



Prevalencia de alergia a los antiinflamatorios no esteroideos en la población canaria

Autor: Sergio García González

Tutora: Margarita Hernández Pérez

Grado en Enfermería

Facultad de Ciencias de la Salud, Sección de Enfermería

Sede de Tenerife

Universidad de La Laguna

Junio de 2022

RESUMEN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son uno de los grupos de fármacos más ampliamente utilizados con fines analgésicos, y de ahí que puedan ser los responsables de un alto porcentaje de reacciones adversas por hipersensibilidad, ya sean mediadas o no por mecanismos inmunológicos. El estudio de las reacciones alérgicas es dificultoso y conlleva la utilización de pruebas como la exposición controlada para establecer un diagnóstico definitivo.

En la población canaria no existen estudios que permitan conocer la prevalencia de alergia a estos fármacos, siendo éste el objetivo principal de nuestro trabajo de investigación, además de poder identificar los AINES más comúnmente implicados, la sintomatología clínica manifestada, el método diagnóstico de confirmación más usado y los factores de riesgo predisponentes. Para ello, se propone un estudio descriptivo observacional, prospectivo y transversal, con todos los pacientes remitidos desde Atención Primaria o los Servicios de Urgencias hospitalarios, al Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC) y Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC) (Tenerife, España), con sospecha de reacción alérgica medicamentosa a un AINE durante el periodo diciembre 2022 – mayo 2023. Como instrumento de medida se utilizará una hoja de datos (9 ítems), que se completará para cada paciente y que incluye variables sociodemográficas, así como variables de interés para el estudio.

Con este estudio, los profesionales sanitarios podrán dar visibilidad de un problema cada vez más frecuente, destacando lo importante de su rápida comunicación a las instituciones sanitarias, correcto diagnóstico y tratamiento, además de poder realizar labores de educación sanitaria.

Palabras clave: AINES, alergias a fármacos, prevalencia, diagnóstico, clínica

ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most widely used groups of drugs for analgesic purposes, and hence may be responsible for a high percentage of adverse hypersensitivity reactions, whether they are immune-mediated. The study of allergic reactions is difficult and involves the use of tests such as controlled exposure to establish a definitive diagnosis.

In the population of the Canary Islands there are no studies that allow us to know the prevalence of allergy to these drugs. This is the main objective of our research work, in addition to being able to identify the NSAIDs most involved, the clinical symptomatology manifested, the most used diagnostic method for confirmation and the predisposing risk factors. To this end, we propose a descriptive, observational, prospective, and cross-sectional study of all patients referred from primary care or hospital emergency departments to the Allergology Department of the University Hospital Complex of the Canary Islands (CHUC) and Nuestra Sra. de Candelaria University Hospital (HUNSC) (Tenerife, Spain) with a suspected allergic drug reaction to an NSAID during the period May 2022 - May 2023. A data sheet (9 items), which will be completed for each patient and includes sociodemographic variables as well as variables of interest for the study, will be used as a measurement instrument.

With this study, health professionals will be able to give visibility to an increasingly frequent problem, highlighting the importance of its rapid communication to health institutions, correct diagnosis, and treatment, as well as being able to carry out health education work.

Keywords: NSAIDs, drug allergies, prevalence, diagnosis, clinic

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	5
2.1. Concepto de AINE	6
2.2. Reacciones alérgicas a AINES y clasificación	6
2.3. Antecedentes y estado actual del tema	10
2.4. Factores de riesgo de las reacciones alérgicas a AINES	12
2.5. Diagnóstico de las reacciones alérgicas a AINES	14
3. JUSTIFICACIÓN	16
4. OBJETIVOS	17
4.1. Objetivo general	17
4.2. Objetivos específicos	17
5. METODOLOGÍA	18
5.1. Diseño de estudio	18
5.2. Población y muestra	18
5.3. Criterios de inclusión y exclusión	18
5.4. Variables e instrumento de medida	19
5.5. Plan de trabajo y recogida de la información	20
5.6. Análisis estadístico de los datos	21
5.7. Consideraciones éticas	21
6. CRONOGRAMA	23
7. LOGÍSTICA	24
7.1. Recursos humanos	24
7.2. Recursos materiales	24
7.3. Otros recursos	24
7.4. Presupuesto	24
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	25
9. BIBLIOGRAFÍA	26
10. ANEXOS	32
Anexo I. Hoja de datos de los pacientes objeto de estudio	32
Anexo II y III. Solicitud de autorización a la Dirección Gerencia del CHUC y HUNSC, y Servicios de Alergología	34
Anexo IV. Solicitud de autorización al Comité Bioético y de Investigación del CHUC y HUNSC	35

1. INTRODUCCIÓN.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) han sido utilizados para tratar enfermedades desde hace más de 2000 años.

Hipócrates en el intervalo del 477-360 a.C. ya aconsejaba el uso de las hojas de sauce (*Salix* spp.) para paliar el dolor, y Arthur Eichengrün, antiguo químico, científico y director del área de investigación de nuevos fármacos del grupo alemán Bayer, encomendó en el 1899 al químico Félix Hofmann la creación de un método comercial para sintetizar el ácido acetilsalicílico (AAS).

Justo 4 años después de la comercialización del AAS en 1899, se daba a conocer el primer caso de reacción adversa, donde un paciente presentaba a los 15 minutos de su administración angioedema facial, taquicardia e hipotensión.

En los comienzos del s.XX se documentan las primeras reacciones de tipo respiratorio y se intuye su relación con los pólipos nasales¹, y en 1968 se explica por primera vez la tríada de la aspirina: asma bronquial persistente (moderado o grave), poliposis nasosinusal y reacciones tipo respiratorio (nasal y/o bronquial), tras la ingesta del AINE².

Cualquier medicamento puede provocar algún efecto adverso no deseado, como por ejemplo las “reacciones alérgicas”, las cuáles entran en el grupo de “reacciones adversas a medicamentos (RAM)”³. En el pasado era tremendamente complicado llevar un control y hacerse una idea de lo que podía ser una reacción alérgica o simplemente un posible efecto adverso del medicamento que no conllevara especial peligro para la salud de la persona, pues anteriormente España carecía de un sistema de farmacovigilancia como el que tiene actualmente para reportar y registrar los efectos adversos a tratamientos, utilizándose únicamente los datos procedentes de artículos publicados y hallazgos realizados por médicos de la época. Con un buen sistema de vigilancia se evitarían los graves efectos que ocasionan determinados medicamentos en ciertas personas, y con ello las muertes⁴, de ahí la importancia que presenta el término de farmacovigilancia.

En diciembre de 2012 se llegó a superar en España la cifra de 200.000 registros de casos distintos de sospechas de RAM gracias a este sistema que está formado por 17 centros autonómicos³. Hoy en día, estos registros son posibles gracias a la existencia de un formulario electrónico (*Figura 1.1.*) en el cual son necesarios cuatro pilares fundamentales: nombre del medicamento sospechoso con la vía y fecha de administración correspondiente a ser posible, la descripción de la reacción adversa,

los detalles del paciente y los detalles del que notifica dicha reacción adversa. Los notificadores pueden ser tanto profesionales sanitarios, según establece la Ley 44/2003 de ordenación de las profesiones sanitarias, como los ciudadanos (desde junio de 2012 es posible acceder)⁵.

Figura 1.1. Formulario electrónico para notificar sospechas de reacciones adversas a medicamentos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H).

Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos

Datos Paciente | Datos Medicamento(s) | Datos Otros Medicamentos | Datos Reacción(es) | Datos Notificador

Notificación de Ciudadano - PACIENTE (Paso 1 de 5)

Información sobre la persona que ha presentado la reacción adversa al medicamento (Paciente)

Nombre (*) ? Apellidos (*) ?
 Sexo (*)
 Edad Grupo de edad (*) Peso (kg) Altura (cm) ¿Quién ha padecido la reacción adversa? *
 ¿Padece cualquier otra enfermedad? ?
 No

* Indica obligatoriedad
 (*) Indica obligatoriedad condicional

Sintoma	Fecha inicio	Fecha fin	Estado actual
Síntomas de la reacción adversa * ?			
¿Cuándo han empezado esos síntomas? ?		¿Cuándo han terminado los síntomas, si es que han terminado? ?	
¿Cuál es el estado actual de la persona afectada?			¿Ha seguido algún tratamiento para que mejoren los síntomas de la reacción adversa? ?

Aceptar y guardar reacción adversa Nueva reacción adversa

Otros datos de interés que desee aportar ?

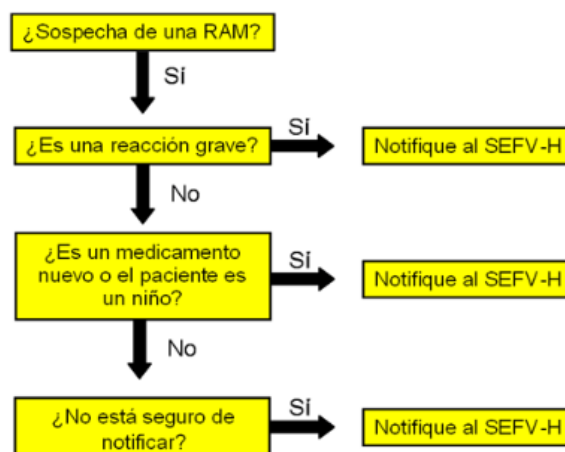
* Indica obligatoriedad
 (*) Indica obligatoriedad condicional

Anterior Siguiente

Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Notificaram.es.

En la *Figura 1.2.* se detalla lo que se debería de notificar al servicio de farmacovigilancia que ayudaría a obtener datos más exactos de las RAM que ocurren en nuestro país.

Figura 1.2. Notificación de una reacción adversa a un medicamento al SEFV-H.



Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2015. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios. [en línea]

Las alergias a los medicamentos han ido aumentando poco a poco según datos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), convirtiéndose en el tercer motivo de consulta en los Servicios de Alergología de los hospitales. Engloba al 15% de los pacientes con una edad media de 40 años, mientras que hace una década conformaban el 12% de los pacientes⁶.

Los AINES se han convertido con el paso de los años en el segundo desencadenante más común de reacciones adversas a medicamentos después de los antibióticos beta-lactámicos⁷ (29% en adultos y 13% en niños)⁸, tal y como se pone de manifiesto en algunos estudios⁹, a lo que se une ser uno de los grupos farmacológicos más utilizados en terapéutica¹⁰ y de los cuales se registra un mayor consumo¹¹. Por tanto, es primordial determinar la causa cuando existe sospecha de reacción alérgica.

Debemos tener claro la diferencia que existe entre los términos “*intolerancia*” y “*reacciones de hipersensibilidad a medicamentos (RHM)*”, ya que mientras la intolerancia es producida por pequeñas dosis de medicamentos, incluso subterapéuticas, en determinadas personas que tienen una sensibilidad exagerada a los efectos farmacológicos y/o una alteración en su metabolismo, las RHM son aquellas en las cuales intervienen mecanismos inmunológicos. Esto significa que son

específicas del fármaco inductor y remiten al suspenderlo, vuelven a ocurrir si se reintroduce el fármaco, requieren una exposición previa (sensibilización) a ese medicamento y puede existir hipersensibilidad cruzada con otras sustancias de estructura química similar¹².

La confusión que puede llegar a producirse por síntomas relacionados con los procesos virales y la variabilidad clínica hacen de la detección de la alergia un enorme desafío¹³.

Es imprescindible realizar un diagnóstico preciso de hipersensibilidad o alergia a un medicamento, no únicamente para evitar reacciones graves que puedan comprometer la vida del paciente, sino también para evitar una restricción innecesaria que pueda afectar negativamente a la salud, además de incrementar los costes médicos⁹.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Concepto de AINE

Los AINES son un grupo heterogéneo de fármacos (diferentes grupos químicos) con acciones antiinflamatoria, analgésica, antipirética y/o antiagregante plaquetario. Realizan su función disminuyendo la formación de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico por inhibición de las enzimas ciclooxigenasa (COX) y lipoxigenasa (LOX)¹⁴. Las prostaglandinas son un conjunto de sustancias que cumplen una serie de funciones; entre ellas, la de intervenir en la respuesta inflamatoria dando lugar a una vasodilatación y a una estimulación de las terminaciones nerviosas del dolor¹⁵, de ahí que su inhibición sea clave para aliviarlo¹⁶.

Los AINES pueden agruparse según la estructura química (*Tabla 2.1.1*) o según la selectividad inhibitoria de las isoenzimas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2) (*Tabla 2.1.2*)⁹.

Tabla 2.1.1 Clasificación de los AINES según su estructura química.

Salicilatos	Ácido acetilsalicílico, acetilsalicilato de lisina
Derivados indolacéticos	Indometacina
Derivados arilacéticos	Aceclofenaco, diclofenaco, nabumetona, ketorolaco
Derivados arilpropiónicos	Dexibuprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno
Oxicams	Lomoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam
Fenamatos	Ácido mefenámico, ácido niflúmico
Coxibs	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib
Anilidas	Paracetamol (acetaminofeno)
Pirazolonas	Metamizol (dipirona), propifenazona
Otros	Isonixina, clonixina (clonixinato de lisina)

Muñoz Román C, Vilá Indurain B. *Reacciones adversas a medicamentos: alergia a antibióticos, AINE, otros. Criterios de sospecha y actitud a seguir por el pediatra. Protoc diagn ter pediatr [Internet]. 2019*

Tabla 2.1.2 Clasificación de los AINES según su potencia inhibitoria.

AINE que inhiben preferentemente la COX-1	Ácido acetilsalicílico, diclofenaco, dexketoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido mefenámico, naproxeno, piroxicam.
AINE que inhiben preferentemente la COX-2, pero también inhiben la COX-1	Meloxicam, nabumetona
AINE inhibidores selectivos de la COX-2	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib

Muñoz Román C, Vilá Indurain B. *Reacciones adversas a medicamentos: alergia a antibióticos, AINE, otros. Criterios de sospecha y actitud a seguir por el pediatra. Protoc diagn ter pediatr [Internet]. 2019*

La COX-1 se encuentra mayoritariamente en la mucosa gástrica, riñones y plaquetas, y su inhibición está relacionada con reacciones adversas a nivel gastrointestinal como: gastritis, dispepsia, diarrea, etc., mientras que la COX-2 se encuentra más bien en el sistema nervioso central, aparato reproductor y riñón, por lo que su inhibición tiende a causar alteraciones de la función renal y del metabolismo hidroelectrolítico¹⁷.

2.2. Reacciones alérgicas a los AINES y clasificación

Las reacciones alérgicas a los AINES se pueden agrupar en: 1) *Reacciones de tipo A*, mayormente asociadas a los propios efectos del fármaco; son predecibles y presentan estrecha relación con la dosis. Por otra parte, son frecuentes y pueden ser graves de manera muy excepcional, y 2) *Reacciones tipo B*, mayormente relacionadas con la respuesta del individuo, no de los efectos del medicamento; son impredecibles y menos frecuentes (6-10%), aunque pueden poner en peligro la vida del paciente.

Por tanto, las *reacciones de hipersensibilidad* podemos agruparlas en las reacciones de tipo B, y subdividir las a su vez dependiendo de si el mecanismo es inmunitario (*reacciones alérgicas*, mediadas por IgE o por células T), o un mecanismo no inmunitario (*reacciones de intolerancia*)¹⁸.

También podemos clasificar a las reacciones alérgicas en⁹:

- 1) *Selectivas*: limitadas a un AINE o grupo de estructura química semejante y con buena tolerancia frente a otros grupos diferentes. Incluyen las reacciones inducidas por anticuerpos IgE específicos, conocidas por el acrónimo *SNIUAA* (del inglés single-NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis), y las reacciones inducidas por linfocitos T específicos, conocidas por el acrónimo *SNIDR* (del inglés single-NSAID-)¹⁹.

— *Las SNIUAA o urticaria/angioedema/anafilaxis*: son inducidas por un único AINE, de carácter inmediato, mediadas por IgE, que ocurren normalmente en pacientes que no presentan una enfermedad de base, y además son capaces de tolerar los AINES químicamente no relacionados con el causante de la reacción; sin embargo, son las más graves y representan un 30% del total en la población española adulta^{19,20}, mientras que en la población pediátrica parecen ser menos propensas obteniéndose una incidencia del 0,9% para el AAS y otros AINE en población estadounidense²¹. En España la prevalencia de

anafilaxia que hay en la población infantil a los AINES no está bien estudiada, pero sí se sabe que han ocurrido reacciones graves junto con los antibióticos betalactámicos. Los episodios anafilácticos son reacciones alérgicas con síntomas que afectan a la piel y mucosas, además de existir un compromiso respiratorio y/o circulatorio. Su comienzo dependerá de la causa de la reacción, presentando los alérgenos ingeridos por vía oral un comienzo retardado (de minutos a 2 horas) comparado con los alérgenos inyectados, cuyas manifestaciones clínicas se presentan casi de forma inmediata²².

- *Las SNIDR o reacciones de hipersensibilidad no inmediata:* suelen ocurrir pasadas las 24-48 horas de la toma del fármaco y son mediadas por linfocitos T específicos. Se manifiestan con síntomas cutáneos como exantema maculopapular o exantema fijo, pero también pueden darse reacciones órgano-específicas con afectación renal, pulmonar o reacciones adversas de mayor gravedad⁹ como el síndrome de hipersensibilidad con eosinofilia y síntomas sistémicos, la pustulosis exantemática aguda generalizada y el Síndrome de Steven-Johnson. Sin embargo, hoy día se desconoce su prevalencia, aunque se sabe que son menos frecuentes¹⁹. Las manifestaciones clínicas más importantes de las reacciones de hipersensibilidad selectiva o de carácter inmunitario se encuentran recogidas en la *Tabla 2.2.1*.

Tabla 2.2.1. Manifestaciones clínicas de las reacciones de carácter inmunológico

Entidades clínicas		Puntos claves
<ul style="list-style-type: none"> Mecanismo inmunológico o alérgico 		
SNIIAA <ul style="list-style-type: none"> IgE mediado. Síntomas dentro de la primera hora de la ingesta. 		Urticaria-angioedema y/o anafilaxia después de la ingesta de un solo AINE estrechamente relacionado con los del mismo grupo. Toleran alternativos no relacionados químicamente. Independiente de la fuerza de la inhibición de la COX-1. Ibuprofeno, paracetamol o dipirona.
SNIDR <ul style="list-style-type: none"> Mediados por LT. Síntomas dentro de las 24-48 h de la ingesta. 		Alta frecuencia. Eritema difuso y pápulas que pueden evolucionar a vesículas; a veces, acompañadas de angioedema. Habones urticarianos típicos sin angioedema. Los AINE se encuentran entre sus causas más frecuentes. Parches eritematosos que se repiten, principalmente, en el mismo sitio en la reexposición al medicamento causante. Ibuprofeno, naproxeno, dipirona. Destrucción generalizada de la piel y mucosas. AAS-paracetamol. Fiebre, rash e hipereosinofilia acompañados de hepatitis e insuficiencia renal. Ibuprofeno e inhibidores selectivos de la COX-2. Micropústulas estériles no foliculares, sobre un fondo eritematoedematoso. Paracetamol-bufexamac. Hepatitis, neumonitis o meningitis asépticas.
Exantema maculopapular.		
Urticaria no inmediata.		
Erupción fija por droga.		
NET/SSJ.		
DRESS.		
PEGA.		
Reacción específica de un órgano.		

SNIIAA: urticaria o angioedema y/o anafilaxia inducida por un solo antiinflamatorio no esteroideo (del inglés *selective non-steroidal antiinflammatory drugs induced urticaria/angioedema or anaphylaxis*); IgE: inmunoglobulina E; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; COX-1: ciclooxigenasa-1; SNIDR: reacción selectiva retardada inducida por antiinflamatorio no esteroideo (del inglés *selective non-steroidal antiinflammatory drugs induced delayed reactions*); LT: linfocito T; NET/SSJ: necrólisis epidérmica tóxica/síndrome de Stevens-Johnson; AAS: ácido acil salicílico; DRESS: reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (del inglés *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*); COX-2: ciclooxigenasa-2; PEGA: pustulosis exantemática generalizada aguda.

Fuente: Sarraquigne MP, Mariño AI, Saranz R, Colella M, López K, Bovina Martijena MP, et al. *Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos en pediatría. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2020*

- 2) No selectivas o intolerancia cruzada: originadas por más de un grupo de AINE en relación con la actividad inhibitoria de la COX.⁹ Involucran más de un grupo químico y no son de carácter inmunitario¹³.

Se diferencian tres fenotipos¹⁸:

- *Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA/NERD)*: Consiste en un empeoramiento de las enfermedades respiratorias que ya tiene el paciente de base (asma y rinitis), o que ya presentan asma o rinosinusitis crónica concomitante (poliposis nasal). Al tomar un AINE los pacientes presentan asma no atópica, poliposis nasal y aumento de sus síntomas respiratorios²⁰, además de posibles broncoespasmos, rinitis con rinorrea y congestión nasal⁹. El perfil típico se corresponde con el de un adulto con episodios recurrentes de asma y rinosinusitis, siendo excepcional el debut de la enfermedad en la infancia²³. Se conocía previamente como la enfermedad de Widal o tríada ASA (asma, poliposis nasal e intolerancia al ácido acetilsalicílico).¹⁸
- *Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA/NECD)*: los pacientes con urticaria crónica presentan una exacerbación de los síntomas cutáneos¹⁸. Puede darse una combinación de urticaria, angioedema y exantemas maculo papulosas después de la

administración de AINE²³. Gran parte de las reacciones cutáneas inducidas por AINE pueden atribuirse a exacerbaciones de una urticaria crónica la cual, una vez resuelta, el paciente vuelve a tolerarlos.

- *Urticaria y/o angioedema inducido por AINE (UAIA/NIUA)*: el AINE provoca una urticaria y/o angioedema en pacientes que no presentan la enfermedad respiratoria o cutánea de base. Al igual que las anteriores, aquí existe una reactividad cruzada, es decir, que se puede reaccionar al menos a dos AINE con diferente estructura química (que no pertenecen al mismo grupo químico diferencia de la urticaria o angioedema inducida por un único AINE. Las lesiones suelen afectar a los párpados y labios.¹⁸
- *Reacción mixta (cutánea + respiratoria)*: Son raras y son más comunes en la población infanto-juvenil con un inicio en la primera o segunda década de la vida (>80% de los casos) y, sobre todo, porque en la mayoría de los casos existe una alergia respiratoria asociada mayoritariamente causada por ácaros. Se manifiesta con angioedema facial, concretamente peri orbitaria y es el cuadro más común, pues numerosos estudios lo afirman^{9,13,23}.

Las manifestaciones clínicas más importantes de las reacciones de carácter no inmunológico en las que entran las de intolerancia o reactividad cruzada se encuentran resumidas en la *Tabla 2.2.2*

Tabla 2.2.2. Manifestaciones clínicas de las reacciones de carácter no inmunológico.

<ul style="list-style-type: none"> Mecanismo no inmunológico desencadenado por la combinación entre la inhibición de la COX-1 y un desequilibrio en el metabolismo del ácido araquidónico. Inmediatas de minutos a varias horas pos ingesta del AINE. 	
Entidades clínicas	Puntos claves
NERD	Es la segunda causa en frecuencia de alergia a AINE en pediatría. Broncoespasmo, disnea y/u obstrucción nasal o rinorrea. La enfermedad respiratoria subyacente más frecuente es la rinosinusitis. La tríada ASA no se expresa completamente en niños y adolescentes, sino que involucra las vías aéreas superiores/inferiores en diversos grados. Más frecuente en pacientes atópicos, con prick test positivo a ácaros.
NECD	Urticaria y/o angioedema en pacientes con UCE. Es rara en los niños. Se da, particularmente, con los inhibidores potentes de la COX-1.
NIUA	Entidad más frecuente de alergia a AINE en pediatría. Especialmente, en niños atópicos. Se caracteriza por angioedema facial seguido de urticaria generalizada, aunque pueden aparecer simultáneamente. Puede asociarse a síntomas respiratorios, sin caída de la presión arterial, simulando una anafilaxia, pero su mecanismo no es mediado por IgE.
<p>NERD: enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos (del inglés <i>non-steroidal antiinflammatory drugs exacerbated respiratory disease</i>); AINE: antiinflamatorio no esteroideo; ASA: asma, rinitis / poliposis nasal e intolerancia a la aspirina; NECD: enfermedad cutánea exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos (del inglés <i>non-steroidal antiinflammatory drugs exacerbated cutaneous disease</i>); UCE: urticaria crónica espontánea; COX-1: ciclooxigenasa-1; NIUA: urticaria o angioedema inducidos por antiinflamatorios no esteroideos (del inglés <i>non-steroidal antiinflammatory drugs induced urticaria/angioedema</i>).</p>	

Fuente: Sarraquigne MP, Mariño AI, SaranzR, Colella M, López K, Bovina Martijena MP, et al. *Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos en pediatría. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2020*

2.3. Antecedentes y estado actual del tema

En un estudio llevado a cabo en el año 2010 por la Universidad de Murcia en el Servicio de Alergología del Hospital General Universitario Reina Sofía, se revisaron 501 historias clínicas de pacientes de ambos sexos y todas las edades, que consultaron por presentar síntomas sugestivos de RAM, de los cuales 324 habían referido 489 reacciones adversas de al menos a un tipo de AINE, y el 57,3% de estas reacciones habían sido de tipo inmediato. Se observó que los síntomas cutáneos fueron los más predominantes (85,9%) y dentro de éstos, el más frecuente fue la urticaria inducida por AINE (70,1%). Se pudo comprobar que los AINES más implicados fueron el ibuprofeno (27,4%), seguido de metamizol (16,7%) y paracetamol (14%). A todos los pacientes implicados se les realizó la prueba de provocación oral para confirmar los resultados y se obtuvo: AAS 33,3%, el metamizol 22,2%, el ibuprofeno 18% y el paracetamol 4,4%. En base a los resultados finales un 39,1% resultó intolerante a los AINES y el 22,6% presentó reacciones de mecanismo alérgico, ambas confirmadas por la prueba de provocación oral y la clínica del paciente. Los grupos de AINES que estuvieron involucrados con un mayor porcentaje en pacientes con intolerancia fueron: propiónico (33,3%,) salicilatos (32,5%) y pirazolonas (19,3%), y en pacientes con reacciones de tipo inmunológica: propiónico (36,1%), pirazolonas (27,8%) y salicilatos (18,0%).²⁴

En otro estudio llevado a cabo en el año 2020 en el servicio de Alergología del Hospital Regional Universitario de Málaga, se evidenció que en las reacciones SNIUAA, el metamizol fue el fármaco más frecuentemente implicado, seguido de ibuprofeno. La anafilaxia fue la entidad clínica más frecuente (33.3%), seguida de la urticaria (29.3%), el AE (angioedema) (22.2%) y la urticaria/AE (12.8%). En las reacciones SNIDR también se observó que el metamizol e ibuprofeno eran los principales inductores y las entidades clínicas más frecuentes el EFM (exantema fijo medicamentoso) (43.2%) y el EMP (exantema maculopapular) (31.6%)¹⁹.

En cuanto a la población infantil, en un estudio descriptivo llevado a cabo por la Universitat de Barcelona en el Hospital Sant Joan de Déu (enero de 2012 - diciembre de 2013), con 93 niños sospechosos de manifestar hipersensibilidad a AINES, y en que el diagnóstico se realizó mediante la prueba de exposición controlada (PEC) al fármaco, se observó que 26 niños presentaban hipersensibilidad a AINES, de los cuales la mitad presentó hipersensibilidad múltiple/reacciones no selectivas que tienen que ver con la intolerancia cruzada. Ibuprofeno estuvo involucrado en todas las reacciones, lo cual está en consonancia con otros estudios^{9,13,25}. La clínica observada con mayor frecuencia fue el angioedema aislado²⁵ (44%) y EMP. Se describieron casos de exantema fijo, síndrome de Steve Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada y necrólisis epidérmica tóxica, todos estos excepcionales y en menor medida.⁹Paracetamol fue el fármaco alternativo mejor tolerado²⁵.

Existe otro estudio llevado a cabo en Kendang Kerbau Children's Hospital en Singapur (2005) con 24 niños asiáticos con antecedentes de atopia y diagnóstico de HS múltiple a AINES, de los cuales un 25% no toleraba paracetamol. Este estudio sugiere que parece existir una estrecha relación entre tener una determinada enfermedad de base, y estar predispuesto a sufrir reacciones adversas a AINES.²⁶

También se han documentado casos de alergia con mecanismo inmunitario al metamizol, con clínica de urticaria, angioedema o anafilaxia (UAAIU) y reacciones órgano-específicas por diclofenaco.⁹ No hay muchos estudios llevados a cabo en la población infantil, aunque la mayoría apuntan a ibuprofeno como el fármaco mayormente implicado. Los AINES son uno de los grupos de fármacos más recetados en los niños con infecciones virales, pudiendo originar confusión con los síntomas propios de estas enfermedades y una RHS, y etiquetar al niño como alérgico sin haber hecho una evaluación alérgica correcta. Solo una minoría de estas reacciones se confirma como RHS, al contrario que la población adulta la cual es más propensa.¹³

2.4. Factores de riesgo de las reacciones alérgicas a AINES

Existen una serie de factores de riesgo que predisponen a muchos pacientes a desarrollar una hipersensibilidad a los AINES, ya sea en forma de alergia o intolerancia. Entre ellos cabe señalar:

- *Presentar una reacción previa con un AINE o de estructura química similar.* Se ha comprobado que las pautas intermitentes y a dosis bajas de tratamiento ayudan al desarrollo de sensibilización que está mediado por IgE; en cambio, las dosis altas y los tratamientos prolongados incrementan el riesgo de reacciones y ponen en peligro la salud del paciente¹². Sufrir reacciones inmunológicas previas suele relacionarse con aquellas personas que presentan un aumento de la capacidad de respuesta de sus células T y producción continua de anticuerpos IgE específicos frente a sustancias farmacéuticas²⁷. Esta tendencia que tienen ciertas personas a sufrir ese mecanismo se denomina *atopia* y ha ido aumentando la prevalencia en los países desarrollados en los últimos años²⁸. Esto predispone a presentar reacciones anafilácticas muy graves, tanto en adultos como en niños.²⁹ En cambio, las reacciones no inmunes frente a AINE (Intolerancia) pueden aparecer en AINE sin relación estructural entre sí, pues en este caso el problema no es la capacidad de respuesta de sus células, sino la alteración de la vía metabólica en la inhibición de la COX-1³⁰.
- *Género.* En casi la totalidad de los estudios que se han realizado para analizar la prevalencia de alergia e intolerancia a los AINE, se ha observado que en la población adulta el género femenino tiene una mayor predisposición que el masculino, tanto para reacciones de tipo inmediato como tardías^{30,31,32}, y se han atribuido a un mayor consumo de medicación^{31,32} y a influencias hormonales inductoras de una metabolización medicamentosa más lenta³². En una revisión sistemática y metaanálisis llevado a cabo por investigadores de la Universidad de Edimburgo en el año 2018, se llega a la conclusión de que las fluctuaciones en las hormonas sexuales femeninas podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo de alergias y asma. En esta revisión cabe destacar un vínculo entre los síntomas del asma y las alergias, y los cambios clave en la vida como la pubertad y la menopausia. Esto podría ayudar a explicar por qué el asma es más común en los niños que en las niñas durante la infancia, pero más prevalente en las adolescentes y mujeres después de la pubertad³³.

- *Historia familiar.* Actualmente no hay presencia de estudios que corroboren que la alergia a fármacos se pueda heredar. Aun así, algunos pacientes con alergia específica a un fármaco refieren que uno de sus ascendientes también la padece.
- *Presencia de asma.* La predisposición depende más de la severidad del asma (entre más severa, más riesgo) y la presencia concomitante de rinosinusitis crónica y pólipos nasales³⁴. Aproximadamente un 7-10% de todos los pacientes asmáticos y un 30-40% de los pacientes que tienen pansinusitis con pólipos nasales, presentan mecanismo de defensa inmunológico o intolerancia a los AINES, en este último sobre todo al AAS. Existe una gran variabilidad en la expresión de la intolerancia a este fármaco en cada individuo; desde reacciones indetectables, respuesta solamente naso-ocular, a ataques asmáticos graves que pueden llegar a ser mortales³⁵, aparte de la conocida triada ASA, Síndrome de Widal o Triada de Samter, la cual se presenta clínicamente como una enfermedad que evoluciona con el tiempo y con un patrón determinado en la aparición de los síntomas. Normalmente la clínica se inicia entre 30-40 años, con síntomas de rinitis persistente, y aproximadamente dos años después aparece la poliposis nasal. El asma solo es cuestión de tiempo que termine de desarrollarse dentro de un intervalo comprendido entre 3 meses y 5 años de iniciada la rinitis, y finalmente los síntomas respiratorios inducidos por AAS pueden aparecer a lo largo de todo el curso de la enfermedad. Es más frecuente en mujeres, además de presentarse precozmente y evolucionar con una mayor agresividad³⁶. Esto adquiere una gran importancia en nuestras islas, pues el asma afecta a más de 300.000 personas en Canarias, y la prevalencia es superiora la del resto de España alcanzando cifras de un 18% en la población joven³⁷

Se ha podido comprobar según diferentes estudios que los AINE podrían actuar como cofactores en alergias alimentarias junto al ejercicio, siendo más frecuente en adolescentes y presentando clínica de urticaria o anafilaxia con un alimento al que están sensibilizados, pero que generalmente toleran si no va acompañado de estos cofactores^{9,38,39}.

2.5. Diagnóstico de las reacciones alérgicas a AINES

Una historia clínica completa dará a conocer el mecanismo patogénico involucrado y definirá el protocolo de actuación a seguir. Deberá incluir información acerca del fármaco implicado, la dosis y la vía de administración, las manifestaciones clínicas que motivaron a su uso, los síntomas previos y posteriores a la toma, el tiempo transcurrido hasta el inicio de los síntomas y los medicamentos concomitantes. Se debe preguntar al paciente sobre afecciones crónicas subyacentes que padezca, como por ejemplo asma bronquial, rinosinusitis crónica, pólipos nasales, urticaria y/o angioedemas crónicos, debido a que, aunque la historia clínica no predice con exactitud la aparición de reacciones futuras, los episodios que se acompañen de síntomas respiratorios y/o anafilaxia tienen un valor predictivo superior, que solamente la presencia de síntomas cutáneos aislados¹³.

El diagnóstico de la alergia se realizará finalmente mediante una serie de pruebas:

- La *prueba cutánea de lectura inmediata (PCLI) o prick test*. Es una prueba que consiste en depositar una gota de la sustancia sugestiva de reacción sobre la piel del antebrazo y perforarla a través de la gota depositada con una lanceta⁴⁰. Esta prueba es útil ante síntomas como urticaria, angioedema y/o anafilaxia inducidos por un solo AINE o SNIUAA, por sus siglas en inglés en los que se sospecha un mecanismo mediado por IgE. En las reacciones retardadas, se pueden considerar las pruebas intradérmicas con lectura tardía⁴¹, las cuales consisten en inyectar una mínima cantidad de sustancia en la capa más superficial de la piel⁴⁰, pues pueden ser útiles para reacciones tardías, en particular, en casos de dermatitis de contacto y eritema fijo por drogas. Una prueba cutánea negativa no excluye el diagnóstico. Para confirmar la negatividad, se debe realizar una *provocación oral*, así confirmaremos el diagnóstico de hipersensibilidad a AINE en niños y adultos, pues la prueba de provocación controlada (PPC) sigue siendo el estándar de oro.
- *Prueba de Provocación Controlada o Prueba de Provocación Oral*. Se puede utilizar para confirmar la hipersensibilidad a un determinado AINE y con otros AINES que no sean causales para confirmar o excluir la reactividad cruzada¹³; de hecho, es la única prueba para confirmar la existencia de reacciones no inmunológicas/no alérgicas como las de intolerancia cruzada a AINES. Se requerirán pruebas de la función pulmonar, previas a la

administración de cada nueva dosis en los pacientes con antecedente de asma, o que refieran síntomas respiratorios en la reacción. Este tipo de prueba debe realizarse en un centro hospitalario con personal entrenado y el paciente no puede tener una enfermedad activa ni estar utilizando fármacos como antihistamínicos o corticoides, antileucotrienos o anticolinérgicos, ya que pueden enmascarar la reacción y hacer que quede inválida la prueba de provocación con AINES⁹. También está contraindicada en pacientes que presentaron anafilaxia, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson en reacciones anteriores y en los asmáticos con flujo espiratorio forzado en el primer segundo < 1,5 litros. La PPC es útil para identificar el AINE responsable de una reacción alérgica al igual que el/los AINES tolerados. Tiene un valor predictivo negativo muy alto (del 97,8 %), por lo que su negatividad garantiza el uso seguro de la droga involucrada. El valor predictivo positivo es cercano al 100 %⁴¹. Existen otro tipo de pruebas como la IgE sérica específica y la determinación de sulfidoleucotrienos específica de antígeno (CAST) que pueden ser útiles en diversas situaciones pero que no están validadas ni son las que se suelen utilizar para confirmar una sospecha de alergia.¹³

3. JUSTIFICACIÓN

Los AINES son el segundo grupo de medicamentos más frecuentemente implicados en las reacciones de hipersensibilidad a fármacos, y por detrás de los antibióticos betalactámicos, si bien existen numerosos estudios que los sitúan por delante de éstos.

Por otra parte, existe hoy día un aumento del consumo de medicamentos en la población general, siendo los AINES uno de los más comúnmente utilizados en la mayoría de los países occidentales, debido a:

- Relación coste-eficacia y relativa seguridad.
- Aumento progresivo de la prescripción médica y automedicación.
- Inexactitud de la incidencia que tienen las RAM en la población general.
- Aumento de la incidencia de reacciones, tanto las mediadas inmunológicamente como las reacciones de intolerancia.
- Grado de afectación a la salud del paciente.

Todo esto produce un problema de salud pública de gran magnitud, del que no ha habido suficientes estudios acerca de su prevalencia en la población española.

Es de suma importancia que las personas que sufren este problema sean diagnosticadas lo antes posible, para mejorar su calidad de vida y ofrecer otras alternativas analgésicas seguras.

Además, en Canarias existe el mayor porcentaje de asmáticos de todo el país, y dicha afección predispone a sufrir ciertas reacciones adversas provocadas por este grupo de fármacos, de hecho se desconoce la prevalencia de hipersensibilidad o alergia a AINES en las islas, pues no hay ningún estudio que así lo refleje, ni en la población adulta y mucho menos en la población infantil, la cual es la menos estudiada ya que los cuadros clínicos tienden a ser más leves en la mayoría de los casos y pueden confundirse con procesos víricos comunes.

Debido precisamente a la inexistencia de estudios acerca de la prevalencia de hipersensibilidad o alergia a AINES en nuestras islas se plantea este Proyecto de Investigación, el cual además nos permitirá conocer los AINES mayormente implicados, los métodos de diagnóstico más usados y las manifestaciones clínicas más frecuentes. Al mismo tiempo, con este estudio los profesionales sanitarios podremos dar visibilidad de un problema cada vez más frecuente, destacando lo importante de su rápida comunicación a las instituciones sanitarias, correcto diagnóstico y tratamiento, además de poder realizar labores de educación sanitaria.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Determinar la prevalencia de alergia a los AINES en la población canaria.

4.2. Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de alergia a los AINES por grupos de edades.
- Conocerlos AINES mayormente implicados en las reacciones alérgicas.
- Identificar las manifestaciones clínicas más frecuentes en las alergias a los AINES.
- Señalar cuál ha sido el método diagnóstico más utilizado para confirmar las alergias a los AINES.
- Identificar la presencia de factores de riesgo asociados a las alergias a los AINES.

5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño de estudio

Se trata de un estudio descriptivo observacional, prospectivo y de corte transversal, llevado a cabo en el ámbito de la Atención Especializada de Tenerife (Canarias, España).

5.2. Población y muestra

La población y la muestra coinciden, y son todos los pacientes remitidos desde Atención Primaria o desde los Servicios de Urgencias hospitalarios, al Servicio de Alergología del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC) y Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC), durante el periodo de diciembre de 2022–mayo de 2023, con sospecha de reacción alérgica medicamentosa a un AINE. Se trata de un muestreo no probabilístico e intencionado.

5.3. Criterios de inclusión y exclusión

5.3.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes de cualquier edad que hayan experimentado reacciones adversas a los AINES, con sospecha de carácter inmunitario, siendo previamente valorados por su médico de cabecera, y derivados al Servicio de Alergología del CHUC o HUNSC.
- Pacientes de cualquier edad que hayan experimentado reacciones adversas graves a los AINE, con sospecha de carácter inmunitario, y hayan tenido que acudir al Servicio de Urgencias del Hospital de referencia para su resolución, derivados posteriormente a los Servicios de Alergología del CHUC y HUNSC.
- Pacientes que den su consentimiento (por escrito) para el estudio alérgico.

5.3.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan experimentado reacciones adversas a los AINE con sospecha de carácter inmunitario, pero que tras ser valorados no se ha

podido confirmar una hipersensibilidad de carácter inmunitario, o estén diagnosticados de intolerancia.

- Pacientes en los que esté contraindicado el uso de métodos de diagnóstico de confirmación de reacciones alérgicas de carácter inmunitario (enfermedades infecciosas, exacerbaciones de reacciones alérgicas existentes, etc.), o medicación necesaria para revertir los efectos de una reacción anafiláctica (adrenalina, corticoides, antihistamínicos, etc.).
- Pacientes que rechacen el consentimiento (por escrito) para el estudio alergológico.

5.4. Variables e instrumentos de medida

Se recogerán las siguientes variables:

5.4.1. Variables sociodemográficas:

- *Sexo*: Variable cualitativa de respuesta múltiple (Hombre/Mujer/Otro).
- *Edad*: Variable cuantitativa (expresada en años).

5.4.2. Variables de interés para el estudio

- *Presencia de alergia/reacción severa a AINES anteriores*: variable cualitativa de respuesta dicotómica (SÍ/NO). En caso afirmativo se especificará el AINE responsable.
- *Síntomas que haya presentado por reacciones alérgicas anteriores a AINES*: variable cualitativa de respuesta múltiple.
- *Presencia de asma*: variable cualitativa de respuesta dicotómica (SÍ/NO). En caso afirmativo, se deberá cumplimentar un parámetro respiratorio como es el volumen espiratorio forzado (FEV₁) con respuesta dicotómica (> 1,5 litros/< 1,5 litros), para saber si es apto o no de cara a la realización de la prueba de confirmación diagnóstica.
- *Presencia de alergia a otros medicamentos*: variable cualitativa con respuesta dicotómica (SÍ/NO). En caso afirmativo se especificará el/los fármacos implicados.
- *Síntomas que ha presentado durante la prueba de confirmación diagnóstica*: variable cualitativa con respuesta múltiple donde se

especificarán los síntomas claves que suceden en las reacciones de carácter inmunitario.

- *Inicio de la reacción tras la ingesta de AINES después de la prueba:* variable cualitativa de respuesta múltiple (Inmediato/Tardío/NO reacción).
- *Necesidad de utilizar el Servicio de Urgencias con anterioridad por manifestar reacciones adversas a los AINES:* variable cualitativa con respuesta dicotómica (SÍ/NO).
- *Método diagnóstico de confirmación:* variable cualitativa con respuesta múltiple (Prick test/Prueba de parche o lectura tardía/Prueba de provocación oral).
- *Confirmación definitiva de la alergia:* variable cualitativa con respuesta múltiple (SÍ/NO/No Procede).

Todas estas variables se obtendrán a través de la historia clínica los pacientes que han sido derivados al servicio de Alergología, mediante una **Hoja de Datos** de elaboración propia. (**Anexo I**)

5.5. Plan de trabajo y recogida de la información

En primer lugar, se deberán solicitar los permisos pertinentes a la Dirección Gerencia y Comités de Bioética e Investigación del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC) y Hospital Nuestra Señora de la Candelaria (HUNSC), así como a los Servicios de Alergología de ambos centros hospitalarios (**Anexos II, III y IV**). Se adjuntarán a las solicitudes una breve memoria del Proyecto de Investigación con toda la información necesaria acerca del mismo, así como los datos personales de contacto por si hubiera que aclarar alguna duda.

Una vez se haya obtenido la aprobación, se concertará una reunión con todo el personal sanitario adscrito a los Servicios de Alergología de los centros hospitalarios objeto de estudio, para informarles acerca de esta investigación, aclararles cuantas dudas tengan al respecto, y solicitarles también su colaboración desinteresada, señalando los beneficios que esta investigación puede reportar tanto a los profesionales sanitarios, como a los propios pacientes. Se mantendrá el anonimato y la confidencialidad de los datos recogidos de los pacientes, de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de

los Derechos Digitales, así como el uso exclusivo de los mismos para la finalidad de este proyecto.

Además, el investigador principal se compromete a facilitarles los resultados obtenidos con la finalidad de que puedan conocer la situación actual de las alergias medicamentosas debidas a AINES en la isla de Tenerife, y con ello una herramienta importante para su tratamiento y prevención mediante educación sanitaria.

El proceso de recogida de datos se hará durante aproximadamente 6 meses (1 o 2 visitas/mes), y para ello se accederán a los expedientes de los pacientes, así como a las historias digitalizadas a través del programa DRAGO del SCS. La cumplimentación de estos datos será llevada a cabo tanto por el investigador principal como por parte del personal sanitario colaborador, para quienes se les habilitará un buzón para que depositen las hojas de datos con la información recogida.

5.6. Análisis estadístico de los datos

Se usará el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 22 para Windows. Se usará la mediana y/o media aritmética como medidas de tendencia central, así como rango intercuartílico y/o desviación estándar como medidas de dispersión para variables cuantitativas, o distribución de frecuencias para las variables cualitativas o categóricas.

Se determinará además si existen asociaciones entre las distintas variables categóricas usando la prueba de Chi-cuadrado de Pearson (χ^2), o el coeficiente de correlación de Pearson para las variables cuantitativas, así como la prueba t de Student (datos paramétricos) o la prueba de Mann-Whitney & Wilcoxon (datos no paramétricos) para las relaciones entre las variables cuantitativas y categóricas.

Si fuera necesario, se llevará a cabo también un análisis multivariante (regresión lineal y logística).

5.7. Consideraciones éticas

El investigador de este proyecto no está sujeto a ningún conflicto de intereses.

Los datos que se obtengan del estudio serán tratados con total confidencialidad y protección, tal y como lo expone la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. La presente investigación contará con todos los permisos necesarios y con la autorización por escrito de la Dirección Gerencia del CHUC y HUNSC, así como de los Comités de

Bioética e Investigación y Servicios de Alergología de ambos centros hospitalarios. Todos los datos obtenidos serán utilizados y analizados únicamente con fines de la investigación.

6. CRONOGRAMA

El proyecto de investigación tendrá una duración total de aproximadamente 12 meses, comenzando en el mes de septiembre de 2022 y terminando en el mes de septiembre de 2023 (*Tabla 6.1*).

Tabla 6.1. Cronograma del Proyecto de Investigación.

Meses	Año 2022				Año 2023								
	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep
Solicitud y obtención de permisos.													
Reunión con el personal sanitario.													
Proceso de recogida de datos.													
Análisis e interpretación de los datos.													
Preparación del Informe con los resultados.													
Presentación y difusión de los resultados.													

7. LOGÍSTICA

7.1. Recursos humanos.

Se solicitará la contratación o colaboración de un estadístico para la fase del análisis de los datos.

7.2. Recursos materiales.

Hojas de datos impresas en papel que se rellenarán para cada paciente, y un buzón para depositarlas una vez sean cumplimentadas por el investigador principal o personal sanitario colaborador.

7.3. Otros recursos.

En este apartado se tendrá en cuenta el coste de desplazamiento que le supondrá al investigador para desplazarse al CHUC y HUNSC.

7.4. Presupuesto.

Se pretenderá abordar este proyecto de investigación con el menor coste económico posible (*Tabla 7.4.1*).

Tabla 7.4.1. Presupuesto del Proyecto de Investigación

	RECURSOS	CANTIDAD	PRECIO	TIEMPO	SUBTOTAL
Recursos Humanos	Estadístico	1	300€/mes	2 meses	600€
Recursos materiales	Buzón	1	30 €	-	30€
	Ordenador	1	600€	-	600€
	Impresora	1	65€	-	65€
	Folios	500	4€	-	4€
	Buzón	1	15€	-	15€
	Cartuchos impresora	1	55€	-	55€
Otros recursos	Desplazamiento	-	80€	6 meses	80€
	Imprevistos	-	60€	-	60€
TOTAL					1509 €

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones de esta investigación es no poder incluir a un sector de la población que, habiendo manifestado una reacción alérgica a AINES, no lo han comunicado ni han acudido a un centro sanitario teniendo presencia o no de síntomas compatibles, al igual que otras personas que utilizan la sanidad privada, y por tanto no cumplen con nuestros criterios de inclusión. A pesar de ello, esperamos contar con una muestra suficientemente representativa que refleje la realidad de esta problemática en la isla de Tenerife.

Otra limitación puede ser la no aprobación por parte de los Servicios de Alergología del CHUC y del HUSNC para llevar a cabo este estudio, en cuyo caso tendremos que recurrir a la sanidad privada o plantearnos este proyecto en otras islas no capitalinas de la provincia de Santa Cruz de Tenerife.

Por último, puede ocurrir que ciertos datos no queden recogidos en la historia clínica, bien porque el paciente no sepa o no lo recuerde en su momento al preguntarle, porque simplemente no fue anotado por los profesionales sanitarios responsables, o porque tener ese dato podría conllevar riesgo para la salud del paciente, y éste no ha dado su consentimiento informado para su obtención (prueba de confirmación de alergia a AINES), si bien esta última circunstancia ya se contempla en los criterios de exclusión. Además, habría que añadir la variabilidad clínica a la hora de interpretar los resultados de una prueba diagnóstica por parte de los facultativos. Todo esto podría influir en la consecución de algunos de los objetivos específicos planteados, obteniéndose unos resultados poco concluyentes. Ante la escasez de datos o datos incompletos, podríamos aumentar la muestra alargando el tiempo de captación de pacientes, o buscar otros centros donde poder llevar a cabo dicho estudio. En cuanto a la variabilidad clínica, si contáramos con criterios estandarizados se podría reducir ésta.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Escudero Arias E. Antiinflamatorios no esteroideos y asma, una relación posible. Pneuma [Internet].2011[citado el 23 de enero de 2022]; 7(2):76 – 80.
Disponible en: https://www.sogapar.info/wp-content/uploads/2011/08/rincon_alergia_v7n2.pdf
2. Samter M, Beers RF. Intolerancia a aspirina. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. Ann Intern Med [Internet]. 1968 [citado el 23 de enero de 2022];68(5):975– 983.
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5646829/>
3. ¿Qué es el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano? [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [citado el 25 de enero de 2022].
Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/que-es-el-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/>
4. Reig Álvarez L. La Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Aspectos Jurídicos [Trabajo Fin de Máster]. Madrid: Universidad de San Pablo; 2000.
Disponible en: <https://www.aeds.org/congreso/XXIIcongreso/LAURA%20REIG%20ALVAREZ%20Farmacovigilancia.pdf>
5. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [citado el 27 de enero de 2022].
Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/notificacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-ram-de-uso-humano/notificasospechas-ram-profsanitarios/>
6. López Ferrado, M. Crecen las alergias a los fármacos. El País [Internet]. 2008 [consultado 2 de febrero de 2022].
Disponible en: https://elpais.com/diario/2008/07/01/salud/1214863201_850215.html
7. SánchezBorges M. Clinical management of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. World Allergy Organ J [Internet]. 2008 [citado el 8 de febrero de 2022];1(2): 29 – 33.
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23283307/>
8. Vázquez Cortés S, Vázquez Fuertes L, Rodríguez Álvarez M, Reig Rincón de Arellano I, Martínez Cócera C. Tolerancia a celecoxib y meloxicam en pacientes

con intolerancia a analgésicos no esteroideos. An Med Interna [Internet]. 2008 [citado el 15 de febrero de 2022]; 25 (4):164 – 167.

Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ami/v25n4/original2.pdf>

9. Muñoz Román C, Vilá Indurain B. Reacciones adversas a medicamentos: alergia a antibióticos, AINE, otros. Criterios de sospecha y actitud a seguir por el pediatra. Protoc diagn ter pediatr [Internet]. 2019 [citado el 26 de febrero de 2022]; 2:299 – 306.

Disponible

en:https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_ra_medicamentos_criterios-correg_21012020.pdf

10. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Pain Res [Internet]. 2015 [citado el 27 de febrero de 2022]; 8:105 - 118.

Disponible en: <https://www.dovepress.com/new-insights-into-the-use-of-currently-available-non-steroidal-anti-in-peer-reviewed-fulltext-article-JPR>

11. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. La salud y el sistema sanitario en 100 tablas. Datos y Cifras España. Julio 2016.

Disponible

en:

https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/SaludSistemaSanitario_100_Tablas1.pdf

12. Bernal Rico M. El análisis matemático puede ayudar a decidir las pruebas de provocación en la alergia a fármacos. Universidad de Valladolid [Internet]. 2017 [citado el 27 de febrero de 2022].

Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/25056/TFG-M1031.pdf?sequence=1>

13. Sarraquigne MP, Mariño AI, Saranz R, Colella M, López K, Bovina Martijena MP, et al. Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos en pediatría. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2020 [citado el 4 de marzo de 2022]; 118(1): 105 – 118.

Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n1a39.pdf>

14. García Meijide JA, Gómez-Reino Carnota JJ. Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. Revista Española de Reumatología [Internet]. 2000 [citado el 7 de marzo de 2022]; 27 (1): 33 – 35.

Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-fisiopatologia-ciclooxigenasa-1-ciclooxigenasa-2-8546>

15. Prostaglandina [Internet]. Química.es. [citado el 7 de marzo de 2022].
Disponible en: <https://www.quimica.es/enciclopedia/Prostaglandina.html>
16. Salido M, Abásolo L, Bañares A. Revisión de los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud [Internet].2001 [citado el 7 de marzo de 2022]; 25 (2): 47 – 52.
Disponible en:<https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/200102-02.pdf>
17. Toche Pinaud P. Alergia a antiinflamatorios no esteroideos. Medwave [Internet]. 2010 [citado el 22 de marzo de 2022];10(09).
Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/4774>
18. Leonart R, Santacana E, de la Peña MD, Corominas M. Manejo de las reacciones de hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Butlletí d'informació terapèutica [Internet]. 2018 [citado el 26 de marzo de 2022] ;29 (2): 8 – 13.
Disponible en:https://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/boletin_informacion_terapeutica/documents/arxiu/bit-29_num2_-reaccions-hipersensibilitat-AINE_2018_castella.pdf
19. Sánchez NP. Caracterización fenotípica de pacientes con reacciones de hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos [Tesis Doctoral]. Málaga: Universidad de Málaga; 2020.
Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=282446j>
20. Plaza Serón MC. Reacciones de hipersensibilidad por intolerancia cruzada a antiinflamatorios no esteroideos: relación fenotipo-genotipo [Tesis Doctoral]. Málaga: Universidad de Málaga; 2016.
Disponible en: https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/13245/TD_PLAZA_SERON_Maria_del_Carmen.pdf?sequence=1&isAllowed=y
21. Mendoza Amatller A. Anafilaxia. Rev bol ped [Internet]. 2003 [citado el 10 de abril de 2022];42(1):77–79.
Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1024-06752003000100009&script=sci_arttext

22. Abarca Zúñiga V, Piñar Sancho G. Manejo de anafilaxia en pediatría. Rev Med Sinerg [Internet]. 2020 [citado el 12 de abril de 2022];5(7).
Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/536>
23. Ortega Rodríguez NR, Quiralte Enríquez J, Fraj Lázaro J, Palacios Colom L. Reacciones adversas a los AINE: alergia, intolerancia. Tratado de Alergología 2. 2007: 1461-1481
24. Duarte de Prato AA. Reacciones de hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos [Tesis Doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia; 2010.
Disponible en: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/14430>
25. Calvo Campoverde K, Giner Muñoz MT, Martínez Valdez L, Rojas Volquez M, Lozano Blasco J, Machinena A, et al. Reacciones de hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos y su tolerancia a fármacos alternativos. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2016 [citado el 13 de abril de 2022]; 84(3):148 – 153.
Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-reacciones-hipersensibilidad-antiinflamatorios-no-esteroideos-articulo-S1695403315002222>
26. Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, See Y, Goh A, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among young, Asian, atopic children. Pediatrics [Internet]. 2005 [citado el 13 de abril de 2022];116 (5): 675 – 680.
Disponible en: <https://www.publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/116/5/e675/68092/Early-Presentation-With-Angioedema-and-Urticaria?redirectedFrom=fulltext>
27. Daubner B, Groux Keller M, Hausmann OV, Kawabata T, Naisbitt DJ, Park BK, et al. Multiple drug hypersensitivity: normal Treg cell function but enhanced in vivo activation of drug-specific T cell. Allergy [Internet]. 2012 [citado el 14 de abril de 2022]; 67(1): 58 – 66.
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21933197/>
28. Caro Rebollo J, Moneo Hernández MI, Cabañas Bravo MJ, Garín Moreno AL, Oliván Otal MP, Cenarro Guerrero T. Valoración del estudio alérgico en niños con atopia. Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2010 [citado el 15 de abril de 2022];12(46): 227–237.
Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322010000300005

29. La alergia a medicamentos, una de las causas de anafilaxia en niños [Internet]. Seicap.es. [citado el 15 de abril de 2022].
Disponibile en: https://www.seicap.es/es/la-alergia-a-medicamentos-una-de-las-causas-de-anafilaxia-en-ni%C3%B1os_90755
30. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra [Internet]. Pediatriaintegral.es. [citado el 16 de abril de 2022]].
Disponibile en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2013-11/alergia-medicamentos-conceptos-basicos-y-actitud-seguir-por-el-pediatra/>
31. Rostin M, Pascaud M, Langue D, Sorbette F, Carles P, Montastruc J. Enquête intensive de pharmacovigilance dans un service d'admission médicale. Rev Med Intern [Internet]. 1987 [citado el 20 de abril de 2022]; 8 (2): 173–179.
Disponibile en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866387801674?via=ihub>
32. Campos A, Alamar R, Castelló JV, Enguídanos M. Proyecto orba: 1983-1993. Cambios en la prevalencia de asma, rinitis, urticaria y alergia medicamentosa en Valencia. Alergol. inmunol. clín. [Internet]. 2002 [citado el 20 de abril de 2022]; 17 (3): 151– 158.
Disponibile en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-15166>
33. McCleary N, Nwaru BI, Nurmatov UB, Critchley H, Sheikh A. Endogenous and exogenous sex steroid hormones in asthma and allergy in females: A systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2018 [citado el 21 de abril de 2022];141(4):1510-1513.
Disponibile en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(17\)33009-9/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)33009-9/fulltext)
34. Serrano ReyesC. Alergia a medicamentos. Carta de la Salud [Internet]. 2009 [citado el 21 de abril de 2022]; (163).
Disponibile en: https://www.researchgate.net/publication/45216726_Alergia_a_medicamentos
35. Subiza J. Asma e Intolerancia a AINE. Clínica Subiza en Madrid [Internet]. Clinicasubiza.com. [citado el 22 de abril de 2022].
Disponibile en: <https://www.clinicasubiza.com/Enfermedades/Broncopulmonares/Asma/Asma-e-Intolerancia-a-AINE>

36. Gajardo O P.FonsecaA X. Intolerancia a la aspirina en pacientes con poliposis nasal y asma bronquial. Rev Otorrinolaringol Cir. Cabeza Cuello [Internet]. 2009 [citado el 22 de abril de 2022];69(2):157– 168.
- Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-48162009000200012&script=sci_arttext&tlng=en
37. El asma afecta en Canarias a más de 300.000 personas [Internet]. CanaryDoctor.com. 2019 [citado el 24 de abril de 2022].
- Disponible en: <https://www.canarydoctor.com/sanus/actualidad/titulares/asma-canarias/>
38. Esteso Hontoria O. Anafilaxia por alimentos dependiente de cofactor: desarrollo de un modelo experimental y estudio del papel del mastocito en la permeabilidad intestinal [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2021.
- Disponible en:<https://www.tdx.cat/handle/10803/672518#page=1>
39. Londoño J, Raigosa M, Vásquez M, Sánchez J. Anafilaxia: estado del arte. IATREIA [Internet]. 2017 [citado el 24 de abril de 2022];31(2):166– 179.
- Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v31n2/0121-0793-iat-31-02-00166.pdf>
40. Pruebas cutáneas [Internet]. Cun.es. [citado el 24 de abril de 2022].
- Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/pruebas-diagnosticas/pruebas-alergia-cutaneas>
41. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca López N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to non-steroidal antiinflammatory drugs. Allergy [Internet]. 2013 [citado el 25 de abril de 2022];68(10):1219 – 1232.
- Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12260>

10. ANEXOS

Anexo I. Hoja de datos de los pacientes objeto de estudio.

Código del Paciente: _____

A. Variables sociodemográficas.

1. Edad: _____ (años)

2. Sexo: F M

B. Variables de interés para el estudio.

1. Presencia de alergia/reacción severa a AINES anteriores:

Sí No

En caso afirmativo, AINE responsable de la reacción: _____

2. Reacciones adversas a AINES manifestadas con anterioridad:

Urticaria Angioedema Otros síntomas de carácter tardío

Anafilaxia No presencia de síntomas

3. Presencia de asma:

Sí No

En caso afirmativo, ¿se ha realizado la prueba respiratoria y ha cumplido con los parámetros necesarios para someterse a la prueba de confirmación de alergia con FEV₁>1,5 litros)?: Sí No

4. Presencia de alergia a otros medicamentos:

Sí No

En caso afirmativo, especificar: _____

5. Reacciones adversas a AINES manifestadas durante la prueba de confirmación:

Urticaria Angioedema Otros síntomas de carácter tardío

Anafilaxia No presencia de síntomas

6. Inicio de las reacciones adversas manifestadas a AINES durante la prueba de confirmación:

Inmediato (minutos/horas) Tardío (días) No presenta reacción

7. Necesidad de utilizar el servicio de Urgencias anteriormente por reacciones adversas a los AINES: Sí No

8. Método diagnóstico utilizado para la confirmación de la alergia:

Prick test (prueba cutánea) Prueba del parche o lectura tardía

Prueba de provocación oral

9. Confirmación de la alergia:

Sí No No procede

En caso de responder no procede, describir el motivo aquí:

Anexo II y III. Solicitud de autorización a la Dirección Gerencia del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias y Hospital Universitario Nuestra Sra. de Candelaria, así como a los Servicios de Alergología.

En _____, a _____ de _____ de 2022

Estimado Sr/a. Director/a del _____

Mi nombre es SERGIO GARCÍA GONZÁLEZ y soy alumno de 4º Curso de Grado de Enfermería por la Universidad de La Laguna. En estos momentos me encuentro elaborando el Trabajo de Fin de Grado en Enfermería (TFG) que lleva por título "*Prevalencia de alergia a antiinflamatorios no esteroideos en la población canaria*", y por ello me dirijo a usted para solicitar su autorización cara a realizar el estudio en el Servicio de Alergología (adjunto breve memoria).

El proyecto dará comienzo en diciembre de 2022 y finalizará en septiembre de 2023, y la recogida de datos tendrá una duración de 6 meses (1 de diciembre de 2022 – 31 de mayo de 2023). Se llevará a cabo a través de los datos que se recojan de la historia clínica, preservando en todo momento el anonimato y confidencialidad, tal y como recoge la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, así como el uso exclusivo de los mismos para la finalidad de este proyecto.

Sin nada más que añadir y como investigador principal, solicito su permiso para obtener acceso a dichos datos necesarios para la realización de este proyecto.

Reciba un cordial saludo,

Fdo. Sergio García González

Investigador Principal

Email: alu0101204000@ull.edu.es

Anexo IV. Solicitud de autorización al Comité Bioético y de Investigación del CHUC y HUNSC.

Título del Proyecto: Prevalencia de alergia a los AINES en la población canaria.

Diseño de Estudio: Estudio descriptivo observacional y transversal.

Investigador Principal: Sergio García González (alu0101204000@ull.edu.es).

Directora: Prof. Dra. Margarita Hernández Pérez (maherpe@ull.edu.es).

Entidad colaboradora: Universidad de La Laguna, Departamento de Enfermería.

Entidad Financiadora/Presupuesto: No procede.

Duración: 12 meses (Inicio 1 septiembre de 2022 y finalización 31 de septiembre de 2023).

A. Objetivo de la investigación

En los últimos años, las alergias a los medicamentos han aumentado notablemente. Según datos de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC), la alergia a algún tipo de fármaco ya es el tercer motivo de consulta en los servicios de alergología de los hospitales y entre los más comunes que pueden ocasionarla entran los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Esto unido al aumento de su consumo y ser unos de los fármacos más comúnmente utilizados en España y en la mayoría de los países occidentales, hace de esta situación un problema de salud pública en el cual fijarse detenidamente.

El objetivo general de esta investigación es determinar la prevalencia de alergia que existe a los AINES en la población canaria, pero también nos permitirá conocer los AINES mayormente implicados en las reacciones de hipersensibilidad, identificar las manifestaciones clínicas más frecuentes, cuál ha sido el método diagnóstico más utilizado e identificar la presencia de factores de riesgo asociados a las reacciones de hipersensibilidad.

B. Realización de la investigación

El estudio constará de 6-12 visitas comprendidas entre diciembre de 2022 y mayo de 2023, una o dos veces al mes, donde se accederá a la historia clínica de los pacientes para extraer la información que necesitamos: edad, sexo, presencia de alergia/reacciones anteriores a AINES, presencia de alergia a otros medicamentos y enfermedades de base que puedan contraindicar la participación en el estudio, síntomas que ha presentado en reacciones por AINES anteriormente y durante la

prueba de confirmación, inicio de la última reacción tras la ingesta de AINES durante la prueba, necesidad de utilizar el servicio de Urgencias anteriormente por reacciones adversas a los AINES, método utilizado para confirmar la alergia y si finalmente se confirma dicha alergia o no. Se consultarán los expedientes de los pacientes que acuden a los Servicios de Alergología, así como las historias digitalizadas a través del Programa DRAGO del SCS.

C. Beneficios del estudio

Como ha quedado reflejado en el trabajo, los AINES son, junto con los antibióticos betalactámicos, uno de los grupos de fármacos con un mayor porcentaje de reacciones adversas de carácter inmunitario, las cuáles pueden tener mayor o menor intensidad y poner en riesgo la salud del paciente. Estudiar la prevalencia de alergias a AINES en Canarias, y compararla con el resto del país nos ayudaría a hacernos una idea de cuánta gente sufre este problema y cuáles son los AINES mayormente implicados, cara a evitar efectos adversos graves para la salud e incluso la muerte, además de ofrecer alternativas analgésicas más seguras cuando se necesiten.

D. Confidencialidad

Todos los datos recogidos serán utilizados únicamente con fines de investigación, sin citar nombres ni datos personales que puedan facilitar la información de los pacientes, de acuerdo con la legislación actual.

Ruego tengan en consideración toda la información aportada para este Trabajo de Investigación, cara a su aprobación, y en especial que se trata de recoger únicamente información personal de los pacientes, sin intervenir sobre los mismos, así como la importancia que tiene para la comunidad científica y la población en general. Quedo a la espera de sus noticias.

Atentamente,

Fdo. Sergio García González

Santa Cruz de Tenerife, a ____ de _____ de 2022.