). Igual sucedió con los acéticos ( $p= 0,003$ ). Lo contrario se demostró con los propiónicos, donde el promedio de edad de estos sujetos (35,92) era inferior que con el resto de los AINE ( $p=0,008$ ).

Las pirazolonas son uno de los AINE de uso frecuente en España, y se encuentra entre los principales AINE que producen RA por diversos mecanismos. El alto consumo de este grupo de fármacos se debe posiblemente a su fácil acceso. Quizá el hecho de que las pirazolonas y los acéticos sean los grupos de AINE más utilizados por vía parenteral, pueda explicar la mayor edad de los pacientes con RA a dichos fármacos, ya que se utilizarían más en estos grupos de edad. Igualmente, el ibuprofeno es uno de los AINE de mayor consumo actualmente, y su uso vía oral favorece posiblemente su consumo en poblaciones más jóvenes.

La edad promedio de los sujetos según los síntomas presentados es más homogénea; con excepción de los sujetos que presentaron síntomas digestivos, quienes tienen una edad media significativamente mayor (47,36 años) que el resto del grupo ( $p= 0,055$ ). Los síntomas digestivos más frecuentemente señalados fueron las náuseas y el vómito. Estos son algunos de los efectos secundarios más referidos en las RAM en general, y son síntomas que se presentan con frecuencia en las RA a los AINE. Es probable que los pacientes de mayor edad, más polimedicados, y con una menor tolerancia digestiva, puedan presentar más sintomatología a nivel de este aparato, que otros pacientes más jóvenes.

También se observó que en el grupo de edad de 20-29 años hay más alérgicos al AAS ( $p< 0,05$ ) y menos tolerantes al AAS ( $p< 0,05$ ). En este mismo grupo de edad se observó también menos tolerantes al ibuprofeno ( $p< 0,01$ ). En el grupo de edad de 10-19 años hay un menor porcentaje de intolerantes al ibuprofeno ( $p< 0,02$ ). Con respecto al paracetamol, en el grupo de 50-59 años hay más intolerantes ( $p< 0,01$ ) y menos tolerantes ( $p< 0,05$ ) a este tipo de analgésico. Algunos autores<sup>320</sup> señalan que, las RA a los AINE de tipo selectivo se encuentran sobre todo en jóvenes. Esos resultados muestran que los diferentes tipos de mecanismos de presentación de las RA a los AINE podrían variar de acuerdo a la edad y al fármaco implicado. Diferentes factores de riesgo presentes en cada grupo de edad podrían explicar estas diferencias



encontradas, así como también la preferencia de consumo de un determinado AINE.

### 5.2.3. Antecedentes patológicos personales

Los antecedentes patológicos personales son señalados por muchos autores como un factor de riesgo en la aparición de una RAM. Se ha descrito que enfermedades concurrentes y tratamientos concomitantes pueden aumentar la incidencia de las RAM por diferentes mecanismos: la desnutrición, la hipoalbuminemia, la insuficiencia renal y hepática, al alterar los mecanismos cinéticos; las infecciones por la activación del sistema inmune, al liberar citocinas; las inmunodeficiencias como el SIDA, las cuales producen 10 veces más riesgo de exantemas y fiebre de origen medicamentoso; el asma, el cual no aumenta el riesgo de reacción pero puede asociarse a reacciones más graves; el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes, que aumenta la gravedad de la anafilaxia y disminuye la eficacia de la adrenalina en el tratamiento<sup>71</sup>. Ciertas condiciones patológicas individuales pueden, de forma específica, estar asociadas a alergia o intolerancia a fármacos. Algunos ejemplos pueden ser: la presencia de SIDA y la alergia a las sulfamidas, la insuficiencia renal y la alergia al alopurinol, la presencia de asma y la intolerancia a la aspirina<sup>326</sup>.

En nuestra serie, la mitad de la población estudiada presentaba antecedentes personales patológicos. Las cuatro patologías más frecuentes reportadas son: cardiovasculares, infecciosas, quirúrgicas y digestivas. Se encontró un mayor porcentaje de pacientes con reacciones a las pirazonas que referían antecedentes personales de enfermedades infecciosas ( $p=0,010$ ) y enfermedades del SNC ( $p=0,003$ ), en comparación con el resto de los AINE. Este último aspecto podría tener que ver con el frecuente uso de Nolotil para cefalea, que se hace en Murcia.

Es importante señalar que el grupo de pacientes con RA a las pirazonas es el de mayor promedio de edad (47,36 años). También se observó, entre los alérgicos al metamizol, más sujetos con antecedentes patológicos ( $p < 0,05$ ); mientras entre los intolerantes menos ( $p < 0,05$ ).

#### 5.2.4. Antecedentes alergológicos personales

Actualmente existe controversia sobre el rol de la atopia como factor de riesgo en las RAM. Algunos autores señalan que este factor puede ser considerado como tal sobre todo en RA a los AINE. Cuando se trata de RA a los AINE, se señala que los antecedentes alérgicos son frecuentes sobre todo en intolerantes, mientras que en reacciones de tipo alérgico estos antecedentes no están presentes o son menos frecuentes<sup>27, 37, 38, 39, 40</sup>.

Como pudo comprobarse en la literatura consultada<sup>326</sup>, la atopia puede presentarse de forma variable en las RAM y depende del tipo de medicamento. En lo que concierne a medicamentos como el dextrano y la chimopapaína, es reconocida la atopia como un factor de riesgo.

En nuestra serie, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes intolerantes y alérgicos a los AINE en relación con los antecedentes alergológicos referidos.

En general, la mayoría de la población estudiada presentó antecedentes alergológicos (67%), sobre todo de rinitis (52,2%). Por otro lado, se observó más sujetos con dichos antecedentes personales de alergia ( $p < 0,05$ ) entre los intolerantes al ibuprofeno y menos entre los alérgicos ( $p < 0,05$ ).

También se observó entre los intolerantes al paracetamol más sujetos con antecedentes de angioedema ( $p < 0,05$ ), siendo estos antecedentes menos frecuentes entre los tolerantes ( $p < 0,05$ ). En los alérgicos al paracetamol hay más sujetos con antecedentes de conjuntivitis ( $p < 0,01$ ).

Por otra parte, entre los intolerantes al AAS se encontraron más sujetos con antecedentes de asma ( $p < 0,05$ ) y entre los alérgicos menos ( $p < 0,02$ ). Iguales resultados se observaron con el ibuprofeno. Además, entre los intolerantes al ibuprofeno era más probable ( $p < 0,01$ ) encontrar sujetos con antecedentes de rinitis, siendo este hecho menos probable entre los alérgicos ( $p < 0,05$ ). Estos datos pueden ilustrar la asociación entre asma y rinitis, sobre todo de tipo intrínseco, con intolerancia a AINE, en nuestro caso AAS e Ibuprofeno.

Estas patologías, presentes en la población estudiada, parecen actuar como factores de riesgo en la aparición de las RA. En este sentido, se han reportado casos de exacerbación de la urticaria con la ingesta de AINE<sup>42, 43, 44, 45, 46, 47</sup>. Igualmente, los AINE pueden producir broncoespasmo en pacientes con AAS-triada, asma<sup>47</sup>, rinosinusitis crónica e intolerancia a los AINE. Esto explicaría la frecuencia de las RA con este grupo de fármacos entre los pacientes con estas patologías inflamatorias crónicas. En alérgicos a los AINE, estas patologías se han reportado con menor frecuencia.

Es interesante remarcar que, con el tratamiento de estos procesos inflamatorios, en algún caso se podría originar una tolerancia posterior de los AINE implicados en las RA. Señalamos un estudio publicado en el 2000 por el equipo de Rosado R y colaboradores, donde se reportan 3 casos de pacientes masculinos con diagnóstico de AAS-triada, que tras un seguimiento de 10, 15 y 21 años respectivamente, se comprobó con un estudio reciente la desaparición de la intolerancia a los AINE. En los tres, la desaparición de la intolerancia a los AINE coincidió con una gran mejoría del asma<sup>32, 50</sup>.

En un estudio realizado en niños en tres zonas de Méjico<sup>327</sup>, se observó que el uso de acetaminofeno se asocia de forma estadísticamente significativa con la presencia de sibilancias y asma. Así mismo, el equipo de Asero R<sup>328</sup>, demostró que la intolerancia a los AINE podría preceder a la aparición de una urticaria crónica. Igualmente, Liew Woei Kang y colaboradores<sup>329</sup>, concluyen en un estudio de caso, en un adolescente intolerante a AINE con antecedentes de rinitis y urticaria crónica y que presentó una reacción de anafilaxia tras la administración de ibuprofeno, que: "Hay muchas facetas en las reacciones de hipersensibilidad a AINE, en pacientes con urticaria crónica o recurrente idiopática, y en aquellos con enfermedad atópica que representan grupos de alto riesgo. Reacciones leves de hipersensibilidad a acetaminofeno y/o ibuprofeno pueden preceder a reacciones adversas más severas. El uso continuo de AINE en pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas puede resultar en un incremento de las respuestas sistémicas incluyendo reacciones anafilácticas"<sup>329</sup>.

Por otro lado, en un estudio realizado en España, cuyo objetivo era clasificar a una población de pacientes con RA a los AINE, se determinaron 10 tipos diferentes de reacciones. El 50% de esos tipos de reacciones cursaban con antecedentes de enfermedades concomitantes asociadas (rinitis y asma bronquial)<sup>320</sup>. Estos estudios confirmaron que patologías inflamatorias aumentan o pueden actuar como un factor de riesgo en la aparición de RA a los AINE; así como también demuestran los complejos mecanismos de las reacciones adversas a estos fármacos, los cuales ameritan ser investigados a fin de poder conocer mejor poblaciones de riesgo y contribuir a disminuir la incidencia de estas reacciones. De manera que es importante hacer hincapié en el interrogatorio sobre los antecedentes patológicos personales, en el momento de prescribir un AINE y a la hora de realizar la PPO.

### 5.3. AINE implicados

En los últimos años, han aumentado a través de los medios de comunicación las promociones de diferentes tipos de analgésicos, antipiréticos y AINE, lo que probablemente ha contribuido con el aumento del consumo de este grupo de fármacos.

En España, algunos de los AINE más consumidos son la aspirina y los analgésicos del grupo de las pirazonas. Sin embargo, ha habido algunos cambios en este aspecto, según datos del Sistema Nacional de Salud (SNS)<sup>330</sup>, en el año 2004 se vendieron 31 millones de envases de paracetamol y casi 17 millones de envases de ibuprofeno, lo que significa que, por término medio, cada español consumió al año más de un envase de estos medicamentos. Se ha calculado un consumo extrahospitalario de AINE con cargo al SNS de 45,82 dosis diarias, por 1000 habitantes, (DHD)<sup>43</sup>. No obstante, el consumo es superior, por tratarse de medicamentos que se pueden obtener sin receta. Además, debe tenerse en cuenta que existen otros muchos principios activos, pertenecientes a este grupo de fármacos, comercializados en España. Sólo de AINE, a finales de 2003, existían 33 principios activos y 325 especialidades farmacéuticas<sup>331</sup>.

El fármaco AINE implicado en una RA es un importante indicador que puede orientar al facultativo sobre el posible mecanismo involucrado, de hipersensibilidad alérgica o no. Por otro lado, la frecuencia de la RA del fármaco implicado dependerá, entre otros factores, de la región donde se realice el estudio, los hábitos de consumo de los AINE, etc.

El equipo de Quiralte y colaboradores<sup>320</sup>, encontró que los fármacos más frecuentemente implicados en las reacciones adversas fueron el ácido acetilsalicílico (39,5%), el metamizol (26,1%), el paracetamol (7,8%), el diclofenaco (7,2%), la propifenazona (6,2%), el ketoprofeno (3,3%) y con menor frecuencia: ibuprofeno, clonixina, naproxeno, piroxicam, aceclofenaco, ácido niflúmico, ácido mefenámico, indometacina y ketorolaco, 9,8%, entre estos últimos.

En nuestra serie, los AINE más frecuentemente implicados en las reacciones fueron: el ibuprofeno (27,4%), la aspirina (23,4%), el metamizol (16,7%) y el paracetamol (14%). Tomando en cuenta los resultados de la PPO realizados con los implicados, la aspirina (33,3%) ha sido el analgésico que con más frecuencia ha permitido confirmar el diagnóstico (en un tercio de los casos), seguidos del metamizol 23,5%, ibuprofeno 18% y paracetamol con 4,4%.

Los grupos de AINE encontrados más frecuentemente en las reacciones de tipo intolerancia fueron: los propiónicos (33,3%), los salicilatos (32,5%) y las pirazolonas (19,3%). En las reacciones de tipo alérgico fueron: los propiónicos (36,1%), las pirazolonas (27,8%) y los salicilatos (18,0%). Sin embargo, al comparar los porcentajes de alérgicos e intolerantes en los diferentes grupos de AINE, las pirazolonas presentan el mayor porcentaje de RA de tipo alérgico (18,2%), y los salicilatos el mayor porcentaje de intolerantes (64,8%).

Según el AINE que esté implicado en la reacción se puede sospechar del tipo o mecanismo de hipersensibilidad a ese AINE. En la revisión bibliográfica se describe que las pirazolonas están presentes en la mayoría (83%) de las reacciones de alergia a los AINE. El AAS se ha señalado con menor frecuencia en este tipo de reacciones de alergia. En nuestra serie, está asociado

significativamente ( $p=0,008$ ) con reacciones de anafilaxia el diclofenac sódico. En otros estudios, se han reportado pacientes adultos mayores de 50 años con reacciones adversas selectivas a derivados del ácido acético y con tolerancia a otros AINE. La detección de IgE específica mediante test cutáneo sugirió un mecanismo inmunológico mediado por IgE<sup>332</sup>.

La aspirina es un AINE de uso frecuente en España. En nuestros datos estaba implicado en 23% de las RA, el 11,5% fue considerada de tipo selectiva y el 69,9% como intolerante.

Se están reportando cada vez más reacciones selectivas con AINE. Por ejemplo, en el estudio de González de Olano y col<sup>333</sup> se presentaron dos casos de reacciones adversas a ibuprofeno en niños que sugieren un mecanismo de hipersensibilidad. Es probable que el aumento en el consumo del ibuprofeno en niños incremente el número de reacciones adversas<sup>334</sup>.

En general, casi cualquier AINE es capaz de producir este tipo de respuesta selectiva a un solo AINE, tal como lo reportan diferentes autores<sup>315</sup>: para la aspirina<sup>220, 221</sup>, los antranílicos<sup>222</sup>, los ácidos carboxílicos<sup>223, 224, 225</sup>, los fenamatos<sup>218, 227</sup>, las pirazolonas<sup>83, 228</sup>, el paracetamol<sup>229, 230</sup> y los Coxibs<sup>233, 234</sup>.

Varios estudios confirman que el paracetamol está implicado en reacciones adversas selectivas en adultos, produciendo sobre todo síntomas cutáneos y tolerancia a otros AINE. En la mayoría de los casos se confirmó el diagnóstico con pruebas cutáneas y la tolerancia con POSC<sup>335, 336, 337</sup>. A nivel pediátrico, el paracetamol es un analgésico de uso frecuente. Se reportaron dos casos de niñas que presentaron reacciones adversas con paracetamol<sup>338</sup>. Los estudios realizados confirman el carácter selectivo de las reacciones. En la primera paciente, la PC con paracetamol dio resultado positivo y el TLH frente a paracetamol también. Se realizaron asimismo POSC, tolerando dosis terapéuticas de AAS. En el segundo caso, la PC y el TLH frente a paracetamol dieron resultado negativo, se realizaron POSC tolerando dosis terapéuticas de AAS, siendo la POSC con paracetamol positiva. El mecanismo implicado en las reacciones selectivas al paracetamol no está claro; sin embargo, en estos

casos se pudo confirmar el mecanismo IgE en el primer caso, mediante PC y TLH; siendo muy sugestivo en el segundo caso por POSC.

Es importante señalar que, la mayoría de los estudios señalados anteriormente con reacciones adversas al paracetamol son estudios de casos. Sin embargo, en un estudio retrospectivo<sup>339</sup> de 119 casos (de 1 a 70 años) de reacciones alérgicas al paracetamol, notificado en un centro de la farmacovigilancia, entre septiembre de 1990 y septiembre de 2000, se evidenciaron 10 casos de reacciones adversas con el paracetamol, entre los cuales la mayoría eran mujeres. Los casos fueron validados según el método de imputabilidad de Bégaud et al. Los síntomas más frecuentes fueron los cutáneos. Algunas reacciones fueron graves, tales como el síndrome de Lyell o el shock anafiláctico. La resolución fue favorable en todos los casos y el paracetamol fue definitivamente contraindicado para los pacientes con resultados de alta o leve imputabilidad.

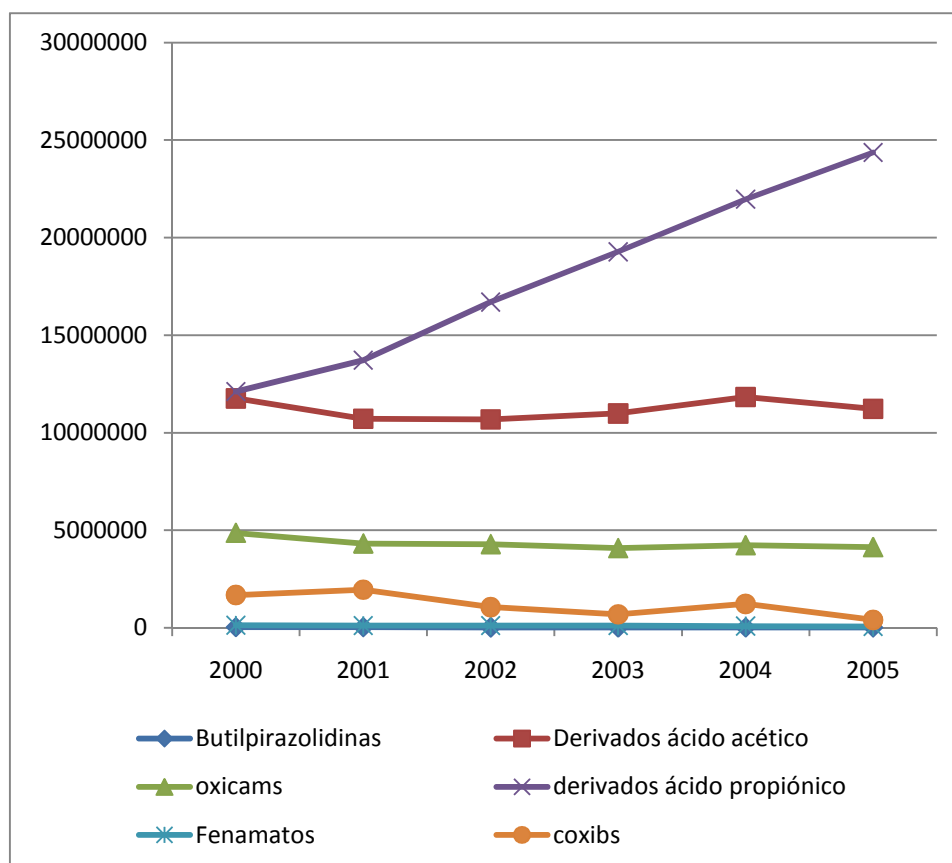
A pesar que el paracetamol ha sido un fármaco relativamente seguro debido a su amplio uso, cada vez se están reportando más reacciones adversas a éste, tanto en niños como en adultos, por lo que se debería incluir en los protocolos de reacciones adversas con AINE.

En España, para el año 2003, según De Abajo y colaboradores<sup>331</sup>, los 5 principios activos de mayor prescripción (80%) fueron: ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, aceclofenaco y piroxicam. En cuanto a las indicaciones, la artrosis, la lumbalgia y la cefalea suponen un 60% del total. Igualmente, el estudio de Montejano y cols<sup>325</sup>, describe el perfil del paciente que solicita receta de AINE. Generalmente son mayores de 65 años, de sexo femenino. Entre las causas por las cuales son indicados están sobre todo artrosis, lumbago y cefaleas.

En general, estos datos demuestran que uno de los AINE más implicados en RA es el ibuprofeno, fármaco perteneciente al grupo de los propiónicos. Esto coincide con los datos proporcionados por el SNS respecto al mayor consumo de AINE. En la figura siguiente se observa la evolución del consumo de

envases de AINE en la población española, donde se evidencia su aumento en el periodo 2000 - 2005.

Figura 26. Evolución del consumo (en envases) de los principios activos afectados en las Notas Informativas de FV (2000-2005)



Fuente: IT del Sistema Nacional de Salud<sup>340</sup>

## 5.4. Características de las RA a los AINE

### 5.4.1. Inicio de la reacción

El intervalo de aparición de los síntomas de una reacción adversa orienta sobre el mecanismo patogénico y la severidad de la reacción. Esta reacción, según el intervalo, es clasificada en inmediata, acelerada o tardía<sup>25</sup>. Mientras más rápido se presente una reacción, después de la toma del medicamento, hay mayor probabilidad de que ésta sea severa, y que su mecanismo sea de tipo inmunológico<sup>25</sup>. El intervalo de aparición varía también según el fármaco y la



vía de administración (oral o intravenosa). La probabilidad de dar el diagnóstico de hipersensibilidad a los AINE es más elevada cuando los pacientes refieren las reacciones de tipo inmediato y grave<sup>85, 86</sup>. Según Levine<sup>25</sup>, el inicio de reacción de tipo inmediato se presenta en la primera hora tras la toma del medicamento y sugieren un mecanismo IgE.

En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes refirieron un inicio de reacción de tipo inmediato. Al asociar esta característica con el grupo de fármacos implicados, se observó que cuando los paraaminofenoles estaban implicados un inicio de reacción de tipo inmediato se presenta menos frecuentemente ( $p < 0,02$ ).

Al comparar el inicio de reacción con los diagnósticos para el AAS, se encontró que, en los intolerantes se presenta con mayor frecuencia un inicio de reacción inmediato ( $p < 0,01$ ) y menos un inicio de reacción tardío ( $p < 0,05$ ).

En intolerantes al ibuprofeno, un inicio de reacción de tipo inmediato se presentó con más frecuencia ( $p < 0,05$ ) y con menor uno de tipo tardío ( $p < 0,01$ ). En los alérgicos las de tipo inmediato son significativamente menores ( $p < 0,05$ ).

Por otra parte, en intolerantes al paracetamol, el inicio de reacción de tipo inmediato fue más frecuente que otros tipos de inicio de reacción ( $p < 0,05$ ), cuando comparamos con los pacientes alérgicos o aquellos que toleraban paracetamol. Sin embargo, como vimos anteriormente, cuando consideramos el conjunto de pacientes con reacciones con paraaminofenoles, presentaban menos reacciones inmediatas que otros AINE.

A pesar de que en la mayoría de estudios<sup>25, 85, 86</sup> se afirma que las reacciones inmediatas se presentan sobre todo en las reacciones de tipo alérgico, en nuestros resultados se encontró que éstas se presentan más en los casos de intolerancia. Esto podría explicarse por el polimorfismo clínico de las reacciones adversas a este grupo de fármacos; y que la intensidad podría estar determinada por la dosis y la potencia inhibitoria del AINE sobre la COX.

Así mismo, se debe tomar en cuenta las variaciones individuales del metabolismo del AINE implicado, como se demostró en nuestra serie, donde se evidenció que el inicio de reacción de tipo inmediato es menos frecuente con el grupo de los paraaminofenoles. Sin embargo, es importante recordar que las reacciones de intolerancia a los AINE también se pueden presentar en un intervalo de minutos a horas, generalmente menos graves que cuando un mecanismo inmune está implicado.

#### **5.4.2. Dosis**

Exposiciones múltiples e intermitentes y/o dosis altas y prolongadas pueden actuar como factores de riesgo en la aparición de una RAM, como lo señalan algunos autores<sup>67, 326</sup>. La utilización de fuertes dosis de medicamentos, la asociación con otras drogas y la vía de administración, pueden en ciertos casos ser trascendentes en la inducción de la sensibilización medicamentosa y en la aparición de alergia. En este sentido, Seeger y cols<sup>341</sup>, en una revisión de 612 RAM, que presentaron pacientes ingresados, encontraron una relación significativa ( $p=0,001$ ) entre la dosis y el fármaco administrado. Igualmente, se conoce que, altas dosis de paracetamol pueden, con mayor probabilidad, producir reacciones adversas cruzadas en pacientes intolerantes a la aspirina.

Todos los pacientes de nuestra serie refirieron haber ingerido los ANE en dosis terapéuticas. Es, por tanto, frecuente que los pacientes tomen la medicación según las dosis recomendadas por su médico, como lo señala Montejano J, 2006, en su estudio sobre consumo de AINE<sup>325</sup>.

Sin embargo, llama la atención que a pesar del consumo terapéutico, las RA a los AINE se producen en un alto porcentaje. La reflexión debe mantenerse abierta sobre otras posibles causas de la vulnerabilidad de los pacientes afectados.

#### **5.4.3. Duración de la reacción**

De 83 reacciones donde se señaló la duración del episodio, casi la mitad de ellas tuvo una duración menor de un día. Esto señala que la mayoría de

reacciones fueron de tipo leve o moderada y que posiblemente se controlaron con tratamiento médico. En general, la mayoría de RAM no supone un riesgo para la vida del paciente, aunque si generan morbilidad.

#### **5.4.4. Vía de administración**

La vía de administración puede contribuir para que haya alergia o intolerancia medicamentosa<sup>69, 70</sup>. La administración por vía cutánea, por ejemplo, induce más fácilmente una dermatitis de contacto como por ejemplo por ketoprofeno.<sup>350</sup>

En pacientes sensibilizados, la vía intravenosa puede inducir reacciones alérgicas más severas que la vía oral<sup>326</sup>. En nuestro estudio, con excepción de un pequeño grupo, que recibió la medicación (sobre todo del grupo de pirazolonas) vía intravenosa (7,3%), la mayoría la recibió por vía oral.

#### **5.4.5. Episodios**

La exposición anterior a un determinado fármaco es condición necesaria para la aparición de una reacción alérgica al medicamento, y aumenta el riesgo de presentar reacciones cruzadas. Este factor de riesgo puede variar de un individuo a otro<sup>326</sup>. Incluso, el consumo previo de AINE puede aumentar el riesgo de aparición de intolerancia a otro grupo químico diferente de AINE.

La mayoría de los pacientes estudiados refirieron un solo episodio con el fármaco o los fármacos que produjeron la RA, mientras que un 22,9% de los AINE implicados señalaron episodios múltiples, lo que demuestra el bajo nivel de sospecha por parte de este grupo de pacientes.

#### **5.4.6. Polimedicación**

El uso simultáneo de varios fármacos aumenta significativamente el riesgo de aparición de RAM<sup>65, 71</sup> ya que el organismo recibe una mayor provocación farmacológica. Además aumenta la probabilidad de que aparezcan interacciones que puedan desencadenar alguna RAM. Desde el punto de vista

epidemiológico, los pacientes polimedicados deberían ser considerados un grupo de riesgo alto para las RAM, sobre todo los sujetos de la tercera edad<sup>72</sup>.

En la mayoría de las reacciones de nuestra serie estuvo implicado un sólo fármaco. Sin embargo, la polimedicación se observó en un 22,9% de las RA a los AINE, por lo tanto este hecho pudo haber actuado como un factor de riesgo en la aparición de RA en este grupo de pacientes. En el 12,1% se encontraban implicados antibióticos, mientras que en el 5,7% estaban implicados otros AINE.

#### **5.4.7. Hospitalización**

Uno de los métodos de mayor fiabilidad y sensibilidad para detectar las RAM es la monitorización de pacientes hospitalizados. Así lo confirman Laporte y cols.<sup>17</sup>, quienes señalan que la mayoría de los datos de los que se dispone actualmente, acerca del comportamiento global de las RAM y de sus consecuencias, derivan de estudios epidemiológicos realizados en pacientes hospitalizados.

Por estos estudios se sabe que los efectos adversos provocados por medicamentos, motivan entre el 0.86 y el 3.9% de las visitas a los servicios de urgencia. Se conoce, además, que alrededor de un 5% de los ingresos se debe a reacciones adversas a fármacos, y en promedio un 15% de los pacientes que son tratados con fármacos presentan alguna forma de iatrogenia medicamentosa. Muchas de las reacciones suelen ser leves y reversibles, pero cerca de un 20% son calificadas como peligrosas para la vida. Incluso entre el 0.24 y el 2.5% de los enfermos hospitalizados encuentran la muerte como resultado de la acción de los medicamentos<sup>17, 98</sup>.

En algunos países desarrollados, los efectos indeseables que dan lugar a ingresos en servicios de urgencia constituyen una de las principales causas de muerte, sólo precedidas por la cardiopatía isquémica, el cáncer y el accidente vascular encefálico. Un metaanálisis reciente de estudios de farmacovigilancia en Estados Unidos así lo confirma<sup>98</sup>. A esto se suman las RAM que pasan

desapercibidas por no diagnosticarse, y las que causan morbimortalidad sin llegar a provocar el ingreso hospitalario.

Existen muchos menos datos procedentes de la atención extrahospitalaria; no obstante, algunos autores apuntan que un 2.5% de las consultas son por RAM, y que un 41% aproximadamente de los pacientes tratados con fármacos desarrollan algún tipo de efecto adverso<sup>17, 98</sup>. La prevalencia de pacientes hospitalizados por esta causa varía entre 3% y el 15%. En nuestra serie, un 4,5% ameritó ingreso hospitalario.

#### **5.4.8. Síntomas**

El polimorfismo clínico de las RAM viene determinado, en parte, por la gran cantidad de fármacos disponibles en el arsenal terapéutico actual. En el caso de las RA a los AINE, igualmente se manifiestan por una variedad de síntomas, que no son patognomónicos y que pueden confundir a veces el diagnóstico oportuno y, por lo tanto, retardar su tratamiento. Muchos estudios clínicos y epidemiológicos demuestran que las reacciones de hipersensibilidad, alérgica o no alérgica, a este tipo de fármacos, se manifiestan sobre todo con síntomas de tipo cutáneo (urticaria/angioedema), respiratorio (asma/rinitis) o mixto (cutáneo/respiratorio) y en menor proporción se manifiestan con una reacción de anafilaxia.

En ese sentido, Ponvert y cols.<sup>319</sup>, señalan que en las reacciones a los AINE, los síntomas más frecuentemente referidos son las reacciones cutáneas (urticaria y/o angioedema) y las manifestaciones respiratorias (rinitis y/o asma). Las reacciones anafilácticas o anafilactoides graves y toxidermias, potencialmente severas, son raras<sup>87, 341</sup>. En un estudio de Schubert y col.<sup>87</sup>, realizado en 260 pacientes de todas las edades que consultaron por sospecha de alergia o intolerancia a los AINE, 61% de los pacientes refirieron urticaria y/o angioedema, 24,2% rinitis y/o asma, 10,8% reacciones cutáneas mal identificadas y el 3,5% reacciones de anafilaxia o anafilactoides, más o menos graves. En un estudio reciente, realizado en 164 niños, que refirieron 242 reacciones a los AINE, el 73,2% refirió síntomas cutáneos, los más frecuentes

urticaria y/o angioedema; el 2,4% señaló síntomas respiratorios u oculares aislados; y el 9,7% refirió una reacción de anafilaxia o anafilactoide grave<sup>85</sup>.

En otro estudio, realizado en pacientes intolerantes a los AINE, se reportaron los síntomas siguientes: urticaria 30,7%, angioedema facial 27,8%, rinitis 16,7%, urticaria/angioedema con rinitis o asma bronquial 15,0%, rinitis o asma bronquial 8,1% y exantema 1,7%<sup>320</sup>. La urticaria es el síntoma más frecuentemente referido por los pacientes con RA a los AINE. En el 95% de los casos de urticaria medicamentosa, se trata de mecanismos no inmunológicos de ese fármaco<sup>342</sup>, mientras que en el otro 5% posiblemente el mecanismo sea de tipo inmunológico.

La anafilaxia o el shock anafilactoide se produce como un problema de homeostasis circulatoria, inducida por mecanismos inmunológicos o inespecíficos que pueden comprometer la vida del paciente. Las formas graves se presentan tradicionalmente en sujetos con antecedentes atópicos. Dentro de los medicamentos responsables se incluyen: gammaglobulinas, vacunas, hormonas, anestésicos, antibióticos. Dentro del grupo de analgésicos, antipiréticos y AINE han sido reportados las pirazolonas, el AAS, la indometacina, la glafenina y los morfínicos<sup>326</sup>. En nuestro estudio, el 3,7% de los pacientes presentó anafilaxia al diclofenac sódico y a los acéticos, cifra similar a los estudios ya mencionados anteriormente.

Sin duda, el asma inducida por aspirina es una de las reacciones a AINE más característica. Samters y cols.<sup>244</sup> acuñaron uno de los términos que más éxito ha tenido en la literatura médica, el de síndrome AAS-tríada (constituido por asma bronquial, poliposis nasosinusal y reacción de intolerancia a la aspirina). También es importante señalar, que varios grupos de investigadores estadounidenses y europeos se centraron casi exclusivamente en las reacciones a los AINE de tipo respiratorio, de las que hoy se conocen de forma exhaustiva su evolución natural y pronóstico<sup>343</sup>. En nuestro estudio el porcentaje de pacientes (intolerantes) que presentaron asma por aspirina fue de 1,8%. Hedman y col.<sup>250</sup> encontraron un 5,7% de intolerancia a los AINE y un 1,2% de asma inducida por el AAS.

En nuestra serie, se observó que los síntomas cutáneos fueron los más señalados, 85,9%. Estos datos son similares a la mayoría de trabajos mencionados, realizados con pacientes con RA a los AINE. La urticaria/angioedema se presentó con mayor frecuencia (70,1%) y luego el exantema en menor proporción. La fotosensibilización y la eritrodermia sólo lo refirió un pequeño porcentaje de pacientes. Con respecto a los síntomas respiratorios (19%), el asma se presentó en un 18,4% de pacientes y la rinitis en un 3,5%. En un 12,3% de las RA se manifestaron síntomas mixtos, (cutáneas/respiratorias).

Hemos observado que los pacientes intolerantes refieren un mayor porcentaje de síntomas respiratorios que los alérgicos y, en lo que respecta a la anafilaxia, los sujetos con diagnóstico de tipo alérgico presentan un porcentaje significativamente mayor.

Al relacionar los grupos de AINE con los síntomas, se observó un mayor porcentaje de reacciones con ácidos propiónicos que presentaron síntomas cutáneos, en comparación con otros AINE ( $p= 0,039$ ). Estos datos demuestran el polimorfismo clínico de RA a los AINE.

Al asociar los síntomas con los diferentes diagnósticos, se observó que los síntomas respiratorios se manifestaron con mayor frecuencia en los intolerantes al ibuprofeno ( $p< 0,001$ ) y en menor frecuencia en alérgicos ( $p< 0,05$ ). Entre los intolerantes al paracetamol es más frecuente encontrar síntomas digestivos ( $p< 0,05$ ). En los alérgicos al AAS se encontraron más síntomas neurológicos ( $p< 0,05$ ).

En general, las RA a los AINE pueden ir asociadas con síntomas menos característicos como son las manifestaciones digestivas (náuseas, vómitos) o neurológicas (mareos), que muchas veces forman parte del complejo síndrome de estas reacciones. Sin embargo, Bernaola y cols.<sup>344</sup> reportaron en su estudio, en un grupo de 100 pacientes quienes referían reacciones adversas por ingesta de pirazolonas, un 11% de síntomas digestivos, un 23% de síntomas respiratorios y un 100% de síntomas cutáneos.

Hay síntomas que son más frecuentes en ciertas familias de AINE. Por ejemplo, los oxicams están involucrados en ocasiones en toxidermias bullosas severas y en el síndrome de Lyel, SSJ<sup>345</sup>. Los Arilpropiónicos producen menos frecuentemente estos síntomas<sup>345</sup>, pero pueden inducir pseudoporfiria, sobre todo con el naproxeno<sup>346</sup>. El diclofenac puede inducir reacciones urticariales o de hipersensibilidad retardada<sup>347</sup>, así como también con menor frecuencia, toxidermias bullosas y exantemas maculo-papulosos<sup>345</sup>. Los que menos producen toxidermias son los niflúmicos y la indometacina. El niflúmico puede inducir exantema maculopapuloso y la indometacina, un exantema, una púrpura, una urticaria o un eritema polimorfo<sup>348</sup>.

Los COX-2 pueden producir a veces reacciones severas. Se han reportado sobre todo toxidermias con celecoxib, inicialmente poco severas aunque posteriormente más graves, como el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell<sup>349</sup>.

Las reacciones de fotosensibilidad están sobre todo asociadas al uso de los oxicams<sup>355</sup> y más raramente al diclofenac. En fin, la heterogeneidad clínica de las reacciones de hipersensibilidad a los AINE refleja la pluralidad de los mecanismos implicados.

### **5.5. Pruebas cutáneas (Atopia)**

Se observaron también diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes diagnósticos de las RA a los AINE y los porcentajes de atopia, evaluada por test cutáneos con neuroalergenos y alimentos.

Se observó que los pacientes, que presentaron RA con el AAS, tienen más pruebas positivas a neuroalergenos en comparación con el resto de los AINE ( $p= 0,003$ ). En cambio, los pacientes con RA al diclofenac sódico ( $p= 0,02$ ) y al metamizol ( $p= 0,018$ ), mostraron menos pruebas positivas a neuroalergenos.

Al comparar las pruebas cutáneas con los diagnósticos, se observó un mayor porcentaje de sujetos con pruebas cutáneas positivas a pólenes entre los intolerantes ( $p < 0,05$ ); en cambio, entre los pacientes alérgicos este porcentaje



fue menor ( $p < 0,05$ ). En cuanto a frutas frescas, entre los pacientes alérgicos, el porcentaje de sujetos con pruebas cutáneas positivas ( $p < 0,05$ ) es significativamente mayor.

Más precisamente, al comparar las pruebas cutáneas con los diagnósticos de cada uno de los AINE implicados se encontró que, los intolerantes al metamizol presentaron más pruebas cutáneas positivas al polen ( $p < 0,05$ ) y los tolerantes presentaron menos ( $p < 0,02$ ). Los alérgicos también presentaron más PC positivas a epitelio de animales ( $p < 0,05$ ). Finalmente, los alérgicos al paracetamol mostraron más PC positivas a hongos ( $p < 0,01$ ).

Así también, entre los alérgicos al AAS encontramos más pruebas positivas con frutas frescas y frutos secos ( $p < 0,01$ ). En este sentido, en un estudio, Möller señala el caso de una paciente adulta con reacción alérgica intensa después del consumo simultáneo de semillas de girasol y AAS. Se encontró IgE específica a la semilla de girasol, pero después del consumo de la semilla sola únicamente se produjo parestesia de la mucosa oral. La POSC con el AAS fue negativa. El autor concluye que este sorprendente efecto del AAS puede atribuirse a un aumento de la absorción gástrica de los alérgenos. En el curso de esta reacción, se observó también aumento de la proteína catiónica del eosinófilo<sup>351</sup>.

En otro estudio<sup>352</sup> realizado en 90 pacientes, que sufrían de urticaria recurrente, éstos fueron expuestos oralmente a 500 mg de AAS. 36,6% resultó ser intolerante al AAS. Veintiséis AAS-positivos y 18 AAS-negativos fueron seleccionados para participar en una nueva prueba de provocación con 8 diferentes aditivos alimentarios (conservantes y colorantes). Se observaron varias reacciones de urticaria después de la administración de ácido p-hidroxibenzoico metilester, ácido p-hidroxibenzoico propilester, ácido benzoico, benzoato de sodio, tartrazina, y el índigo carmín. Los autores concluyen que con una dieta y evitando los salicilatos, benzoatos y colorantes, el 20% de estos pacientes se recuperaron de forma espontánea sin síntomas, mientras que otro 55% de los casos mostró notable mejoría.

Estos estudios muestran algunos mecanismos (aumento de la absorción de alérgenos alimentarios por efecto de la aspirina o reacción cruzada de ésta con conservantes y colorantes alimentarios) asociados a las RA presentadas en pacientes con la ingesta simultánea del AAS y algunos alimentos.

El equipo francés de Moneret-Vautrin DA<sup>115</sup>, señala también a la alergia alimentaria como uno de los factores que se pueden desencadenar o agravar por el consumo de medicamentos. En un estudio realizado con su equipo para evaluar la prevalencia de varios factores de riesgo en la aparición de reacciones severas de alergia a los alimentos, encontró que el porcentaje de pacientes con consumo de AAS y AINE era mayor (11,7%), en el grupo que presentó anafilaxia, en comparación con un grupo con manifestaciones menos severas (0,5%) de reacciones alérgicas con alimentos<sup>115</sup>. En general, existen muy pocas publicaciones que hablen al respecto, por lo que en un futuro, nuevos ensayos clínicos en esta dirección podrían aportar más información de los variados mecanismos de las RA a la aspirina y a los AINE.

Varios estudios<sup>382, 387</sup> demuestran alta prevalencia (80% y 71%) de sujetos atópicos en pacientes con reacciones de intolerancia a los AINE. En este sentido, Ponvert y colaboradores señalan que esta asociación entre atopia e hipersensibilidad a los AINE podría resultar de una actividad particularmente elevada, comprometiendo a factores no específicos, de los basófilos, mastocitos y eosinófilos de los pacientes atópicos<sup>319</sup>. Igualmente, se han reportado asociaciones con ciertos antígenos de histocompatibilidad, como por ejemplo HLA-D11 (reacción anafiláctica o anafilactoide grave)<sup>353</sup>, HLA-DQw7 (urticaria y angioedema a pirazolonas)<sup>83</sup>, y HLA-DQw2 (asma)<sup>354</sup>. Mullarkey MF y colaboradores<sup>355</sup> observaron un aumento de la frecuencia de HLA-DQw2 en un tercio de enfermos con intolerancia a los AINE, en comparación con otros enfermos asmáticos sin intolerancia a estos fármacos.

Las variaciones individuales en la respuesta a drogas pueden deberse a los efectos de la edad, sexo, enfermedades o interacciones medicamentosas, pero en estos momentos está muy bien establecido que muchas de estas reacciones son determinadas genéticamente. Cuando una droga se administra,

se absorbe y distribuye hasta su sitio de acción, donde interactúa con su sustrato (receptores y enzimas), se metaboliza y luego se excreta<sup>37</sup>. En cada uno de estos pasos podría existir una variación genética con un resultado clínico distinto. Existen variaciones heredadas en el transporte, la distribución de drogas y su interacción con las dianas terapéuticas y el metabolismo de las drogas.

Los avances en la farmacogenética ofrecen un mecanismo que permite prescribir drogas apartándose del empirismo. No sólo permite identificar la mejor droga sino también realizar recomendaciones de la dosis más segura y efectiva, según el genotipo individual de cada paciente. Esto reduciría sustancialmente la incidencia de RAM y la necesidad de hospitalización con los costos asociados. Actualmente, las investigaciones a nivel de farmacogenética tienen como objetivo poder ofrecer una terapia de drogas personalizada, en la que usar el genotipo para individualizar la terapia con medicamentos será la norma.

Finalmente, se encontraron en esta investigación diferencias significativas entre los tipos de RA alérgica y no alérgica, con respecto a los fármacos implicados, tomando en cuenta la atopia, evaluada por pruebas cutáneas y clínicamente.

La atopia se encuentra asociada tanto en intolerantes como en alérgicos, dependiendo del fármaco implicado. Estos resultados confirman la importancia de tomar en cuenta la farmacogenética y la necesidad de utilizar los fármacos, teniendo en cuenta el polimorfismo genético de cada individuo. Igualmente, se debe tener presente la atopia como un factor de riesgo en la incidencia de RA a los AINE.

#### **5.6. Provocación Oral Simple Ciego Controlada (POSC)**

Desde 1996 se han enunciado los criterios elementales de clasificación para definir las RA a los AINE<sup>42</sup>. Básicamente, éstos son: el tipo de síndrome asociado a la reacción clínica, el patrón de reacción cruzada y la presencia de patologías concomitantes. Nosotros igualmente hemos tomado en cuenta estos

elementos clínicos, así como el algoritmo diagnóstico (Figura 3). De acuerdo a estos métodos, se analizaron y decidieron los criterios para realizar la POSC en los pacientes estudiados.

La PODC es considerada el procedimiento de referencia en el diagnóstico de la intolerancia a los AINE<sup>34, 83, 90, 221, 225</sup>, aunque en la práctica clínica diaria la que más se utiliza es la POSC. En nuestro estudio, se realizaron 328 POSC en total (con AINE sospechosos y alternativos). El 12,7% de las PPO resultaron positivas.

De las 328 provocaciones totales con AINE, 168 se realizaron con el fármaco sospechoso de ser causante de la reacción (51,22%), de las cuales resultaron positivas el 17,3%. El protocolo se aplicó a cada paciente de manera individualizada, el número y el orden de la provocación en cada uno de ellos dependía del fármaco implicado en la reacción.

Mediante la POSC se confirmó la positividad de los AINE implicados (sospechosos) en RA en los siguientes casos: AAS 33,3%, metamizol 22,2%, ibuprofeno 18%, diclofenac sódico 16,7%, paracetamol 4,4%.

Del total de provocaciones realizadas (sospechosos más alternativos) con los AINE, resultaron positivas con más frecuencia, por este orden, las de AAS, metamizol e ibuprofeno.

La dosis media “diagnostica” en su mayoría se sitúa por debajo de las dosis consideradas terapéuticas, lo cual explicaría la menor intensidad de los síntomas, reproducida mediante la PPO, con respecto a la referida en la anamnesis por la mayoría de los pacientes. Resultados similares son referidos por diversos autores<sup>34, 83, 221, 225, 227</sup>. La variabilidad de las dosis necesarias para reproducir la RA, que en la mayoría de los casos se sitúa por debajo de la utilizada habitualmente como terapéutica, le da importancia al uso de dosis fraccionadas en el momento de la realización de la PPO.

En un cuarto de pacientes que refirieron una reacción adversa a AINE, éste no estaba realmente involucrado en la reacción, como se pudo confirmar mediante

las POSC. Así mismo, a un 1,2% se le diagnosticó por clínica la tolerancia del fármaco implicado en la reacción, según lo refirieron en la anamnesis, tiempo después de la reacción.

Casi todos los pacientes presentaron síntomas cutáneos leves (urticaria, angioedema, eritema) en las pruebas de provocación oral, confirmándose que estas pruebas son relativamente seguras.

Finalmente, si el paciente daba positivo durante la prueba de provocación al menos a un AINE de diferente grupo farmacológico, además del que estaba involucrado en la reacción, se concluía que presentaba una intolerancia a AINE. Por el contrario, si el paciente daba positivo exclusivamente con el AINE implicado en la reacción se le diagnosticaba como alérgico. A continuación se describen los tipos de diagnósticos encontrados en nuestra serie.

## **5.7. Diagnósticos**

### **5.7.1. Tipos de RA a los AINE**

Los mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad a los AINE han sido largamente estudiados. Las reacciones de hipersensibilidad específica, o sea IgE dependiente son raras para este grupo de fármacos. Según algunos autores<sup>319</sup>, la mayoría de estas reacciones como resultado de una hipersensibilidad no alérgica (no específica) está ligada a una “intolerancia” farmacológica.

En nuestra serie, tomando en cuenta la historia clínica y los resultados de las POSC, se concluyó que el 39,1% de pacientes con RA a los AINE son Intolerantes a los AINE, de los que un 33,6% se determinó clínicamente y sólo un 5,5% se confirmó por pruebas de provocación oral, resultados que coinciden con otros estudios<sup>34, 319</sup>.

Se determinó además que, el 22,6% de pacientes presentaron posibles reacciones adversas de tipo alérgico, en su mayoría por clínica. Por otro lado, a un porcentaje importante de sujetos (24,4%) se les calificó de tolerantes luego

de completar el estudio por POSC. En general, nueve de cada diez diagnósticos se realizaron por clínica. Estos datos confirman que los diagnósticos de RA a los AINE se realizan básicamente con métodos clínicos.

Así mismo, en la población estudiada se evidenciaron seis casos de PNS y tres pacientes presentaban el síndrome de Widal, cuyas características se describen más ampliamente en el apartado 5.1.1.

En un 12,7%.de pacientes no se confirmó el diagnóstico por diversos motivos (no asisten a las provocaciones, les da temor hacerse las provocaciones, etc.).

Tomando en cuenta el total de la población, excluyendo los pacientes tolerantes y los diagnósticos sin confirmar, para el conjunto de todos los AINE, se diagnosticaron casi el doble de pacientes con intolerancia (39,1%), que con alergia (22,6%). En resumen, hay el doble de intolerantes que de alérgicos, aunque se constató un alto porcentaje de pacientes con RA de tipo selectivo a un AINE, al compararlos con las estadísticas de otros autores. Esto podría estar relacionado con el aumento progresivo que actualmente se observa en las enfermedades alérgicas en general.

El porcentaje de pacientes con intolerancia a los AINE varía según se realice el diagnóstico por clínica o por POSC, como lo muestran varios grupos de autores. El equipo de Giraldo y colaboradores<sup>356</sup>, utilizando el método clínico, encontraron una prevalencia de intolerancia a AINE de 3%. Chafee y Settipane<sup>357</sup>, en un estudio realizado en pacientes que acudían a la consulta de alergia, encontraron que un 4,3% de pacientes asmáticos eran intolerantes al AAS, cuando el diagnóstico se establecía por criterios clínicos, y aumentaba al 6,8% cuando para el diagnóstico se utilizaba el test de provocación oral. Castillo y Picado<sup>358</sup>, hallaron entre sus pacientes asmáticos una prevalencia de intolerancia del 16% por criterios clínicos y del 19% cuando usaban el test de provocación oral. Estos últimos refieren que la sensibilidad de la historia clínica para el diagnóstico era del 71% y la especificidad del 97%<sup>46, 84, 85, 86, 87</sup>.

Igualmente, en los resultados de varios estudios<sup>46, 84, 85, 86, 87</sup>, donde se realizaron PPO, en ocasiones pruebas cutáneas y/o test in vitro, se comprueba que sólo del 13 al 50% de los pacientes que reportaron reacciones a los AINE son realmente alérgicos o intolerantes a esos medicamentos. En otro estudio, realizado en 150 pacientes con sospecha de intolerancia a AINE con reacción respiratoria, al 32% se le diagnosticó intolerancia a AINE; el diagnóstico se estableció por anamnesis cuando el cuadro clínico era considerado grave, o por PPO cuando dos AINE estructuralmente distintos provocaban idéntica reacción<sup>39</sup>. En los casos de anafilaxia, por sí solo era un criterio para realizar el diagnóstico por método clínico.

En los diagnósticos según los cinco grupos de fármacos más frecuentes, los pacientes con RA a los salicilatos presentan el mayor porcentaje de intolerantes, mientras que con las pirazolonas aparece el mayor porcentaje de alérgicos, seguido de los propiónicos. Aunque los antranílicos presentan un mayor porcentaje de pacientes alérgicos, hay que tener en cuenta que solamente fueron tres pacientes implicados. Los fármacos que presentaron más tolerancia fueron los paraminofenoles. Desde el punto de vista clínico, es importante tomar en cuenta qué fármacos pueden producir determinado tipo de reacción adversa; ya que permitirán al médico realizar recomendaciones precisas con determinados grupo de AINE, en pacientes susceptibles de presentar reacciones de intolerancia o de alergia a este grupo de fármacos.

Igualmente, entre el total de pacientes que presentaron RA de tipo intolerancia, los grupos de AINE más frecuentemente implicados fueron los propiónicos, seguidos por salicilatos y pirazolonas. En cuanto al total de pacientes con RA de tipo alérgico, los grupos de AINE más frecuentemente implicados fueron los propiónicos y las pirazolonas. Considerar qué tipo de reacción adversa se presenta con más frecuencia con determinado tipo de AINE aporta información y orientación adicional en el conocimiento de este complejo y cada vez creciente problema de salud.

En general, estos resultados demuestran que salicilatos, propiónicos y pirazolonas son los grupos de AINE más implicados en las reacciones de

hipersensibilidad a los AINE y que deben ser tomados en cuenta a lo hora de prescribir AINE en la población susceptible de presentar estas reacciones adversas.

### **5.7.2. Diagnóstico según síntomas**

Hemos observado que los pacientes intolerantes refieren un mayor porcentaje de síntomas respiratorios ( $p = 0,01$ ), en comparación con el porcentaje global, lo cual resulta lógico teniendo en cuenta que una de las principales manifestaciones de la intolerancia a AINE son los síntomas de rinitis y asma.

En lo que respecta a la anafilaxia, se observa, como también era esperable, un mayor porcentaje de sujetos con diagnóstico de tipo alérgico.

### **5.7.3. Tolerancia**

Unos de los problemas clínicos que se plantea en pacientes intolerantes a los AINE es la elección de fármacos alternativos. En este sentido, los salicilatos, privados de actividad anti-ciclooxigenasa, como el salicilato de sodio<sup>244</sup> y la salicilamida<sup>359</sup> son bien tolerados en pacientes sensibles a la aspirina.

Así mismo, el paracetamol puede ser utilizado sin problema en la mayoría de pacientes sensibles a la aspirina. Sin embargo, en algunas investigaciones se ha reportado que pacientes sensibles a la aspirina han reaccionado con un broncoespasmo leve con dosis de 150 a 600mg de paracetamol<sup>247</sup>. Barles y colaboradores<sup>360</sup> reportaron 15% de pacientes con reacciones adversas con ese fármaco alternativo. La dosis del paracetamol no debe pasar de 1000 mg. Delaney<sup>361</sup> no encontró reacciones adversas durante los PPO con dosis de 500 mg de paracetamol. El aumento de la dosis hasta 1000 mg provocó una broncoconstricción en 28% de pacientes con asma sensible a aspirina, por lo que se debe confirmar su tolerancia mediante POSC antes de su indicación.

Los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 (rofecoxib, celecoxib), como alternativos en pacientes intolerantes a los AINE inhibidores selectivos de la COX-1, son los más utilizados y su tolerancia está bien documentada



actualmente. Sin embargo, varios autores han descrito reacciones adversas a este tipo de AINE cuando se realizan las PPO para confirmar su tolerancia en estos pacientes. Esta variabilidad en la tolerancia puede ser explicada por una selectividad incompleta por la COX-2. La prevalencia de estas reacciones cruzadas con estos fármacos es variable según los autores<sup>41, 46, 86, 111, 195</sup>.

Estos AINE inhibidores selectivos de la COX-2 forman parte de una nueva generación de fármacos pertenecientes a la familia de los AINE que, manteniendo sus beneficios terapéuticos, intentan disminuir los diferentes efectos indeseables descritos, entre los que destacan los gastroerosivos. Aunque la mayoría de estudios realizados con POSC, en su mayoría avalan el uso de inhibidores específicos de las COX-2 tipo rofecoxib<sup>362, 363</sup> y celecoxib<sup>364, 365, 366</sup> en pacientes intolerantes a los AINE, bien sea, en pacientes con síntomas cutáneos o respiratorios, otros investigadores opinan lo contrario, ya que han encontrado PPO positivas tanto para el rofecoxib<sup>367</sup> como para el celecoxib<sup>366</sup>. Por lo tanto, el perfil de seguridad de estos inhibidores selectivos varía según los diferentes estudios.

En general aumentan los ensayos clínicos que reportan RA de tipo HS con este grupo de fármacos. En 14 ensayos clínicos, realizados en más de 11.000 pacientes, el 0,02% de los 6.376 pacientes en tratamiento con celecoxib presentaron cuadros de hipersensibilidad<sup>424</sup> manifestados como urticaria, angioedema, o edema de laringe. Levy y Fink<sup>368</sup> describen mediante historia clínica el primer caso de anafilaxia atribuible a celecoxib, obteniendo, sin embargo, pruebas cutáneas negativas a dicho fármaco. Así también, Grob y colaboradores<sup>233</sup> confirman un caso de anafilaxia a celecoxib en una paciente de 56 años, que al igual que en el caso anterior presentó PC negativas a dicho fármaco, pero con provocación oral positiva con 50 mg de celecoxib y tolerancia posterior a 500 mg de aspirina.

Desde los primeros ensayos clínicos, para comparar la incidencia de RA de celecoxib<sup>369</sup> y rofecoxib<sup>370</sup> con otros AINE, se evidenció un incremento de reacciones adversas graves (1% para el celecoxib y 1,9% para rofecoxib) sobre

todo cardiovasculares, y que se relacionaban con la falta del efecto antiagregante propio de los AINE.

El espectro de presentación de las reacciones adversas a los inhibidores de COX-2, así como su gravedad, es muy amplio, aunque probablemente aún no del todo conocido.

Otras reacciones adversas descritas incluyen manifestaciones cutáneas muy diversas, entre las cuales encontramos algunas en las que se ha implicado un mecanismo inmunológico, como urticaria y angioedema<sup>371</sup> toxicodermia intensa (confirmada mediante pruebas epicutáneas)<sup>372</sup>, síndrome de Sweet<sup>373</sup> e incluso reacciones más graves, como puede ser una vasculitis alérgica secundaria a celecoxib<sup>374</sup>, que concluyó con el fallecimiento del paciente.

La isonixina es otro AINE que pertenece a la familia de los derivados del ácido antranílico que ha sido recomendado en pacientes intolerantes por su buen perfil de seguridad<sup>375</sup>. En un estudio realizado durante un periodo de 20 años sólo se han reportado 4 RA con este tipo de fármaco<sup>376</sup>.

En nuestra serie, se realizaron PPO con los AINE alternativos siguientes: AAS, aceclofenaco, niflúmico, celecoxib, ibuprofeno, isonixina, metamizol, paracetamol, rofecoxib. Los mejor tolerados por el total de pacientes con RA a los AINE fueron la isonixina y el paracetamol (hasta 650 mg), con resultados negativos en todas las provocaciones realizadas. Los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 (celecoxib, rofecoxib) presentaron un 4,3% de positividad cada uno.

Finalmente, los sujetos alérgicos o intolerantes a los AINE pueden beneficiarse de una inducción de tolerancia, especialmente aquellos que deben recibir pequeñas dosis de aspirina como antiagregante plaquetario<sup>377</sup>. Además se concluye que el paracetamol (hasta 650 mg) y la isonixina, pueden ser los fármacos alternativos de preferencia en la mayoría de los pacientes con RA a los AINE de esta serie, ya que fueron los mejor tolerados.

#### 5.7.4. PNS y Síndrome de Widal

La prevalencia de la poliposis naso-sinusal (PNS) no se conoce con exactitud; se puede estimar entre 1 y 4,3%<sup>232</sup>. No parece estar ligada al sexo<sup>261</sup>, aunque numerosos estudios realizados en pacientes hospitalizados evidenciaron el predominio en el sexo masculino, de 54 al 73%<sup>259</sup>. Predomina netamente en los adultos. En las formas pediátricas, debe investigarse la disfunción mucociliar y/o la mucoviscidosis<sup>378</sup>.

Según algunos autores, la prevalencia de la PNS en la población asmática es de 7 a 16,5%<sup>232, 257</sup>. Estos autores, igualmente, refieren que hacia los 50 años de edad hay mayor riesgo de padecerla<sup>41</sup>. Los pacientes con una PNS son asmáticos entre un 26,1 y un 45% de los casos<sup>379</sup>. La prevalencia de la tríada AAS encontrada, si se utiliza PPO a la aspirina, es de 15 al 20%. En fin, en una población asmática e intolerante a la aspirina, la PNS está presente en un 60,4%<sup>254</sup>.

El síndrome de Widal, representa la forma más agresiva de la PNS<sup>244</sup>. En una población afectada de PNS, 13% presentan esta triada<sup>379</sup>. Un terreno atópico se encuentra en el 20 al 35% de los casos.

En la población estudiada, se encontraron 6 pacientes (1,8%) con PNS, del total de pacientes que presentaron RA a los AINE. Estos resultados son similares a los de otros estudios<sup>135, 136</sup>. La edad media fue de 37 años, cuatro eran de sexo masculino y la mitad había recibido tratamiento quirúrgico.

Todos los pacientes presentaron rinitis como antecedente y cuatro refirieron asma. La mitad eran alérgicos, confirmados por PC positivas a pólenes. Cinco presentaron intolerancia a AINE y a uno se le diagnosticó una alergia a AINE, del grupo pirazolonas. Cinco presentaron una RA al AAS. La mayoría presentó síntomas cutáneos.

Al total de pacientes con PNS e intolerancia a los AINE se les realizó POSC con los alternativos tipo COX-2 (celecoxib y rofecoxib), presentando buena tolerancia. Además refirieron tolerancia al paracetamol.

Tres de los pacientes, (3,7% de todos los intolerantes a los AINE) que presentaron PNS, padecían el síndrome de Triada-AAS, dos de sexo masculino. El promedio de edad era de 43 años, media similar a las observadas en otros estudios <sup>256, 271, 272</sup>. Todos presentaron síntomas respiratorios en la RA a los AINE.

# **CONCLUSIONES**

## 5. CONCLUSIONES

1. Los AINE son, en la población estudiada, el grupo de fármacos más frecuentemente implicado en las reacciones adversas a medicamentos, por encima de los medicamentos antiinfecciosos.
2. Los AINE más frecuentemente implicados en las reacciones adversas son: ibuprofeno, ácido acetil salicílico y metamizol.
3. Los sujetos del sexo femenino son mayoría, presentando una razón de 6:4 con respecto al sexo masculino.
4. Los hombres presentan más reacciones adversas con propiónicos y las mujeres con paraaminofenoles.
5. El promedio de edad de los sujetos estudiados es de 38,7 años. Dos de cada tres implicados son adultos jóvenes.
6. Los sujetos con reacciones adversas a los propiónicos tienen el menor promedio de edad, y aquellos con reacciones con los acéticos presentan la edad media más alta.
7. La mayoría de las reacciones adversas a los AINE fueron de inicio inmediato.
8. La polimedicación fue reportada en una de cada cuatro reacciones.
9. Hubo casi el doble de pacientes intolerantes a AINE (39%) que alérgicos a dichos fármacos (22%).
10. Los síntomas cutáneos son los más referidos por los pacientes, y dentro de éstos los más frecuentes son la urticaria y el angioedema.
11. Los pacientes con intolerancia a AINE presentan con más frecuencia síntomas respiratorios que los pacientes alérgicos a los mismos, mientras que la anafilaxia es más frecuente entre los alérgicos.

12. Las pirazolonas son los AINE que proporcionalmente presentan el mayor porcentaje de reacciones adversas de tipo alérgico, mientras que los salicilatos son los que presentan más reacciones de intolerancia.
13. El diclofenac sódico y los acéticos en general fueron los más frecuentemente implicados en la anafilaxia.
14. Los AINE alternativos mejor tolerados fueron la isonixina y el paracetamol.
15. Resultaron positivas el 12.7% de las provocaciones orales totales realizadas, y el 17% de las realizadas con el fármaco sospechoso de haber causado la reacción.

# **BIBLIOGRAFÍA**



## 7. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Organización Mundial de la Salud. International drug monitoring: The Role of The Hospital. Tech Rep Ser WHO. 1966;425:1-24.
- 2 Kay AB. Concepts of allergy and hypersensitivity. In: Kay AB, ed. Allergy and Allergy diseases. Malden, MA: Blackwell Science, 1997; p. 23-35.
- 3 Weberschock TB, Muller SM, Wolf-Henning SB. Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs): a systematic structured review of the literature. Arch Dermatol Res. 2007;299:169-75.
- 4 Larousse C, Veyrac G. Les inhibiteurs de Cox-1 et Cox-2, données cliniques: quelles alertes possibles en pharmacovigilance? Therapie. 2000;55:21-8.
- 5 Lanas A. Efectos secundarios gastrointestinales por antiinflamatorios no esteroideos y costes en el Sistema Nacional de Salud. An Med Interna. 2001;18:561-3.
- 6 Wahner A, Bronstein J, Bordelon Y, Ritz B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may protect against Parkinson disease. Neurology. 2007;69(19):1836-42.
- 7 Chan A, Ogino S, Fuchs C. Aspirin and the Risk of Colorectal Cancer in Relation to the Expression of COX-2. N Engl J Med. 2007;356:2131-42.
- 8 Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Alergológica 2005: Factores epidemiológicos, clínicos, y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España. Madrid: Luzán 5 S.A de Ediciones, 2006
- 9 Jones R. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Prescribing: Past, Present and Future. Am J Med. 2001;110:4S-7S.

- 10 Jepson P. NSAID Prescribing in Europe. [DM Thesis]. Newcastle upon Tyne, UK: University of Newcastle upon Tyne; 2000. (Consultado el 20/05/2007). Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/658/1/Falsas-expectativas-de-los-antinflamatorios-inhibidores-selectivos-de-la-COX-2.html>.
- 11 Amestoy A. España, patria de la aspirina y de la penicilina. *El Mundo Magazine*. 2002;140:52-4.
- 12 Faich GA. Adverse drug-reaction monitoring. *N Engl J Med*. 1986;314:1589.
- 13 SEAIC. Alergia a Medicamentos. En: *Alergológica: Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España*. Madrid: NILO Industria Gráfica, 1995; p. 185-213.
- 14 Bousquet J, Demoly P. Une synthèse sur l'épidémiologies des hypersensibilités médicamenteuses. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2005;45:626-32.
- 15 Rawlins M, Thompson J. Pathogenesis of drug reactions. En: Davies D, editors. *Textbook of adverse drug reaction*. Oxford: Oxford University Press, 1977; p. 10.
- 16 Grammer L, Greenberg R. *Patterson's Allergic Diseases*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; p. 159-82.
- 17 Laporte JR, Capellá D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Ediciones Masson-Salvat, 1993; p. 95-106.
- 18 Laporte JR, Tognoni G. *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Editorial Masson-Salvat, 2007; p. 95-106.
- 19 Addis A. Deficit di G6PD e farmaci. *Ricerca & Practica*. 1991;42:167-9.

- 20 Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *N Engl J Med.* 1991;324:169-74.
- 21 Otte A, Bonilla I, Gil C, Bolinches R, Andreu L, Canós I. Un caso excepcional de variante genética colinesterásica silente. *Med Clín (Barc).* 1980;75:309-11.
- 22 Buenger JW, Mouro VF. Organic nitrate-induced methemoglobinemia. *Drug Intell Clin Pharm.* 1989;23:283-8.
- 23 McQueen EG. Pharmacological basic of adverse drug reactions. En: Speight TM, ed, Avery's drug treatment. Principles and practice of clinical pharmacology and therapeutics, 3. Ed. Auckland: Adis Press 1987; p. 223-52.
- 24 Johansson SGO, Hourihane JO'B, Bousquet J. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56: 813-24.
- 25 Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy: a haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Engl J Med.* 1966;275:1115-1125
- 26 Barranco P, López MC. General epidemiological aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy.* 1998;29(suppl. 4):61-2.
- 27 Asero R. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;80(2):185-8.
- 28 Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore Med J.* 2004;45(12):574-7.
- 29 Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15, 438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA.* 1986;256(24):3358-63.

- 30 Gomez E, Cardoso MF, Praca F, Gomes L, Maino E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(10):1597-601.
- 31 Thong BY, Leong KP, Tang CY, Cheng HH, Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(3):342-7
- 32 Demoly P, Bousquet J. Epidemiology of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(4):305-10.
- 33 Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics*. 1999;104:e39–e44.
- 34 Martin-Muñoz F, Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noche C, Diaz-Pena JM, Garcia-Ara C, Boyano T, et al. Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children. *Invest Allergol Clin Immunol*. 1999;9: 172-7.
- 35 Capriles-Behrens E, Caplin J, Sánchez-Borges M. NSAID Facial Angioedema in a Selected Pediatric Atopic Population. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2000;10; 277-9.
- 36 Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care*. 2003;15(suppl. 1):i49-i59.
- 37 Haddi E, Charpin D, Tafforeau M, Kulling G, Lanteaume A, Kleisbauer JP, et al. Atopy and system reactions to drugs. *Allergy*. 1990;45(3):263-9.
- 38 Ponvert C, Le Clainche L, de Blic J, Le Bourgeois M, Scheinmann P, Paupe J. Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics*. 1999;104(4):e45.
- 39 Charpin D, Benzarti M, Hemon Y, Senft M, Alazia M, Arnaud A, et al. Atopy and anaphylactic reactions to suxamethonium. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;82(3pt 1):356-60.

- 40 Astarita C, Harris RI, De Fusco R, Franzese A, Biscardi D, Mazzacca FR, et al. An epidemiological study of atopy in children. *Clin Allergy*. 1988;18:341-50.
- 41 Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84(1):101-6.
- 42 Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: Results of controlled drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immun*. 1996;98:678-85.
- 43 Botey J, Ibero M, Malet A, Marin A, Eseverri JL. Aspirin-induced recurrent urticaria and recurrent angioedema in non atopy children. *Ann Allergy*. 1984;53:265-7.
- 44 Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57:562–5.
- 45 Falliers CJ. Aspirin and subtypes of asthma: risk factor analysis. *Allergy Clin Immunol*. 1973;52:141–7.
- 46 Jenkins C, Castello J, Hodge L. Systematic review of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ*. 2004;328:434–40.
- 47 Rachelefsky GS, Coulson A, Siegel SC, Stiehm ER. Aspirin intolerance in chronic childhood asthma detected by oral challenge. *Pediatrics*. 1975;56:443–8.
- 48 Moneret-Vautrin D.A., Laxenaire M.C., Boileau S., Grilliat J.P., Widmer S., Croizer A.: Facteurs de risque des réactions anaphylactoides aux myorelaxants. Etude rétrospective á partir de 103 chocs. *Ann Fr Anesth Reanim* 4. 1985;152-7.
- 49 Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med*. 1993;328:1670-4.

- 50 Rosado A, Vives R, González R, Rodríguez J. Can NSAIDs intolerance disappear? A study of three cases. *Allergy*. 2003;58:689–90.
- 51 Szczeklik A. Mechanism of aspirin-induced asthma. En: Szczeklik A, Gryglewski R, Vane J, Editors. *Eicosanoids, aspirin and asthma*. New York: Marcel-Dekker, 1998; p. 299–315.
- 52 Pichler W, Yawalkar N, Schmid S, Helbling A. Pathogenesis of drug induced exanthems. *Allergy*. 2002;57:884-93.
- 53 Demoly P, Arnoux B, Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. *Rev Fr Allerg Immunol Clin*. 2004;450-5.
- 54 Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J*. 1990;3:588–93.
- 55 Easterbrook PJ, Waters A, Murad S, Ives N, Taylor C, King D et al. Epidemiological risk factors for hypersensitivity reactions to abacavir. *HIV Med*. 2003;4(4):321-4.
- 56 Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, Seger AC, So JW, Cook EF et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract*. 2004;10(4):499-509.
- 57 Brown NJ, Ray WA, Snowden M, Griffin MR. Black Americans have an increased rate of angiotensin converting enzyme inhibitors-associated angioedema. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60(1):8-13.
- 58 Dykewicz MS. Cough and angioedema from angiotensin converting enzyme inhibitors: new insights into mechanisms and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(4):267-70.
- 59 Severino G, Del Zompo M. Adverse drug reactions: role of pharmacogenomics. *Pharmacol Res* 2004;49(4):363-73.

- 60 Molinaro G, Cugno M, Pérez M, Lepage Y, Gervais N, Agostoni A et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of desarginine(9)-bradykin. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303(1):232-7.
- 61 Martínez C, Blanco G, Ladero JM, Garcia-Martin E, Taxonera C, Gamito FG et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding alter NSAIDs use. *Br J Pharmacol.* 2004;141(2):205-8.
- 62 Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet.* 1997;350(9091):1599-600.
- 63 Britschgi M, von Greyerz S, Burkhart C, Pichel WJ. Molecular aspects of drug recognition by specific T cells. *Curr Drug Targets.* 2003;4(1):1-11.
- 64 Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol.* 2000;136(7):849-54.
- 65 Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Adverse drug interactions. *JAMA.* 1972;220:1.238-9
- 66 March I, Lazur FJ. Reacciones adversas medicamentosas. (Consultado el 15-05-2005) Disponible en:  
[http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVrevistas/ciencia/v05\\_n2/Pdf/a02.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVrevistas/ciencia/v05_n2/Pdf/a02.pdf).
- 67 De Weck AL. Pharmacologic and immunochemicla mechanisms of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1991;11:461-74.
- 68 Centikaya F, Cag Y. Penicillin sensitivity among children without a positive history for penicillin allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(3):278-80.
- 69 Juan WH, Yang LC, Hong HS. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by tropical lindane. *Dermatology.* 2004;209(3):239-40.

- 70 McIlwain M, Primosch R, Bimstein E. Allergic reaction to intranasal midazolam HCl: a case report. *Pediatr Dent*. 2004;26(4):359-61.
- 71 Valsecia M. Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos. 2002; (13):135-50. (Consultado el 15-05-2005) Disponible en:[http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas\\_farma/volumen5/13\\_farmacovigi.pdf](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/13_farmacovigi.pdf)
- 72 Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:891-6.
- 73 Consejería de Sanidad y de consumo de la Región de Murcia. Encuesta Nacional de Salud 2006. Comparativa España – Región de Murcia. (consultado el 10-10-2008). Disponible en: <http://www.murciasalud.es/noticias.php?op=ver&id=119891&idsec=66>
- 74 Ballina L, Ballina J, Carmona L. Impacto del consumo de AINE en la población general española. Resumen del estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol*. 2002;29(7):337-342.
- 75 MSCE (Consultado el 20/05/2008) Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/documentos/notas.Prensa/docs.html>.
- 76 Martín Escudero JC, Marcos Martínez L, Bachiller Luque P, Martín Luquero M. Impacto de la Hospitalización sobre el consumo de fármacos. *Med clin (Barc)*. 1987;89:3:130-1.
- 77 Domínguez A. La artritis reumatoidea una patología incapacitante. *Rev Esp Reumatol*. 2002;208-9.
- 78 Ballina J. El coste de la artritis reumatoide se estima en 6000 euros por paciente y año. *Rev Esp Reumatol*. 2002;192-3.



- 79 Sánchez M. La reacción a los fármacos, una patología emergente. (Consultado el 17/01/2007). Disponible en: <http://www.um.es/docencia/barzana/DIVULGACION/MEDICA/Reaccionfarmacos.html>.
- 80 International Rheumatic fever Study Group. Allergy reactions to long-term benzathine penicillin prophylaxis for rheumatic fever. *Lancet*. 1991;337(8753):1308-10.
- 81 Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E, et al. Represcription of penicillin after allergic-like events. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(4):764-70.
- 82 Falcao H, Lunet N, Gomes E, Cunha L, Barros H. Drug allergy in university students from Porto, Portugal. *Allergy*. 2003;58(11):1210.
- 83 Kowalski ML, Woszczek G, Bienkiewicz B, Mis M. Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens. *Clin Exp Allergy*. 1998; 28:1153–8.
- 84 Asero R. Oral aspirin challenges in patients with a history of intolerance to single nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:713–6.
- 85 Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P. Hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez l'enfant: résultats d'une étude de 164 cas. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2006;46:369.
- 86 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;32:1366–9.

- 87 Schubert B, Grosse Perdekamp MT, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol.* 2005;15:164–7.
- 88 Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA.* 1992;268(20):2844-57.
- 89 Hunziker T, Kunzi EP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigné R. Comprehensive drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy.* 1997;52:388–93.
- 90 Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID induced urticaria and angioedema: a reappraisal of its clinical management. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:599–607.
- 91 Settipane GA. Aspirin and allergic diseases: a review. *Am J Med.* 1983;74:102–9.
- 92 Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. The atopic trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 1996; 51:16–23
- 93 Kalyoncu AF, Karakaya G, Sahin AA, Baris YI. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. *Allergy.* 1999;54:428–35.
- 94 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;53:880–4.
- 95 Speer F, Denison TR, Baptist JE. Aspirin allergy. *Ann Allergy.* 1981;46:123–6.
- 96 Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events,

- Implication for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA. 1995;274(1):29-34.
- 97 Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. JAMA. 1991;266(20):2847-51.
- 98 Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients a metaanalysis of prospective studies. JAMA. 1998;279(15):1200-5.
- 99 Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. Br J Clin Pharmacol. 2000;49(2):158-67.
- 100 Oliver P, Boulbes O, Tubery M, LAuque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Assessing the feasibility of using an adverse drug reaction preventability scale in clinical practice: a study in a French emergency department. Drug Saf. 2002;25(14):1035-44.
- 101 Hardmeier B, Braunschweig S, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Giger M et al. Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. Swiss Med Wkly. 2004;329(7456):664-70.
- 102 Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott Ak, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. BMJ. 2004;329(7456):15-9.
- 103 Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs: a report from the Collaborative Drug Surveillance Program. J Am Med Assn. 1976;235:918–23.
- 104 Borda IT, Slone D, Jick H. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. J Am Med Assn. 1968;205:645–7.
- 105 Hurwitz N. Admissions to hospital due to drugs. BMJ. 1969;1:539–40.

- 106 Rebelo Gomes E, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:309–16.
- 107 Beltrani VS. Cutaneous manifestations of adverse drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1998;18:867–95.
- 108 Hung OR, Bands C, Laney G, Drover D, Stevens S, MacSween M. Drug allergies in a surgical population. *Can J Anaesth*. 1994;41:1149–55.
- 109 Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med*. 1991;114:956–66.
- 110 Titchen T, Cranswick N, Beggs S. Adverse drug reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors and paracetamol in a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:718–23.
- 111 Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:376–80.
- 112 González JL. Reacciones adversas a medicamentos como urgencias externas en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. *Med Clin (Barc)*. 1987;89;3:130-1.
- 113 Muñoz MJ, Ayani I, Rodríguez-Sasiain JM, Gutierrez G, Aguirre C. Monitorización en un servicio de urgencia de reacciones causadas por medicamentos en niños y adultos. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:3:92-8.
- 114 Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug-related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(7):479-82.
- 115 Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis a review. *Allergy*. 2005;60(4):443-51.

- 116 Kemp SF, Lockey Rf, Wolf BL,. Anaphylaxis. A review of 266 cases. Arch Intern Med. 1995;155(16):1749-54.
- 117 Van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in The Netherlands. Clin Exp Allergy. 1996;26(12):1355-63.
- 118 Roujeau JC, Stern RS. Adverse cutaneous reactions to drug. N Engl Med. 1994;331(19):1272-85.
- 119 Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson. Syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of literature. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94(4):419-36
- 120 Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. Clin Dermatology. 2005;23(2):171-81.
- 121 Puche Cañas E, Luna del Castillo JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta análisis de resultados. An Med Interna (Madrid). 2007;24:574-8.
- 122 Hartb FD, Huskisson EC. Non-steroidal anti-inflammatory drug. Current status and rational therapeutic use. Drug. 1984;27:232-55.
- 123 Carminchel J, Shankel SW. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug on prostaglandins and renal function. Am J Med. 1985;78:992-1000.
- 124 Feria M. Fármacos, analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. (editores). Farmacología Humana. 4ª ed. Barcelona: Masson, S.A. 2003. p. 165-73.
- 125 Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. FASEB J. 2004;18:790-804.
- 126 Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. Scan J Rheumatology. 1996;25 (supl. 102):S9-2.

- 127 Kulkarni SK, Jain NK, Singh A. Cyclooxygenases isoenzymes and newer therapeutic potential for selective COX-2 inhibitors. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2000;22(5):291-8.
- 128 Morais de Almeida M, Gaspar A, Carvalho, Nogueira J, Rosado J. Hipersensibilidad a los anti-inflamatorios no esteroideos. *Novas e velhas estrategias. Rev Port Imunoalergol.* 1998;5(4):335-43.
- 129 Brodgen RN. Non steroidal anti-inflammatory analgesic and other salicylates. *Drugs.* 1986;32(supl. 4):27-45.
- 130 Verbeeck RK. Pathophysiologic factors affecting the pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol.* 1988;15(supl. 17):S44-57.
- 131 Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. En: Goodman and Gilman's, Eds. *The pharmacological basis of therapeutic.* 10ª ed. Hardman JD, Limbird LE, Goodman A (ed.). Madrid: McGraw-Hill Professional, 2001; p 643-80.
- 132 Day RO, Brooks PM. Variations in response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Clin Pharm,* 1987, 23: 655-8.
- 133 Feria M. Fármacos, analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En: Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. (editores). *Farmacología humana* 3era ed. Barcelona: Mason, S.A. 1997. p. 355-88.
- 134 Valsecchia-Malgor. Analgésicos Antipiréticos y Antiinflamatorios no Esteroideos (AINEs). *Drogas tipo aspirina.* (Consultado el 20/06/2005). Disponible en: [http://www.med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas\\_farma/volumen4/cap7\\_aines.pdf](http://www.med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen4/cap7_aines.pdf).
- 135 Simon LS, Mills JA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (first of two parts). *N Engl J Med.* 1980;302:1170-85.

- 136 Brune K. Comparative pharmacology of "non opioid" analgesics. *Med Toxicol.* 1986;1(supl.1):S1-9.
- 137 Mandelli M, Tognoni G. Monitoring plasma concentrations of salicylates. *Clin Pharmacokinet.* 1980;5:424-40.
- 138 Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutic. 10<sup>a</sup> ed. Hardman JD, Limbird LE, Goodman A (ed.). Madrid: McGraw-Hill Professional, 2001; p.687-731.
- 139 Marchant B. Pharmacokinetic factors influencing variability in human drug response. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1981;39:5-14.
- 140 Kitani K. Hepatic drug metabolism in the elderly. *Hepatology.* 1986;6:316-9.
- 141 Wilkinson GR. Drug distribution and renal excretion in the elderly. *J Chronic Dis.* 1983;36:91-102.
- 142 Vessel E. On the significance of host factors that affect drug disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 1982;31:1-7.
- 143 Levy RA, Smith DL. Clinical differences among non-steroidal anti-inflammatory drug: Implications for therapeutic substitution in ambulatory patients. *Drug Intell Clin Pharm.* 1989;23:76-85.
- 144 Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirinlike drugs. *Nat New Biol.* 1971;231:232-5.
- 145 Beaver WT. Impact of non-narcotic oral analgesic on pain management. *Am J Med.* 1998;84 (supl. 15 A):S3-15.
- 146 Robertson RP. Eicosanoides and human disease. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 13<sup>a</sup> ed. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (ed). Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana, 1994. p.503-8

- 147 Funk CD. Prostaglandins and leukotriene: Advance in eicosanoid biology. *Science*. 2001;5548:1871-5.
- 148 Boyton CS, Dick CF, Mayor GH. NSAID's: an overview. *J Clinic Pharmacol*. 1988;28:512-7.
- 149 Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation*. 2005;112(5):759-70.
- 150 Ferreira SH. Prostaglandins, pain and inflammation. En: Brunek (dir.). 100 years of pyrazolone drugs. Basilea: Brikhauser Verlag, 1986; p. 91-8.
- 151 Lugardon S. Evaluation des coxibs dans leurs conditions réels d'utilisation: sécurité digestive et profile des utilisateurs. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine. Qualification en Médecine Spécialisée Clinique. Faculté de Médecine (n° 2004 tou 3 1522) Université Paul Sabatier. Toulouse, le 27 may 2004.
- 152 Cao C, Matsumura K, Yamagata K, Watanabe Y. Endothelial cells of the brain vasculature express COX-2 mRNA in response to systemic interleucin-1 a possible site of prostaglandin synthesis responsible for fever. *Brain Res*. 1996;733:263-72.
- 153 Pusinetti GM, Aisen PS. Cyclooxygenase-2 expression is increased in frontal cortex of Alzheimer's disease brain. *Neuroscience*. 1998;87(2):319-24.
- 154 Tsujii M, Kawaku S, Dubois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc. Natl Acad Sci*. 1997;99:2254-9.
- 155 Gibb W, Sun M. Localization of prostaglandins-H syntase type-2 protein mRNA in term human fetal membranes and deciduas. *J Endocrinol*. 1996;150:497-503.



- 
- 156 Marcial FM, Sarrazin P, Morisset S. Induction of cyclooxygenase-2 by parathyroid hormone in human osteoblasts in culture. *J Rheumatol*. 1997;24(12):2429-35.
- 157 Harris RS, Wang JL, Cheng HF, Zhang MZ, Mckanna JA. Prostaglandins in macula densa function. *Kidney Inter Suppl*. 1998;67:S49-52.
- 158 Beiche F, Scheueter S, Brune K, Geisslinger G, Goppelt-Struebe M. Up regulation of cyclooxygenase-2 mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation. *Lett*. 1996;390(2):165-9.
- 159 Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:13926–31.
- 160 Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:1095-105.
- 161 Barden J, Edwards J, Moore RA, McQuay. HJ. Single dose oral diclofenac for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004;(2):CD004768. [Actualizado 17 noviembre 2004: citado 10 mayo 2006]. Disponible en <http://www.cochrane.org>.
- 162 Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004137. DOI:10.1002/14651858.CD004137.pub3.
- 163 Roelofs PDDM, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD000396. DOI: 10.1002/14651858.CD000396.pub3.

- 164 Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor in primary dysmenorrhoea: a randomized controlled trial. *Obste Gynecol.* 1999;504-8.
- 165 Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med.* 1994;330:1287-94.
- 166 Lewis H. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl. J. Med.* 1983;309, 397-403.
- 167 Hippisley J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drug: population based nested case-control analysis. *Br Med J.* 2005;330:1343-66.
- 168 Kurth T, Graham R, Michael J, Buring J. Randomized Aspirin Assignment And Risk Of Adult-Onset Asthma In The Women's Health Study. *Thorax.* Published Online First: 13 March 2008. doi:10.1136/thx.2007.091447.
- 169 Lane NE. Pain management in osteoarthritis: the role of COX2 inhibitors. *J Rheumatol Suppl.* 1997;27:411-20.
- 170 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284(10):1247-55.
- 171 Jüni P, Dieppe PA, Egger M. Risk of myocardial infraction associated with selective COX-inhibitors: Questions remain. *Arch Intern Med.* 2002<sub>b</sub>;162:2639-40.
- 172 Laporte JR, Ibañez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety.* 2004;27:411-20.

- 173 Goldstein MR. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-inhibitors: questions remain. *Arch Intern Med.* 2002;162:2639.
- 174 Solomon DH, Glynn RJ, Avorn J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2002b; 162: 2104.
- 175 FitzGerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *New Eng J Med.* 2004;351:1709-11.
- 176 Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005;352:1071-80.
- 177 Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis: VIGOR Study Group. *New Engl J Med.* 2000;343(21):1520-9.
- 178 Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*, 2004; 364: 2021-9.
- 179 Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med.* 2005;142:481-9.
- 180 Furberg CD, Psaty BM, FitzGerald GA. Parecoxib, valdecoxib, and cardiovascular risk. *Circulation.* 2005;111:249.
- 181 Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. An under-recognized public health problem. *Arch Intern Med.* 2000; 160(6): 777-84.
- 182 Aw TJ, Haas SJ, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med.* 2005;165:490-6.

- 183 Cove-Smith JR. Analgesic nephropathy in the United Kingdom: incidence, clinical features and pathogenesis. *J Clin Pathol.* 1981;34:1255-60.
- 184 Krämer BK, Kammerl MC, Kömhoff M. Renal cyclooxygenase-2 (COX-2). Physiological, pathophysiological and clinical implications. *Kidney blood Press Res.* 2004;27:43-62.
- 185 Prescott LF. Effects of non-narcotic analgesics on the liver. *Drugs.* 1986;32 (supl. 4):S129-47.
- 186 Prescott LF. Liver damage with non-narcotic analgesic. *Med Toxicol.* 1986; 1 (supl.1):S44-56.
- 187 Grignola JC, Arias L, Rondán M, Solá L, Bagnulo H. Hepatotoxicidad asociada a nimesulida. (Revision de 5 casos). *Arch Med Intern (Montevideo).* 1998;20:13-8.
- 188 Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, Abraha I, Mentí-Ippolito F, Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br Med J.* 2003;327:7405.
- 189 Bonta IL, Elliot GP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the augmented lipooxygenase pathway: conceivable impact on joint conditions. En: Rainsfrod KD, Velo GP (dirs.). *Side-effects of antiinflammatory drugs.* Dordrecht: Kluwer; 1992. p. 269-274.
- 190 Albers HJ. Dermatological aspects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. En: Borde IT, Koff RS (dirs.). *NSAIDs. A profile of adverse effects.* Filadelfia: Hamley and Belfus; 1992. p. 185-217.
- 191 The International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study Group. Risk of agranulocytosis and aplastic anaemia: a firts report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *JAMA.* 1986;256:1749-57.
- 192 Pallares J. AINE's preferentemente inhibidores de la COX-2, complicaciones de los COX-2. *Rev Soc Esp Dolor.* 2000;13-5.

- 193 Mathison DA, Stevenson DD. Hypersensitivity to non-steroidal antiinflammatory drugs: Indications and methods for oral challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 1979;64:669-74.
- 194 Mathison DA, Lumry WR, Stevenson DD. Aspirin in chronic urticaria and/or angioedema: Studies of sensitivity and desensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;69:135.
- 195 Asero R. Multiple sensitivity to NSAIDs. *Allergy.* 2000;55:893-4.
- 196 Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P. Les réactions d'hypersensibilité au paracétamol chez l'enfant : une revue de la littérature à propos d'un cas. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2004;44:523-6.
- 197 Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children. *Allergy.* 2005;60:1174-7.
- 198 Porto Arceo JA. Mesa Redonda: Alergia a medicamentos en la infancia. Particularidades de la intolerancia a AINEs en niños. *Allergol Immunopathol.* 2003;31(3):109-25.
- 199 Arnaud A. Allergy and intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clin Rev Allergy Immunol.* 1995;13:245-51.
- 200 Goetzl EJ, Valacer DJ, Payan DG, Wong MY. Abnormal response to aspirin of leukocyte oxygenation of arachidonic acid in adults with aspirin intolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;77:693-8.
- 201 Christie TE, Pagari P, Ford Hutchinson AW, Charlesson S, Chee P, Arm JP, et al. Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:1025-9.

- 202 Lee TK. Mechanism of aspirin sensitivity. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:S34–6.
- 203 Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Overexpression of leukotriene C4-synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest.* 1998;101:834–46.
- 204 Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Rubin P, Cohn J, et al. Direct evidence for a role of the mast cells in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94:1046–56.
- 205 Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J, et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:147–51.
- 206 Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria: a double-blind, placebo-controlled, comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:1607–14.
- 207 Endres S, Whitaker RED, Ghorbani R, Meydani SM, Dinarello CA. Oral aspirin and ibuprofen increase cytokine-induced synthesis of IL-1 $\beta$  and of tumor necrosis factor- $\alpha$  ex vivo. *Immunology.* 1996;87:264–70.
- 208 Sousa AR, Lams BEA, Pfister R, Christie PE, Schmitz M, Lee TH. Expression of interleukin-5 and granulocyte colony-stimulating factor in aspirin-sensitive and non aspirin-sensitive asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1384–9.
- 209 Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy.* 1988;18:15-20.
- 210 Amos HE, Wilson DV, Tausing MJ, Carlton S. Hypersensitivity reactions to acetylsalicylic acid attached to proteins through the carboxyl group. *Clin Exp Immunol.* 1997;8:63.

- 211 Phills JH, Perelmutter L. IgE mediated and non-IgE mediated allergic-type reactions to aspirin. *Acta Allergol.* 1974;29:474.
- 212 Arm JP, O'Hickey SP, Spur BW, Lee TH. Airway responsiveness to histamine and leukotriene E-4 in subjects with aspirin-induced asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1987;140:149-53.
- 213 Porto Aceo JA. Particularidades de la intolerancia AINEs en niños. *Allergol Immunopathol.* 2003;(3):109-25.
- 214 Schmitz-Schumann M, Menz G, Schaufele A. Evidence of PAF-release and platelet activation in analgesics-asthma syndrome. *Agents Actions Suppl.* 1987;21:215-24.
- 215 Nizankowska E, Sheridan AQ, Maile M.H, Cross CJ, Szczeklik A. Pharmacological attempts to modulate leukotriene synthesis in aspirin-induced asthma. *Agents Actions Suppl.* 1987;21:203-13.
- 216 Picado C, Fernández-Morata JC. Cyclo-oxygenase-2 mRNA is down-expressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:291-6.
- 217 Kowalski ML, Sliwinska-Kowalska M, Igarashi Y, White MV, Wojciechowska B, Brayton P, et al. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91:580–98.
- 218 Picher WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(3):373-97.
- 219 Combs P, Gall P. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. En: RRA G, editor. *Clinical aspects of immunol.* Oxford: Oxford University Press; 1968. p. 575-96.
- 220 Daxun Z, Becker WM, Schulz KH, Schlaak M. Sensitivity to aspirin: a new serological diagnostic method. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 1993;3:72–8.

- 221 Kubota Y, Koga T, Nakayama J. In vitro released interferon- $\gamma$  in the diagnosis of drug-induced anaphylaxis. *Eur J Dermatol.* 1999;9:559–60.
- 222 Fernández-Rivas M, De La Hoz B, Cuevas M, Davila I, Quirce S, Losada E. Hypersensitivity to antranilic acid derivatives. *Ann Allergy.* 1993;71:515–8.
- 223 Del Pozo MD, Lobera T, Blasco A. Selective hypersensitivity to diclofenac. *Allergy.* 2000;55:412–3.
- 224 Gala G, Blanco R, Quirce S, Perez-Camo I, Alvarez-Fernandez JA, Diez-Gomez ML. Diclofenac-induced urticaria with aspirin tolerance. *Allergy.* 1998;53:623–4.
- 225 Prieto A, Herrero T, Rubio M, Tornero P, Baeza ML, Velloso A, et al. A case of anaphylaxis to naproxen. *Allergy.* 2005;60:660–1.
- 226 Matheu V, Sierra Z, Gracia MT, Caloto M, Alcazar MM, Martínez MI, et al. Morniflumate-induced urticaria-angioedema. *Allergy.* 1998;53: 812–3.
- 227 Takahama H, Kubota Y, Mizoguchi M. A case of anaphylaxis due to ibuprofen. *J Dermatol.* 2000;27:337–40.
- 228 Gamboa PM, Sanz ML, Caballero MR, Antépara 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.
- 229 Ellis M, Haydik A, Gillman S, Cummins L, Cairo MS. Immediate adverse reactions to paracetamol in children: evaluation of histamine release and spirometry. *J Pediatr.* 1989;114:654–6.
- 230 Grant JA, Weiler JM. A report of a rare immediate reaction after ingestion of acetaminophen. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87:227–9.
- 231 Mendizabal S, Diez-Gomez ML. Paracetamol sensitivity without aspirin intolerance. *Allergy.* 1998;53:457–8.



- 232 Vieluf D, Vieluf I, Brockow B, Abeck D. Positive intracutaneous and oral provocation tests in a child with an anaphylactoid reaction to paracetamol. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:356 (Abst).
- 233 Grob M, Pichler WJ, Wüthrich B. Anaphylaxis to celecoxib. *Allergy.* 2002;57:264–5.
- 234 Schuster C, Wüthrich B. Anaphylactic drug reaction to celecoxib and sulfamethoxazole: cross-reactivity or coincidence. *Allergy.* 2003;58:1072.
- 235 Cirstea M, Cirje M, Suhaciu G. The diagnostic value of intradermal skin tests with penicilloyl-dextran and aspirin-polylysine. *Physiologie.* 1986;23:237–43.
- 236 Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;315:1–7.
- 237 Laredo Velasco LM. Estudio de utilización y detención de reacciones adversas por fármacos cardiovasculares en el medio hospitalario. Tesis. UCM.1994.
- 238 Demoly P, Romano A. Update on beta-lactam allergy diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5(1):9-14.
- 239 Stevenson DD. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. En: Middleton E Jr, Ellis EF, Yunginger JW y Cols (eds). *Allergy: Principles and Practice.* Vol. 2, 5th ed. St. Louis: Mosby, 1998; 1225-34.
- 240 Lumry WR, Curd JG, Zieger RS, Pleskow WW, Stevenson DD. Aspirin-sensitive rhinosinusitis: The clinical syndrome and effects of aspirin administration. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;71:580-7.
- 241 Hirschberg H. Mitteilung über einen von debewirkung des Aspirin. *Deutsche Med Wschr.* 1902;i:416-7. En: González Pérez R, Poza Guedes

- P, Vives R, Canto G. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). *Alergol Inmunol Clin*. 2002;17:247-54.
- 242 Cooke RA. Allergy in drug idiosyncrasy. *JAMA*. 1919;73:759.
- 243 Van der Veer A. The asthma problem. *NY J Med*. 1920;113:392.
- 244 Samter M, Beers RF, Jr. Intolerance to Aspirin. Clinical Studies and Consideration of Its Pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1968;68(5):975-83.
- 245 Settipane GA, Pudupakkam RK. Aspirin Intolerance. Iii. Subtypes, Familial Occurrence, and Cross-Reactivity with Tartarazine. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;56(3):215-21.
- 246 Slavin RG. Relationship of Nasal Disease and Sinusitis to Bronchial Asthma. *Ann Allergy*. 1982;49(2):76-9.
- 247 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(5):276-84.
- 248 Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:5-13.
- 249 Babu KS, Salvi SS. Aspirin and Asthma. *Chest*. 2000;118:1470-6.
- 250 Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol*. 1999;28:717-22.
- 251 Sampson AP. Drug-induced asthma: NSAIDs, beta-blockers, and ACE inhibitors. En: Holgate, ST, Boushey HA, Fabbri LM (eds). *Difficult asthma*. London, Martin Dunitz, 1999: p. 127-146.
- 252 Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney PA. Task Force on Gender, Multiple Sclerosis and Autoimmunity. A gender gap in autoimmunity. *Science*. 1999;283:1277-8.

- 253 Makowska JS. Respuestas sistémicas luego del desafío bronquial con aspirina en pacientes asmáticos sensibles. *JACI*. 2008;121:348-54.
- 254 Szczeklik A, Nizankowska E. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J*. 2000;16:432-6.
- 255 Kowalski M. Rhinosinusitis and nasal polyposis in aspirin sensitive and aspirin tolerant patients: are they different? *Thorax*. 2000;55 (Suppl 2):S84-S86.
- 256 Moneret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M. Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome: a precursor of the triad: nasal polyposis, asthma, and intolerance to aspirin. *Ann Allergy*. 1990;64:513-8.
- 257 Settiple GA. Epidemiology of Nasal Polyps. *Allergy Asthma Proc*. 1996;17(5):231-6.
- 258 Larsen K. The Clinical Relationship of Nasal Polyps to Asthma. *Allergy Asthma Proc*. 1996;17(5):243-9.
- 259 Spector SL. Overview of Comorbid Associations of Allergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):S773-80.
- 260 Winfield JB, Sande MA, Gwaltney JM. Aspiration during Sleep. *JAMA*. 1973;223(11):1288.
- 261 Klossek JM, Dufour X, Desmonts C, Fontanel JP. [Asthma and Polyposis]. *Allerg Immunol (Paris)*. 1998;30(3):69-72.
- 262 Marney SR, Jr. Pathophysiology of Reactive Airway Disease and Sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;105(2):98-100.
- 263 Braun JJ, Haas F, Conraux C. Polyposis of the Nasal Sinuses. Epidemiology and Clinical Aspects of 350 Cases. Treatment and Results with a Follow-up over 5 Years on 93 Cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1992;109(4):189-99.

- 264 Hamilos DL, Leung DY, Huston DP, Kamil A, Wood R, Hamid Q. Gm-Csf, Il-5 and Rantes Immunoreactivity and Mrna Expression in Chronic Hyperplastic Sinusitis with Nasal Polyposis (Np). *Clin Exp Allergy*. 1998;28(9):1145-52.
- 265 Varga EM, Jacobson MR, Masayuma K. Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin sensitive rhinitis. *Eur Respir J*. 1999;14:610-5.
- 266 Kowalski ML, Grzegorzczak J, Pawliczak R. Decreased apoptosis in nasal polyps from patients with ASA sensitive rhinosinusitis/asthma (ASRSA). *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:247.
- 267 Szczeklik A, Nizankowska E, Sanak M, Swierczynska M. Aspirin-induced rhinitis and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1:27-33.
- 268 Bachert C, Gevaert P, von Caunwenberge P. Nasal polyposis - a new concept on the formation of polyps. *Allergol Clin Immunol Int*. 1999;11:130-5.
- 269 Widal F, Abrami P, Lermoyez J. First Complete Description of the Aspirin Idiosyncrasy-Asthma-Nasal Polyposis Syndrome (Plus Urticaria)--1922 (with a Note on Aspirin Desensitization). *J Asthma*. 1987;24(5):297-300.
- 270 Moneret-Vautrin DA, Jankowski R, Bene MC, Kanny G, Hsieh V, Faure G, et al. Nares: A Model of Inflammation Caused by Activated Eosinophils? *Rhinology*. 1992;30(3):161-8.
- 271 Moneret-Vautrin DA, Wayoff M, Hsieh V, Wirte, Maria Y, Jankowski R. Nares Syndrome. A Developing Link in the Fernand-Widal Triad. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1989;106(1):47-50.
- 272 Hinson K, Moon A, Plummer N. Broncho-Pulmonary Aspergillosis: A Review and a Report of Eight New Cases. *Thorax*. 1952;7:317-33.

- 273 Warin RP, Smith RJ. Chronic urticaria: investigations with patch and challenge test. *Contact Dermat.* 1982;8:117.
- 274 Juhlin L. Intolerance to food and drug additives. In: de Weck AL, Bundgaard H (eds): *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol 63. Berlin, Springer-Verlag, 1983: p.643.
- 275 Stevenson D. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;74:617-22.
- 276 Chafee FH, Settipane GA. Aspirin intolerance. I. Frequency in an allergic population. *J Allergy Clin Immunol.* 1974;53:193.
- 277 Doeglas HMG. Chronic urticaria: intolerance for aspirin and food additive and relationship to atopy. *Br J Dermatol.* 1983;108:108.
- 278 Stevenson DD. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am.* 1995;15:529-52.
- 279 de Weck AL. Immunological effects of aspirin anhydride, a contaminant of commercial acetylsalicylic acid preparations. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1971;41:393.
- 280 Saad N, Guillot I, Nicolas F, Bérard. Prise en charge des urticaires médicamenteuse non allergiques. *Rev Fr Allergol Immunol.* 2006;46:230-3.
- 281 Katz Y, Goldberg N, Kivity S. Localized periorbital angioedema induced by aspirin. *Allergy.* 1993;48:366-9.
- 282 Raison-Peyron N. Hypersensibilité/Intolerance aux AINS: multiples aspects cliniques? *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2007;(47):S55-S59.
- 283 Nettis E, Giordano D, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A, Tursi A. Delayed-type hypersensitivity rash from ibuprofen. *Allergy.* 2003;58:539–40.

- 284 Romano A, Pietrantonio F. Delayed hypersensitivity to flurbiprofen. *J Intern Med.* 1997;241:81–3.
- 285 Ibanez MD, Alonzo E, Munoz MC, Martinez E, Laso MT. Delayed hypersensitivity reaction to paracetamol (acetaminophen). *Allergy.* 1996;51:121–3.
- 286 Mashiah J, Brenner S. A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematic pustulosis. *Arch Dermatol.* 2003;139:1181–3.
- 287 Argüelles M. Alergia medicamentosa. *Guías clínicas.* 2002;2 (29):1-9.
- 288 Blanco C, Quiralte J, Castillo R. Anaphylaxis after ingestion of wheat flour contaminated with mites. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:308-13.
- 289 Sánchez-Borges M, Capriles-Hullet A, Capriles-Behrens. A new triad, sensitivity to aspirin, allergic rhinitis and severe allergic reaction to ingested aeroallergens. *Cutis.* 1997;59:311-4.
- 290 Demoly P, Bousquet J. Drug allergy diagnosis work up. *Allergy.* 2002;57(Suppl 72):37-40.
- 291 Demoly P. Anaphylactic reactions-value of skin and provocation tests. *Toxicology.* 2005;209(2):221-3.
- 292 Demoly P, Bencherioua AM, Kvedarine V, Messaad D, Sahla H, Benahmed S, et al. Diagnostic des allergies médicamenteuses: questionnaire européen. *Rev Fr Allergol Immunol Clin,* 2000; 40(1): 494-9
- 293 Stevenson DD. Challenge procedures in detection of reactions to aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug. *Ann Allergy.* 1993;71:117-8.
- 294 Demoly P, Viola M, Gomes ER, Romano A. Epidemiology and causes of drug hypersensitivity. *Basel, Karger,* 2007: pp. 2-17.

- 295 Zhu DX, Zhao JL, Mo L, Li HL. Drug allergy: Identification and characterization of IgE-antibodies to aspirin and related compounds. *J Invest Allergy Clin Immunol.* 1997;7:160-8.
- 296 Sanz ML, Gamboa P, de Weck AL. A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;136:58–72.
- 297 Negro JM, Miralles JC, Pascual A, Pagán JA, García FJ, López JD, et al. Evaluación de hipersensibilidad a estreptomicina y pirazolonas: valor del test de liberación de histamina como método diagnóstico complementario. *Arch. alerg. inmunol. clin.* 2003;34;3:59-79.
- 298 De Blaye. Allergies et hypersensibilités. Allergies medicamenteuses, ULP Strasbourg, 2002: 14-33. (Consultado el 4/4/2007). Disponible en: [http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/MODULE08/document/allergies\\_hypersensibilite.pdf?cidReq=MODULE08](http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/MODULE08/document/allergies_hypersensibilite.pdf?cidReq=MODULE08)
- 299 Fernández J. Detención de marcadores de inflamación ¿Es útil en alergia a medicamentos? *Allergol Immunol Clin.* 2000;15(2):162-9.
- 300 Demoly P, Arnoux B, Explorations biologiques des allergies médicamenteuses. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2004;450-5.
- 301 Cormican LJ, Farooque S, Altmann DR, Lee TH. Improvements in an oral aspirin challenge for the diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:717–22.
- 302 Kurek M, Grubska-Suchanek E. Challenge tests with food additives and aspirin in the diagnosis of chronic urticaria. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2001;41:463–9.

- 303 Szczeklik A. Asma inducido por aspirina: Patogenia y manifestaciones clínicas. *Allergy Proc.* 1993;VII (1):14-27.
- 304 Stevenson DD, Simon RA, Tathison DA. Aspirin sensitive asthma tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges. *J Allergy Clin Immunol.* 1980;66:82.
- 305 Mellilo G, Balsano G, Bianco S, Dahlén B, Godard P, Kowalsky ML, et al. Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma (Report of the INTERASTHMA Working Group on standardization of inhalation provocation tests in aspirin-induced asthma). *Allergy.* 2001;56:899–911.
- 306 Pawlowicz A, Williams WR, Davies BH. Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy.* 1991;46:405–9.
- 307 Dahlen B, Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin sensitive asthmatics. *Eur Respir J.* 1990;3:527–34.
- 308 Bircher AJ. Drug-induced urticaria and angioedema caused by non IgE mediated pathomechanisms. *Eur J Dermatol.* 1999;9:657–63.
- 309 Stevenson DD. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin N Amer.* 1998;18:773–98.
- 310 Imbart-Comte L, Demoly P. Les accoutumances médicamenteuses Tolerance to medicines. *Rev Fr Allerg Immunol Clin.* 2004;44:308-14.
- 311 Bianco S, Robuschi M, Petrigni C. Treatment of aspirin idiosyncrasy. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;70:222.
- 312 Armitage P/ Berry G. *Estadística para la Investigación Biomédica.* Ed. española. Barcelona: Ediciones Doyma. 1992. 672 p.
- 313 Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research.* London: Chapman & Hall. 1991. 610 p.



- 314 Everitt BS. *Statistical Methods for Medical Investigations*. New York: 2nd Ed. Oxford University Press; 1994. pp 165-178.
- 315 Kleinbaum DG. *Logistic Regression. A Self-Learning Text*. Statistics in the Health Sciences Series. New York: Springer-Verlag Inc, 1994. 282 p.
- 316 González Pérez R, Poza Guedes P, Vives R, Canto G. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). *Alergol Inmunol Clin*. 2002;17:247-54.
- 317 Naranjo CA, Busto UE. Reacciones adversas a medicamentos. En: Naranjo CA, Ed. *Métodos de farmacología clínica*. Toronto: El Service Science, 1992: p. 330-48.
- 318 Instituto Catalán de Farmacología. Efectos indeseados: un coste no sólo económico. *Butlletí groc*. 1999;12 (1):1-3.
- 319 Ponvert C, Scheinmann P. Allergic and pseudoallergic reactions to antalgics, antipyretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2006;46:576–83.
- 320 Quiralte J, López-Pascual L, Palacios B, Saenz de SP, Navarrete MA, Florido JF. A proposal for classification of idiosyncratic reaction to non-steroidal antiinflammatory drugs. *Alergol Immunol Clin*. 2004;19:185-94.
- 321 Valero AL. Inhibidores de la ciclooxigenasa (cox)-2 como fármacos alternativos en intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos *Alergol Inmunol Clin*. 2000;15: 341-4.
- 322 Bassols A, Bosch F, Campillo M, Baños JE. El dolor de espalda en la población catalana. Prevalencia, características y conducta terapéutica. *Gac Sanit*. 2003;17:97-107.
- 323 de Miguel E, Domínguez-Gil A, Morales-olivas FJ, Varela C, Riesgo Y. Estudio de la utilización de medicamentos en la artrosis. *Rev Esp Reumatol*. 2003;30:12-9.

- 324 Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud 2003. (consultada el 4/5/2006). Disponible en: [www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/home.htm](http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/home.htm)
- 325 Montejano J. Estudio de utilización de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos en población rural. Tesis doctoral. Universidad de Valencia. 2006.
- 326 Charpin J, Vervloet D. Allergologie. Paris : 3<sup>e</sup> édition, Ed. Médecine-Sciences Flammarion; 1992. pp 731-61.
- 327 Del-Rio-Navarro BE, Ito-Tsuchiya FM, Berber A, Zepeda-Ortega B, Sienra-Monge JJJ, Garcia-Almaraz R, et al. Study of the Relationship Between Acetaminophen and Asthma in Mexican Children Aged 6 to 7 Years in 3 Mexican Cities Using ISAAC Methodology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(3):194-201.
- 328 Asero R, Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1095-8.
- 329 Kang L, Kidon M, Chin C, Hoon L, Hwee C, Ke N. *Pediatrics*. 2007;120:e742-e744 (DOI: 10.1542/peds.2006-2634).
- 330 Anónimo. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2004. *Inform Ter SNS*. 2005;29:49-53.
- 331 Abajo FJ, Garcia del Pozo J, Pino A. Evolución de la utilización de antiinflamatorios no esteroideos en España desde 1990 hasta 2003. *Aten Primaria*. 2005;36:424-33.
- 332 Labarta B, García S, Echechipia B, Gómez M, Aldunate M, Lizaso A. Alergia selectiva a derivados del ácido acético. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*. 1998;13 (2):196-7.

- 333 González de Olano D, González Mancebo E, Gandolfo Cano M, Menéndez Baltanás A, Trujillo MJ. Flare-up–Like Phenomenon in a Skin Prick Test after oral challenge with Ibuprofen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(6):413-23.
- 334 Díaz Jara M, Pérez A, Cabrerizo S, De Paz S, Zapatero L, Martínez Molero MI. Reacciones adversas por ibuprofeno pediátrico. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*. 1998;13 (2):197-8.
- 335 Muñoz Cano M, Hernández J, Cuéllar M P, Muñoz Pamplona A. Reacción anafiláctica por paracetamol. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin*. 1998;13 (2):196.
- 336 Garro Peñaranda C, Andreu Balaguer CM, López Sánchez JD, Alcántara Villar M, Periago Ruiz J, Vigo Cruz R. Urticaria por paracetamol con prick positivo a este fármaco. *Alergol Inmunol Clin*. 2000;15 (3):118-9.
- 337 Segura Arazuri N, Abós Mir T, Lara Alcón S, Reichelt van Scmoor C, Fraj Lázaro J, Colas Sanz C, et al. Mediante PPOSC Hipersensibilidad selectiva al paracetamol. *Alergol Inmunol Clin*. 2000;15 (3):100-1.
- 338 García Rodríguez R, Martín Calderín P, Camacho Garrido E, Martín García C, Berges-Jimeno P, de la Hoz B. Hipersensibilidad selectiva al paracetamol en dos pacientes pediátricos. *Alergol Inmunol Clin*. 2000;15 (3):134.
- 339 Daghfous R, El Aidli S, Jday A, Kastalli S, Klouz A, Srairi S, et al. Allergic reactions to paracetamol therapie. 2005;60(5):523-6.
- 340 Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud, ISSN 1130-8427, Vol. 30, Nº. 3, 2006, p. 84-85 (Consultado el 20/06/2007). Disponible en: [http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol30\\_3consumoAINES20002005.pdf](http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol30_3consumoAINES20002005.pdf)

- 341 Seeger JD, Kong SX, Schumock GT. Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalized patients. *Pharmacotherapy*. 1998;18:6:1.284-9.
- 342 Roujeau JC, Bonnetblanc JM, Schmutz JL, Crickx B. Iatrogenie, diagnostic et prevention. Toxidermia medicamentouse. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129:2S163-2S169.
- 343 Lans W. Actions of anti-inflammatory drugs. *Trends Pharmacol*. 1981;78-80.
- 344 Bernaola G, Urrutia I, Muñoz D, Fernández de Corres L. Reactividad cruzada. Pirazolanas. *Rev Esp Alergol Immunol Clin*. 1990;5(2):71-4.
- 345 Mockenhaupt M, Fagot JP, Halevy S, EuroSCAR. Etude cas-témoins de la nécrolyse épidermique toxique et du syndrome de Stevens Johnson. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130:4S1-4S72.
- 346 Al Khenazian S, Schechter JF, Sasseville D. Pseudoporphyria induced by propionic acid derivatives. *J Cutan Med Surg*. 1999;3:162-6.
- 347 Barbaud A, Tréchet P, Abulet-Cuvelier A, Reichert-Penetrat S. Search and absence of cross-reaction. *Contact Dermatitis*. 1998;77:747-55.
- 348 Zürcher K Krebs A. Cutaneous drug reaction. En: *Integral synopsis of today's systemic drugs*, 2Ed. Bâle: Karger; 1992. p. 570.
- 349 Schenider F, Meziani F, Chartier C, Alt M, Jaeger A. Fatal allergic vasculitis associated with celecoxib. *Lancet*. 2002;359:852-3.
- 350 Miralles JC, Negro JM, Sánchez-Gascón F, García García M. Dermatitis de contacto por ketoprofeno con buena tolerancia de piketoprofeno. *Alergol Immunol Clin*. 2001;16:105-8
- 351 Möller R. Acetylsalicylic acid as an augmentation factor in food allergy. *Hautarzt*. 1996;47(4):281-3.

- 352 Lindemayr H, Schmidt J. Intolerance to acetylsalicylic acid and food additives in patients suffering from recurrent urticaria. *Wien Klin Wochenschr.* 1979; 21; 91(24):817-22.
- 353 Quiralte J, Sanchez-Garcia F, Torres MJ, Blanco C, Castillo R, Ortega N, et al. Association of HLA-DR11 with the anaphylactoid reaction caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:685–9.
- 354 Brockmoller J, Kierchheiner J, Meisel C. Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment. *Pharmacogenomics.* 2000;1:125-51.
- 355 Mullarkey MF, Thomas PS, Hansen JA. Association of aspirin-sensitive asthma with HLA-DQw2. *Am Rev Resp Dis.* 1986;133:161-3.
- 356 Giraldo B, Blumenthal MN, Spink WW. Aspirin tolerance and asthma. A clinical and immunological study. *Ann Intern Med.* 1969;71:479-96.
- 357 Chaffe FH, Setticone GA. Aspirin intolerance. Frequency in an allergic population. *J Allergy Clin Immunol.* 1974;53:193-9.
- 358 Castillo JA, Picardo C. Prevalence of aspirin intolerance in asthmatic treated in a hospital. *Respiration.* 1986;50:153-7.
- 359 Nizankowska E, Szczeklik A. Keine Bedenken gegen Solosin bei acetylsalicylsäure-empfindlichen Asthmatikern. *Dtsch Med Wschr* 1979. 104: 1388-9.
- 360 Barles PG, Garcia FD, Olmo JRP. Adverse reaction to acetaminophen as an alternative analgesic in AAS triad. *Allergol Immunopathol.* 1988;16:321-5.
- 361 Delaney JC. The diagnosis of aspirin idiosyncrasy by analgesic challenge. *Clin Allergy.* 1976;6:177.

- 362 Enrique E, Cisteró-Bahíma A, San Miguel\_moncín MM, Alonso R. Rofecoxib should be tried in NSAID hypersensitivity. *Allergy*. 2000; 55:1090.
- 363 Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Pérez CR. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:201-4.
- 364 Yoshida S, Ishizaki Y, Onuma K, Nakagawa H, Amayasu H. Selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor in patients with aspirin induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;13:1201-2.
- 365 Danhlen B, Szczeklik A, Murray JJ. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. The celecoxib in Aspirin Intolerant Asthma Study Group. *N Engl J Med*. 2001;344:S142.
- 366 Andri L. Safety of celecoxib in patients with ASA/NSAIDs sensitivity. *Allergol Immunopathol*. 2007;35(4):126-9.
- 367 Patterson R, Bello AE, Lefkowitz J. Immunologic Tolerability profile of celecoxib. *Clin Ther*. 1999;21:2065-79.
- 368 Levy MB, Fink JN. Anaphylaxis to celecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:72-3.
- 369 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pinkust WA. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284;1247-55.
- 370 Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R. for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1520-28.
- 371 Grob M, Pichler Wj, Wüthrich B. Anaphylaxis to celecoxib. *Allergy*. 2002;57:264-5.

- 372 Verbeiren S, Morant C, Charlanne H, Ajebbar K, Cazon J, Modiano-P. Celecoxib induced toxiderma with positive patch test. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129:203-5.
- 373 Fye KH, Crowley E, Berger TG, LeBoit PE, Connolly MK. Celecoxib-induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:300-2.
- 374 Schneider F, Meziani F, Chartier C, Alt M, Jaeger A. Fatal Allergic vasculitis associated with celecoxib. *Lancet*. 2002;359:852-3.
- 375 Álvarez Cuesta E, Moneo Goiri I, Sánchez Cano M. Síndrome de intolerancia al ácido acetil salicílico. ¿Qué prescribir?. *Allergol Immunopathol*. 1981;4:313-8.
- 376 Fernández-Rivas M, de la Hoz B, Cuevas M, Dávila I, Quirce S, Losada E. Hypersensitivity reactions to anthranilic acid derivatives. *Ann Allergy*. 1993;71:515-8.
- 377 Leimgruber A. Allergic reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Med Suisse*. 2008;4(140):100-3.
- 378 Terrier G. L'examen endoscopique du sinus sphénoïdal. *Med et Hyg*. 1978;36:3376-8.
- 379 Pawliczak R, Kowalski ML, Danilewicz M, Wagrowska-Danilewicz M, Lewandowski A. Distribution of Mast Cells and Eosinophils in Nasal Polyps from Atopic and Nonatopic Subjects: A Morphometric Study. *Am J Rhinol*. 1997;11(4):257-62.

# **ANEXOS**





Barcelona 7-11 June 2008  
XXVII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology

### Postersession - Drug Allergy I

#### 547 - Adverse drugs reactions

Prato, A1; Miralles, J1; Negro, J2; Pérez, D3; Sánchez, I1; Carbonell, A1; García, M1; Ballester, C1

1Reina Sofía Hospital, Allergy Section, Murcia, Spain; 2Virgen de la Arrixaca Hospital, Allergy Section, Murcia, Spain;

3University of

Murcia, Murcia, Spain

**Background:** The adverse drug reactions (ADRs) currently represent an important health problem due to its high morbidity and health care costs. This study aims to establish the magnitude of this health problem through a study conducted at the Reina Sofía Hospital of Murcia (Spain).

**Materials and Methods:** Of the 8.210 subjects who consulted the Allergic Service, we reviewed medical records of 501 patients of both sexes and all ages, who consulted for suggestive symptoms of ADRs, during the period January 2002-June 2007.

**Results:** The 501 patients had 806 ADRs, although some had multiple reactions, 60% referred reaction to a single drug. Most of the affected population was female (62%). The age range was 8-87 years, the group of 30-39 years accounted for 24%. The 63.5% reported a history of allergy. Half the population referred allergic rhinitis as background. Most of the drugs involved were NSAIDs (60.7%), followed by Betalactams (21.2%), other antibiotics (7.7%), local anesthetics (3.4%), general anesthetics (0, 6%). Within NSAIDs, the most frequently implicated were ibuprofen (27.4%), followed by the ASA (23.4%). Among betalactams, highlights amoxicillin / clavulanate (52.8%), followed by penicillin with 38%. Mepivacaina and lidocaine were the most frequent local anesthetics. Respect to general anesthetics, atracurium and propofol were the most involved. Half of the reactions referred were of immediate type reaction. The cutaneous symptoms were the most common (81.3%), and within these, the most noted was urticaria and / or angioedema. Of the total (819) of provocations, conducted in 421 patients, 8.8% were positive. Half of provocations were performed with NSAIDs, of which 11% was positive. Twenty-five percent of the provocations were with betalactams, of which 2.5% was positive. In regards to provocations with NSAIDs, 34% of those involved were provocations performed with suspected drugs, of which 18% were positive. Of the total betalactams involved, provocations were performed in 75% of patients, of which 2.5% was positive.

**Conclusions:** NSAIDs were the drugs most frequently involved, followed by betalactam antibiotics. Knowing drugs responsible for ADRs will let to implement action programmes for specific prevention.

powered by: pharma service - a business unit of documediaS GmbH . Hannover, Germany, [www.pharmaservice.de](http://www.pharmaservice.de), +49 (0) 511 54 27 60



Barcelona 7-11 June 2008  
XXVII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology

#### Late Breaking Poster Session - Clinical Posters - Food Allergy and Drug Allergy

##### 1824 - Adverse drug reactions to analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory Reina Sofia Hospital, Murcia, Spain

Prato, A<sup>1</sup>; Miralles, J<sup>1</sup>; Negro, J<sup>2</sup>; Pérez, D<sup>3</sup>; Sánchez, I<sup>1</sup>; Carbonell, A<sup>1</sup>; García, M<sup>1</sup>; Ballester, C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Reina Sofia Hospital, Allergy Section, Murcia, Spain; <sup>2</sup>Virgen de la Arrixaca Hospital, Allergy Section, Murcia, Spain;

<sup>3</sup>University of

Murcia, Murcia, Spain

**Background:** Analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory (NSAIDs) represent a group of drugs frequently consumed, which perhaps explains their repeated involvement in adverse drug reactions (ADRs). This study aims to establish the prevalence of ADRs for the intake of analgesics and NSAIDs, according to research conducted at the Reina Sofia Hospital of Murcia (Spain), during the period January 2002 - June 2007.

**Materials and Methods:** Among 8,210 subjects who consulted the Allergy Service, medical records of 501 patients of both sexes and all ages were reviewed, who consulted for suggestive symptoms of ADRs. The type of adverse reaction to analgesic and NSAIDs was determined by clinical history and the evidence of oral provocation single-blind controlled.

**Results:** Of the 501 patients, 324 referred 489 adverse reactions to at least one type of NSAID. Most of the affected population was female (61.4%). The age range was 11-87 years old and two out of three young adults were involved (20-49 years, 62.7%). Two out of every three reported a history of allergy; rhinitis was the most mentioned (52.2%). Among the reactions, which state the beginning of the reaction, the rate was 57% immediate and 45.8% of the 86 reactions duration of the episode was less than a day. The cutaneous symptom was the most common (85.9%), and within these, the most noted was urticaria (70.1%). Among provocations made with NSAIDs (328), 12.3% were positive. The most frequent positive provocations were: ASA 33.3%, metamizol 23.5%, ibuprofen 18% and paracetamol 4.4%. With regards to patients final diagnoses, 39.1% were intolerant to NSAIDs (5.5% by Oral provocation tests (PPOs) and 33.6% by clinical record), and 22.6% had reactions involving a possible allergic mechanism (20.4% by PPO and 2.2% by clinical record). Groups of NSAIDs involved in higher proportion in patients with intolerance were: propionic 33.3%, salicylates 32.5% and pyrazoles 19.3%, and in patients with immunological type reaction: propionic 36.1%, pyrazoles 27.8% and salicylates 18.1%. Concerning provocations with alternative NSAIDs, the better tolerated were isonixin and acetaminophen, with negative results for all the provocations made.

**Conclusions:** This study shows that the ADRs with NSAIDs primarily affect women, young adult population. The most frequently type of reaction involved was intolerance, especially those involving propionic and salicylates.

powered by: pharma service - a business unit of documediaS GmbH . Hannover, Germany, [www.pharmaservice.de](http://www.pharmaservice.de), +49 (0) 511 54 27 60