



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

CAMPUS OF INTERNATIONAL EXCELLENCE

PERFILES CLÍNICOS EN NIÑOS CON ALERGIA A AINE

CLINICAL PROFILES IN CHILDREN WITH NSAID ALLERGY

TRABAJO FIN DE GRADO
FACULTAD DE MEDICINA
2023

AUTORA: Sandra Vicente López.

TUTORA: Sonia de Arriba Méndez.

AGRADECIMIENTOS:

A mi tutora, por su dedicación y disponibilidad.

A mi familia, en especial a mis padres. Gracias por haber confiado en mí cuando ni yo lo hacía, sin vosotros nunca habría llegado hasta aquí.

CONTENIDO

ABREVIATURAS.	3
RESUMEN:	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN:	6
DEFINICIÓN DE REACCIÓN ALÉRGICA	6
DEFINICIÓN DE REACCIÓN ADVERSA A FÁRMACOS (RAM)	6
REACCIÓN DE ALERGIA A FÁRMACOS (RAF)	6
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)	7
Mecanismo de acción de los AINE.....	7
Reacciones de hipersensibilidad a los AINE en niños	8
JUSTIFICACIÓN:	12
OBJETIVOS:	13
MATERIAL Y MÉTODOS:	14
Estudio	14
Participantes:	14
Variables a estudio:	14
Análisis estadístico:	14
RESULTADOS:	16
ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	16
MUESTRA TOTAL	16
CASOS POSITIVOS.	19
ESTUDIO ANALÍTICO:	23
DISCUSIÓN.	26
CONCLUSIONES:	30
BIBLIOGRAFÍA	31
ANEXO I: <i>clínica y mecanismo inmunológico según la clasificación de Gell y Coombs</i>	34
ANEXO II: <i>variables clínicas a estudio.</i>	35
ANEXO III: <i>resumen de los casos positivos de nuestro estudio.</i>	36
ANEXO IV: <i>informe comité ética.</i>	38

ABREVIATURAS.

- *AAS*: aspirina.
- *AE*: angioedema.
- *AINE*: antiinflamatorios no esteroideos.
- *COX*: ciclooxigenasa.
- *EAACI*: Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica.
- *ECEA*: enfermedad cutánea exacerbada por AINE.
- *EREA*: enfermedad respiratoria exacerbada por AINE.
- *LOX*: lipooxigenasa.
- *NNT*: Necrólisis Epidérmica Tóxica.
- *OMS*: Organización Mundial de la Salud.
- *PEC*: prueba de exposición controlada.
- *RAF*: reacción alérgica a fármacos.
- *RAM*: reacción adversa a fármacos.
- *RHNIA*: reacción de hipersensibilidad no inmediata inducida por AINE.
- *SSJ*: Síndrome de Stevens-Johnson.
- *UAAIA*: urticaria/angioedema/anafilaxia inducido por AINE.
- *UAAISA*: urticaria/angioedema/anafilaxia selectivo por un AINE.

RESUMEN:

La alergia a los AINE constituye una de las principales alergias a fármacos tanto en la edad pediátrica como en la edad adulta, llegando a ocupar en torno al 10% de las consultas de Alergología Pediátrica. No obstante, el diagnóstico final en el 90% de los pacientes acaba siendo negativo. El diagnóstico definitivo se realiza teniendo en cuenta la historia clínica del paciente, la realización de pruebas cutáneas en algunos casos y, como técnica oro, la realización de una prueba de provocación oral bien sea con el fármaco implicado o con otros alternativos. En los casos confirmados el proceso no finaliza ahí, sino que hay que buscar alternativas terapéuticas seguras para estos pacientes.

Objetivos: el objetivo principal de este trabajo es identificar los perfiles que presentan los niños con alergia a AINE de nuestra consulta, utilizando la historia clínica, test cutáneos y pruebas de provocación oral. Como objetivos secundarios realizaremos un estudio etiológico de dicha alergia y la posible presencia de factores de riesgo asociados. Analizaremos si la clínica inicial presentada nos permite anticipar si la alergia será selectiva o intolerancia cruzada, para poder adecuar los recursos diagnósticos y alternativas terapéuticas.

Material y métodos: se han revisado las historias clínicas de los niños atendidos en las consultas de Alergología Pediátrica del Hospital Universitario de Salamanca que acudieron a consulta por sospecha de alergia a AINE en los últimos 10 años. El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el programa SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Resultados: de los 120 pacientes incluidos en el estudio, 25 resultaron positivos con los siguientes fenotipos: 13 pacientes con patrón de intolerancia cruzada, 9 pacientes con alergia selectiva inmediata y 3 pacientes con alergia selectiva tardía. De los pacientes con intolerancia a AINE, el 15,4% presentaron un fenotipo mixto con síntomas cutáneos y respiratorios.

Conclusiones: el 52% de los pacientes positivos presentaron intolerancia cruzada a los AINE. El ibuprofeno es el principal fármaco sospechoso y confirmado en las reacciones. Los síntomas respiratorios, anafilaxia y angioedemas se asociaron con la positividad en las pruebas de provocación. El angioedema labial aislado estuvo más presente en la intolerancia que en la alergia selectiva. Paracetamol, meloxicam y etoricoxib han sido fármacos alternativos seguros.

Palabras clave: alergia a fármacos en niños, intolerancia a AINE, provocación oral.

ABSTRACT

NSAID allergy is part of the top allergies to drugs during pediatric age, as well as in adults, taken about 10% of medical consultations in Pediatric Allergology Services. However, the final diagnosis is negative at the end in 90% of patients. Definitive diagnosis is made using clinical history, cutaneous tests in some cases, and, as the gold standard, oral provocation with implicate drug or with alternatives. In confirmed cases the process does not end here, it is necessary to find safe alternative drugs for these patients.

Objectives: The main objective of this project is to identify clinical profiles presented by children with allergies to NSAIDs seen in our hospital, using clinical history, skin tests and oral provocation tests. As secondary objectives, it will be done an etiological study about this allergy and the possible presence of associated risk factors. It will be analyzed if initial symptoms can predict if the allergy will have a selective or crossed pattern, to adequate diagnosis resources and therapeutical alternatives.

Material and method: The medical records of children who attended the Allergology Pediatric consult at the University Hospital of Salamanca which came to consult about suspicious NSAID allergy in the last 10 years, were analyzed. For the statistical analysis, the SPSS for Windows program, Version 26.0 (IBM Corp, Armonk, New York, USA) was used.

Results: of the 120 patients included in the study, 25 were positive with the following phenotypes: 13 patients presented crossed intolerance pattern, 9 patients had immediate selective allergy and 3 patients had selective allergy with delayed response. Within patients with NSAID intolerance, 15,4% of them presented blended phenotypes with cutaneous and respiratory symptoms.

Conclusions: 52% of positive patients presented crossed intolerance to NSAID. Ibuprofen is the principal suspicious and confirmed drug. Respiratory symptoms, anaphylaxis and angioedema were associated with positive oral provocation tests. Labial angioedema associated was more present in intolerance than in selective allergy.

Paracetamol, meloxicam and etoricoxib have been proven to be safe alternative drugs.

Keywords: drug allergy in children, NSAID intolerance, oral provocation tests.

INTRODUCCIÓN:

DEFINICIÓN DE REACCIÓN ALÉRGICA

Las reacciones alérgicas se definen como un conjunto de respuestas inadecuadas del sistema inmunitario a una sustancia que, generalmente, es inofensiva para la población.¹ Etimológicamente, la palabra procede del griego Alos “diferente, extraño” y Ergos “reacción”. Por tanto, se puede decir que alergia significa “reacción diferente”.²

Las sustancias que pueden desencadenar estas reacciones (alérgenos), habitualmente proteínas o glicoproteínas, pueden encontrarse en diversas fuentes como pólenes, hongos, alimentos, medicamentos, insectos o parásitos.

DEFINICIÓN DE REACCIÓN ADVERSA A FÁRMACOS (RAM)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es cualquier reacción nociva que aparece tras administrar un medicamento a dosis habituales para la prevención, diagnóstico o tratamiento una enfermedad.³

Según algunos autores, pueden afectar hasta a una décima parte de la población mundial,⁴ siendo por ello muy importante su efecto sobre el coste sanitario y el aumento de la morbimortalidad.

A nivel pediátrico, se estima que entre el 0.4 y 10.3% de las RAM en niños precisan de ingreso hospitalario.^{5,6}

REACCIÓN DE ALERGIA A FÁRMACOS (RAF)

Las RAF son causantes de un 8-10% de todas las consultas de alergología pediátrica en nuestro medio. A pesar de ello, muy pocos casos se confirman, obteniendo un 90% de resultados negativos al concluir su estudio.^{6,7}

Podemos clasificar las RAF:

- Según el tiempo de inicio de los síntomas:
 - o *Inmediatas*: aquellas reacciones que transcurran en menos de 1 hora después de la administración del fármaco. En el caso de que la administración del medicamento sea oral, se puede extender hasta 6 horas. Se corresponden con el tipo I de la clasificación de Gell y Coombs.

- *Tardías*: los síntomas comienzan después de 1 hora de la administración del medicamento. En este grupo encontramos las reacciones de tipo II, III y IV de Gell y Coombs.
- Según el mecanismo inmunológico (Gell y Coombs). (*Ver Anexo I*).

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Los AINE constituyen el grupo de fármacos más usados y comercializados tanto en adultos como en niños,⁸ gracias a sus propiedades antipiréticas, antiinflamatorias, analgésicas y antiagregantes relacionadas con la inhibición plaquetaria.⁹

Dentro del grupo de los AINES, el fármaco más usado en esta población es el ibuprofeno.^{10, 11}

Según su estructura química, podemos encontrar distintos grupos de AINE, recogidos en la siguiente tabla:

GRUPO QUÍMICO Y AINES	
Ácidos propiónicos	Ibuprofeno, naproxeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, indoprofeno.
Ácidos acéticos	Diclofenaco, ketorolaco, aceclofenaco, indometacina, tolmetin.
Pirazolonas	Metamizol (dipirona), fenilbutazona, propifenazona.
Ácido salicílico	Aspirina, sulfasalazina, diflunisal.
Para-aminofenol	Paracetamol o acetaminoafén.
Ácidos antraciclínicos	Ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico.
Coxib	Celecoxib, eterocoxib, refecoxib, valdecoxib, paracoxib.
Ácido enólico	Meloxicam, piroxicam, tenoxicam
No ácidos	Nabumetona.

Tabla 1. Clasificación química de los AINE.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINE

El principal mecanismo de acción de los AINE es la interrupción del metabolismo de los ácidos grasos, actuando a nivel de la ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX) para impedir la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas y tromboxanos. Entre las funciones de las prostaglandinas destacan la estimulación de las terminaciones nerviosas dolorosas o la de vasodilatación en el contexto inflamatorio.

Encontramos tres tipos de isoenzimas COX:

- **COX1:** expresada de manera constitutiva en el organismo, participa en el mantenimiento de la mucosa gastrointestinal, la agregación plaquetaria y la regulación del flujo renal.
- **COX2:** forma inducible, no se encuentra de forma habitual en los tejidos, sino que aparece solo durante la respuesta inflamatoria.
- **COX3:** isoenzima codificada por la misma secuencia genómica que COX1 tras mecanismos de splicing. Se encuentra principalmente en el tejido cerebral, relacionada con la fiebre y el dolor (y poco con la inflamación).¹²

Los AINE pueden actuar inhibiendo una o varias de estas tres isoenzimas, de este modo encontramos dos tipos de fármacos:

- Inhibidores no selectivos (COX1 y COX2): aspirina, diclofenaco, ibuprofeno, paracetamol, indometacina, metamizol, naproxeno, fenoprofeno, piroxicam.
- Inhibidores selectivos COX2:
 - o Parcialmente selectivos: meloxicam y nabumetona.
 - o Altamente selectivos: celecoxib y etericoxib.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A LOS AINE EN NIÑOS

En nuestro entorno, el 10% de las consultas de alergología pediátrica son causadas por sospecha de alergia a fármacos, ocupando los primeros puestos en frecuencia los antibióticos betalactámicos^{5,10} y los AINE (principalmente el ibuprofeno y el paracetamol)^{5,9}

Las reacciones alérgicas inmunológicas a fármacos AINE más frecuentes en niños son las de intolerancia cruzada, en relación con los inhibidores de la COX1.¹⁰

CLÍNICA:

La piel es el órgano más afectado en los niños, con mayor prevalencia que en los adultos.¹⁰

- Las reacciones cutáneas leves como el exantema máculo-papuloso son las más frecuentes en los niños con alergia a AINE.^{6,7,13} Debido a que la incidencia en niños de exantemas por infecciones virales es muy alta y a la coexistencia de ambos factores (AINE + infección viral) el diagnóstico alergológico es en muchos casos complejo^{5,7,10,13}

- El angioedema facial o labial constituye la reacción clínica manifestada con mayor frecuencia en estudios de exposición al fármaco.¹⁴
- Las manifestaciones cutáneas más graves que podemos encontrar son el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (SSJ/NET) siendo los AINE su principal causa en la edad pediátrica.⁵

Anafilaxia por AINE: de todas las reacciones anafilácticas que suceden en niños, entre el 5 y 8% están causadas por fármacos, y de estas, en torno al 40% son AINE, siendo el ibuprofeno el principal agente implicado.^{5,6,15,16}

CLASIFICACIÓN REACCIONES HIPERSENSIBILIDAD AINE EN NIÑOS.

En la siguiente tabla se resumen los tipos de reacciones y su clasificación en niños de edad pediátrica comprendidos entre 10 y 19 años:

TIPO DE REACCIÓN	CLÍNICA	REACTIVIDAD	LATENCIA	MECANISMO
Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA)	Asma/rinitis en pacientes con enfermedad respiratoria previa	Reactividad cruzada (reacción no alérgica)	Inmediata	Inhibición COX1
Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA)	Urticaria y/o angioedema en pacientes con enfermedad cutánea previa			
Urticaria/ anafilaxia/ angioedema inducido por AINE (UAAIA)	Urticaria/ angioedema/ anafilaxia con o sin síntomas respiratorios			Desconocido (posiblemente por COX1)
Urticaria/anafilaxia/ angioedema selectiva por un único AINE (UAAISA)	Urticaria/ angioedema/ anafilaxia	No reactividad cruzada (Selectivo, reacción alérgica)	Tardía	Mediada por IgE
Reacción de hipersensibilidad no inmediata inducida por AINE (RHNIA)	Reacción cutánea, reacción órgano específica o reacción grave (SSJ, NET)			Mediada por células T

Tabla 2. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a AINE en niños. Adaptado de Kidon et al.¹⁷

DIAGNÓSTICO:

Los métodos de diagnóstico están formados por la realización de una historia clínica, pruebas cutáneas y pruebas de exposición oral al fármaco.

1. Historia clínica: el primer paso consiste en la realización de una historia clínica detallada y rigurosa.

Para orientar el diagnóstico es necesario conocer qué fármaco o fármacos se administraron (marca, dosis, vía de administración) y su contexto (para qué y si había alguna enfermedad concurrente), el tiempo que transcurrió desde la administración del fármaco hasta la aparición de los síntomas, el tipo de síntomas (morfología y localización si se trata de lesiones cutáneas; afectación de otros órganos), la historia de reacciones alérgicas previas a fármacos, AINE previos y posteriores al cuadro tolerados y enfermedades previas (como por ejemplo asma, atopia, poliposis nasal, rinosinusitis).

2. Pruebas cutáneas:

- *Intraepidérmicas o prick test*: se deposita una gota del fármaco en la piel y se pincha con una lanceta. Únicamente es útil si hay una sospecha de alergia a AINE por mecanismo IgE.¹¹
- *Intradérmicas*: para las reacciones retardadas, se utiliza una modalidad de lectura tardía a las 48/72h.

Las pruebas cutáneas se consideran útiles en el diagnóstico a alergia a pirazolonas, no existiendo estudios concluyentes en la utilidad para el diagnóstico de alergia a otros AINES.^{6,13,18} A pesar de que el resultado sea negativo siempre hay que realizar una PEC posteriormente para comprobar tolerancia.

3. Pruebas de exposición controlada (PEC): constituye la prueba Gold Standard para el diagnóstico de alergia.^{6,13,19} Tiene un alto valor predictivo negativo (97.8%) y un valor predictivo positivo cercano al 100%.¹¹

Consiste en la administración de dosis crecientes de un fármaco por vía oral a intervalos de tiempo fijos. Si el paciente tolera la dosis completa de fármaco, la prueba se considera negativa y se descarta la alergia.

La provocación oral con el AINE implicado no se puede realizar en pacientes que hayan presentado una reacción cutánea u orgánica grave, en este caso se pasaría a hacer una prueba de exposición con un fármaco alternativo.

En concreto para los AINE, en las consultas de Alergología se sigue el siguiente esquema:



Figura 1. Algoritmo de actuación ante sospecha de alergia a AINE.

JUSTIFICACIÓN:

Los antiinflamatorios no esteroideos constituyen el grupo de analgésicos más utilizado a nivel mundial, tanto en población adulta como en la pediátrica. Junto con los betalactámicos forman los dos grupos mayoritariamente implicados en las reacciones de alergia a fármacos.

En el ámbito pediátrico, se calcula que en torno al 10% de las consultas de alergología pediátrica son causadas por reacciones sospechosas de alergia a medicamentos, descartando al final del estudio aproximadamente al 90% de estas consultas el diagnóstico de alergia.

La importancia de conocer los perfiles clínicos de los niños con alergia a los AINE confirmada en nuestro medio radica en la correcta atención y derivación para su estudio alergológico de los casos sospechosos. En los casos confirmados se busca ofrecer alternativas analgésicas y antiinflamatorias seguras, así como un correcto aprovechamiento de los recursos sanitarios.

OBJETIVOS:

El objetivo principal de este trabajo es la descripción de los perfiles clínicos en niños diagnosticados con alergia a AINE mediante la utilización de la historia clínica, las pruebas cutáneas y la prueba de provocación oral con el fármaco implicado o con otro alternativo.

Como objetivos secundarios se pretende realizar un estudio etiológico de la alergia a AINE en los niños, así como estudiar la posible presencia de factores de riesgo asociados. Analizaremos si la clínica inicial presentada nos permite anticipar si la alergia será selectiva o bien intolerancia cruzada, para poder adecuar los recursos diagnósticos y alternativas terapéuticas.

MATERIAL Y MÉTODOS:

ESTUDIO

Se ha realizado un estudio observacional descriptivo retrospectivo, a partir de datos obtenidos de las historias clínicas de niños atendidos en la consulta de Alergología pediátrica del Hospital Universitario de Salamanca, que acudieron por sospecha de alergia a AINE durante los últimos 11 años (desde enero 2012 hasta enero de 2023).

PARTICIPANTES:

Se han revisado un total de 159 historias clínicas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none">- Niños menores de 14 años en el momento de la sospecha diagnóstica- Clínica compatible con sospecha de alergia a AINE.- Estudio en el servicio de Alergología Pediátrica con test cutáneos y prueba de provocación oral.	<ul style="list-style-type: none">- Estudios no finalizados por negación de la familia y/o no acudir a la realización de la prueba de exposición oral.- Historia clínica incompleta o dudosa.

Tabla 3. Criterios de inclusión y de exclusión.

VARIABLES A ESTUDIO:

Las variables estudiadas se pueden clasificar en demográficas, atopia, características del episodio estudiado, clínica por aparatos y variables alergológicas. (*Ver anexo II*)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para realizar el análisis estadístico, se ha utilizado el programa SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp). En el estudio descriptivo se ha empleado, para las variables cuantitativas, como medida de tendencia central la media y como medida de dispersión la desviación estándar, además de la mediana, el mínimo y el máximo. Las variables cualitativas aparecen expresadas en forma de tablas de frecuencia y porcentajes.

Las variables cualitativas, se han comparado también mediante la prueba Chi cuadrado (χ^2) aplicando la prueba exacta de Fisher.

La asociación significativa se establece con error alfa inferior al 5% (p valor <0.05)

Para analizar la distribución de nuestra muestra, utilizamos la prueba de Kolmogorov-Smirnov puesto que el tamaño muestral es mayor de 50 sujetos.

PRUEBAS DE NORMALIDAD							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
TIEMPO INICIO SÍNTOMAS EN HORAS		,342	85	,000	,398	85	,000
EDAD		,141	85	,000	,935	85	,000

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla 4. Pruebas de normalidad.

Como $p < 0.05$ podemos afirmar que se rechaza la hipótesis nula y por tanto nuestra variable no se comportaría como la normal, por lo que las pruebas a utilizar al comparar variables serán de tipo no paramétrico.

RESULTADOS:

ESTUDIO DESCRIPTIVO.

MUESTRA TOTAL.

Se han revisado un total de 159 historias clínicas, de las que finalmente fueron seleccionadas 120 que cumplían con todos los criterios de inclusión.

De los 120 pacientes del estudio, el 54,2% eran niños, con una mediana de edad de 8 años.

ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES DE ATOPIA

Los antecedentes personales de atopia han sido registrados en 61 de los pacientes (50,8%), incluyendo 28 casos de dermatitis, 26 de rinoconjuntivitis, 22 de alergia alimentaria y 12 de asma alérgica.

Encontramos 41 pacientes con antecedentes familiares de asma o rinitis alérgica.

	ATOPIA EN FAMILIARES		ATOPIA EN PACIENTE	
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	46	38,3%	61	50,8%
NO	57	47,5%	59	49,2%
TOTAL	103	85,8%	120	100
PERDIDOS	17	14,2%		

Tabla 5. Frecuencia y porcentajes de atopia personal y familiar.

ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALERGIA A MEDICAMENTOS

De todos los pacientes estudiados, 15 presentaron antecedentes familiares de alergia a medicamentos y, de estos, 9 fueron por alergia a AINE.

CARACTERÍSTICAS EPISODIO CLÍNICO:

El fármaco principalmente involucrado fue el ibuprofeno en 90 pacientes (66%), seguido del paracetamol en el 19% y del metamizol en 12%. Otros fármacos estudiados de manera minoritaria que podemos encontrar son 3 casos estudiados por AAS y otro por dexketoprofeno.

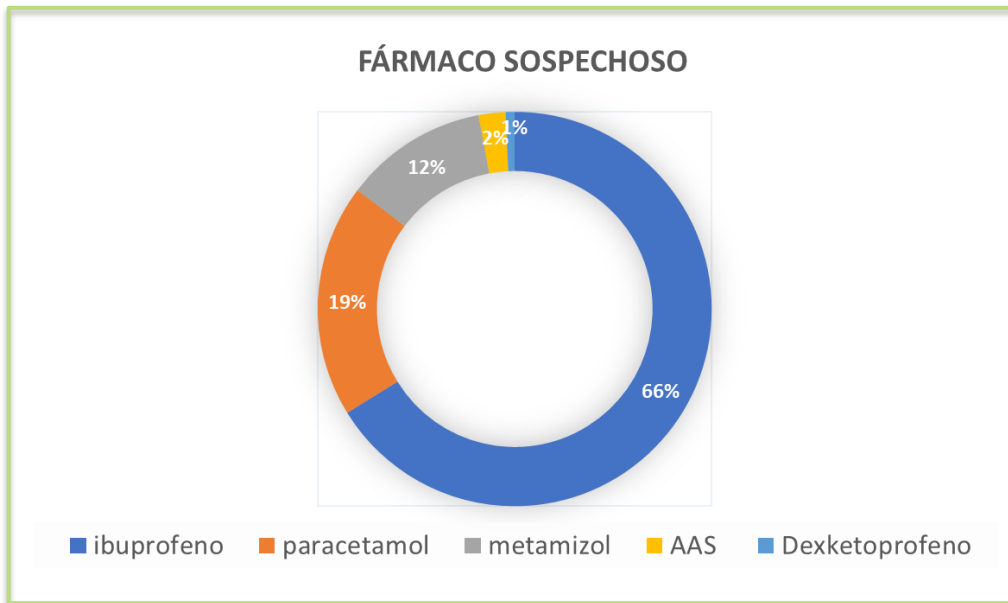


Figura 2. Fármacos sospechosos a estudio.

El 51,7% de los pacientes fueron derivados para estudio con un único episodio leve de sospecha, mientras que el 46,7% fueron derivados tras dos o más episodios leves o uno grave (anafilaxia).

Simultáneamente a la reacción sospechosa, 51 pacientes fueron diagnosticados de infección vírica concomitante.

El tiempo de latencia reflejado entre la toma del fármaco y el inicio de los síntomas tiene una media de 3,98 horas, encontrándose el grueso de los casos entre el tiempo inmediatamente posterior a la toma del fármaco y las 2 o 3 horas siguientes.

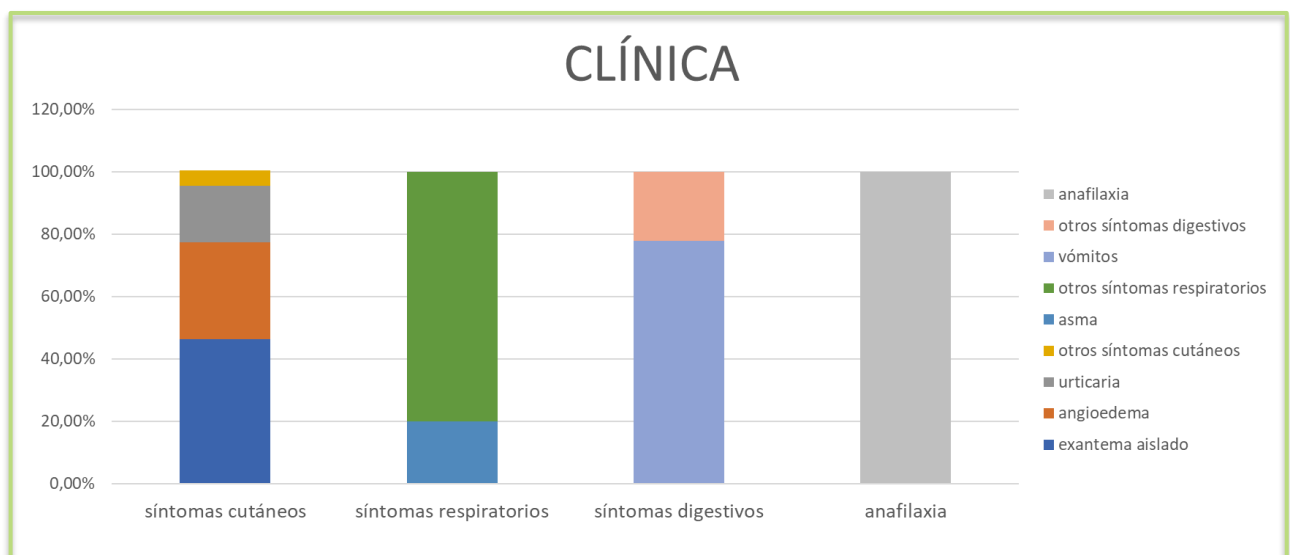


Figura 3. Clínica sospechosa a estudio.

La clínica que motivó la consulta se puede dividir en 4 apartados básicos. 98 pacientes (82%) refirieron haber presentado síntomas cutáneos, seguidos de 16 pacientes con anafilaxia, 4 con síntomas respiratorios y 2 con gastrointestinales.

- De todos los pacientes que presentaron síntomas cutáneos (dentro de un episodio de anafilaxia o no), el grupo mayoritario corresponde con la presencia de exantema aislado (51 casos), seguido de angioedema palpebral, de labios o de cara en 35 pacientes. Tuvieron urticaria 25 pacientes.
El angioedema fue selectivo de párpados en 12 pacientes y de labios en 15.
Otras manifestaciones cutáneas referidas fueron 12 casos de prurito y 7 pacientes con edema en diferentes localizaciones.
- En cuanto a los niños con clínica respiratoria aislada, todos tuvieron una crisis de asma o disnea con necesidad de rescate con salbutamol.
- De los niños con síntomas gastrointestinales, la mayoría refirieron haber tenido vómitos tras la toma del fármaco.

DIAGNÓSTICO ALERGOLÓGICO:

Para realizar el diagnóstico definitivo alergológico se emplearon tanto pruebas cutáneas como de provocación oral con el fármaco/s implicados.

TIPO	PRUEBAS CUTÁNEAS			PROVOCACIÓN ORAL		
	FÁRMACO	TOTAL	POSITIVOS	FÁRMACO	TOTAL	POSITIVOS
Prick test	Ibuprofeno	38	0	Ibuprofeno	79	9
	AAS	2	0	AAS	22	8
	Metamizol	7	0	Metamizol	15	1
	Paracetamol	11	0	Paracetamol	27	2
Intradérmica	Ibuprofeno	5	0	Etoricoxib	11	0
	Paracetamol	6	1	Meloxicam	9	0
	metamizol	3	1	Dexketoprofeno	1	1

Tabla 6. Pruebas alergológicas realizadas.

- Se realizaron un total de 72 pruebas cutáneas (58 intraepidérmicas y 14 intradérmicas). Los resultados en todas ellas fueron negativos exceptuando en 1 positivo intradérmico de paracetamol y otro positivo intradérmico de metamizol.

- El número total de pruebas de provocación oral asciende a 164. El principal fármaco estudiado ha sido el ibuprofeno con 79 provocaciones, seguido del paracetamol con 27 y la aspirina en 22. En 107 pacientes el fármaco utilizado en la provocación oral fue el implicado en la reacción.
 - o El número total de pruebas de provocación positivas es de 21, con 9 positivos para ibuprofeno, 8 para AAS, 2 de paracetamol, 1 metamizol y 1 dexketoprofeno.
 - o De los 9 positivos para ibuprofeno con la provocación oral, 4 de ellos se clasificaron finalmente como intolerancia a AINE por tener reacción positiva con la administración de Aspirina.

Al concluir el estudio alergológico, se obtuvieron 95 pacientes con resultado negativo en las pruebas y 25 pacientes con un resultado positivo.

CASOS POSITIVOS.

De los 25 casos confirmados, el 64% fueron del sexo masculino. Las edades se encuentran comprendidas entre los 5 y los 14 años, con una mediana de 10 años.

ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES DE ATOPIA

Los antecedentes familiares de alergia en los casos positivos se encuentran en torno al 36%, mientras que la atopia personal asciende hasta un 64%.

ANTECEDENTES FAMILIARES DE ALERGIA A MEDICAMENTOS

Ninguno de los familiares de los pacientes confirmados como positivos presentaba alergia a AINE.

CARACTERÍSTICAS EPISODIO CLÍNICO:

El principal fármaco implicado en la reacción fue el ibuprofeno con 22 casos, seguido del metamizol con 5 y del paracetamol con 3.

El tiempo medio desde la toma del fármaco hasta el inicio de los síntomas fue de 46 minutos, con un valor de 2 horas para el caso más tardío. En los casos en los que conocemos el tiempo

de aparición de los síntomas tras la PEC, encontramos 8 pacientes con reacción inmediata (<1 hora) y 7 pacientes con reacción tardía (a las 2h, 3h, 5h, dos pacientes con 10h, 12h y 24h).

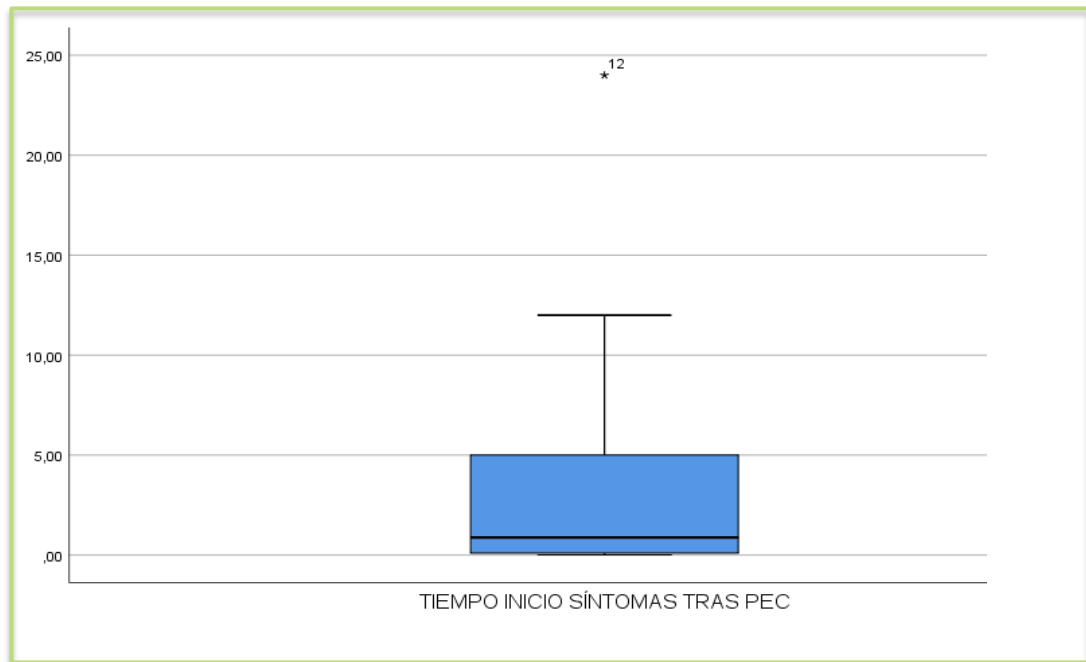


Figura 4. Gráfico de caja y bigotes tiempo de inicio de síntomas tras PEC.

6 de los pacientes refirieron haber presentado un único episodio clínico de sospecha, mientras que 18 habían tenido al menos dos episodios leves o uno grave. En un paciente este dato es desconocido.

La presencia de infección vírica evidente y simultánea a la reacción sospechosa sucedió en 6 de los pacientes.

La clínica presentada por nuestros pacientes se resume en 12 casos con sintomatología cutánea, 12 pacientes con reacción anafiláctica y 1 paciente con síntomas respiratorios. De los anafilácticos, en todos ellos se encontró la presencia de síntomas cutáneos. Por lo tanto, la clínica hallada en un mayor número de casos es la cutánea en 24 pacientes (96%), si bien la mitad de ellos se encuentran en el contexto de una anafilaxia.

DIAGNÓSTICO ALERGOLÓGICO:

- Las pruebas cutáneas se realizaron en 8 pacientes, de los cuales solo dos fueron positivos, uno para la intradermorreacción con paracetamol y otro con la de metamizol. El resto de pruebas cutáneas fueron negativas, a pesar de que finalmente con la provocación oral el resultado fue positivo.

- En 12 pacientes la provocación oral se llevó a cabo directamente con el agente implicado. De los otros 13, 5 estaban clasificados como anafilaxia, 6 habían tenido más de dos episodios con el mismo fármaco y en los dos casos restantes uno había tenido angioedema labial y prurito en la boca y el otro solamente un exantema con paracetamol.
- Se realizaron pruebas con fármacos alternativos en 18 pacientes. (paracetamol en 13 pacientes, etoricoxib en 11, el meloxicam en 9). Se probó la aspirina a dosis antiagregantes en 6 ocasiones y el metamizol en 2 pacientes.

La clínica que presentaron los pacientes positivos tras la PEC se refleja en la siguiente gráfica:

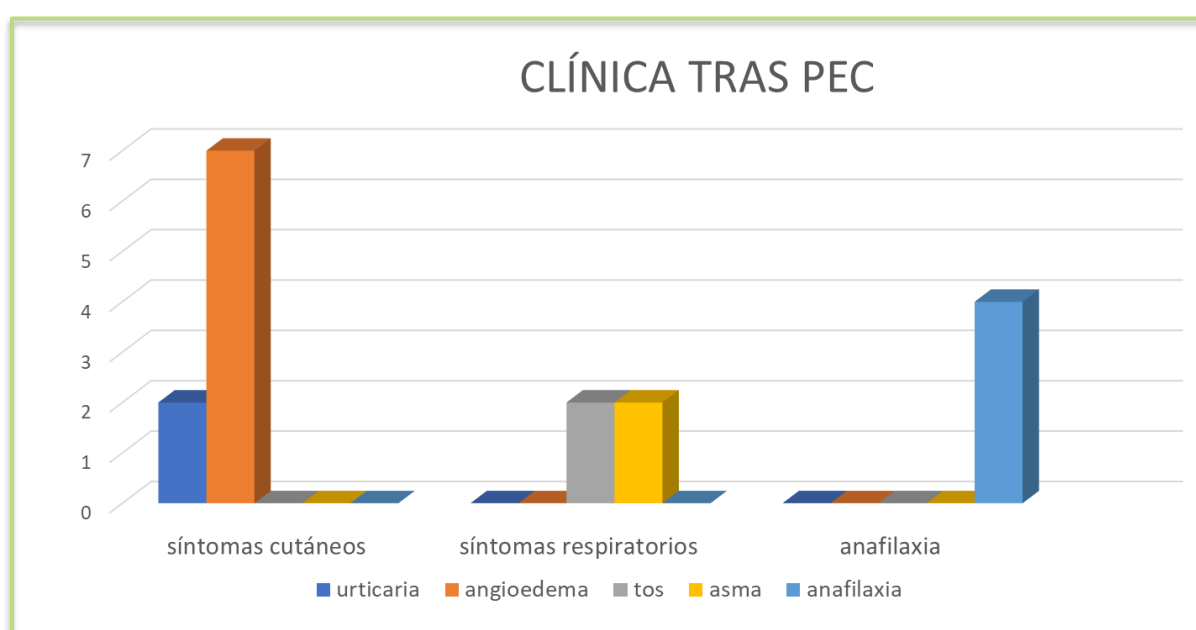


Figura 5. Clínica presentada tras PEC con el fármaco sospechoso.

- De la clínica que presentaron, el angioedema facial o edema de párpados o labios está presente en 7 pacientes, siendo el síntoma principal. Como se puede ver la mayor parte de los síntomas fueron cutáneos, pero también se dieron casos con sintomatología respiratoria y de reacción anafiláctica.
- En los 8 pacientes en los que no hay clínica esto es debido a que no se les dio en ningún momento el fármaco implicado en la reacción, bien sea porque la clínica fue una reacción anafiláctica o por la presencia de pruebas cutáneas positivas

Resumen de los pacientes positivos (*Ver Anexo III*)

Seguindo la clasificación de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica²⁰ podemos clasificar a los pacientes positivos de nuestra muestra según los siguientes perfiles clínicos:

- 13 pacientes con intolerancia a los AINE (urticaria/angioedema/anafilaxia inducido por AINE: UAAIA)
- 12 pacientes con alergia selectiva a un AINE:
 - o Inmediata (urticaria/angioedema/anafilaxia selectiva por un único AINE: UAAISA): 5 con ibuprofeno, 3 con paracetamol y 1 para metamizol.
 - o Tardía (reacción de hipersensibilidad no inmediata producida por AINE: RHNIA): 3 pacientes para ibuprofeno.

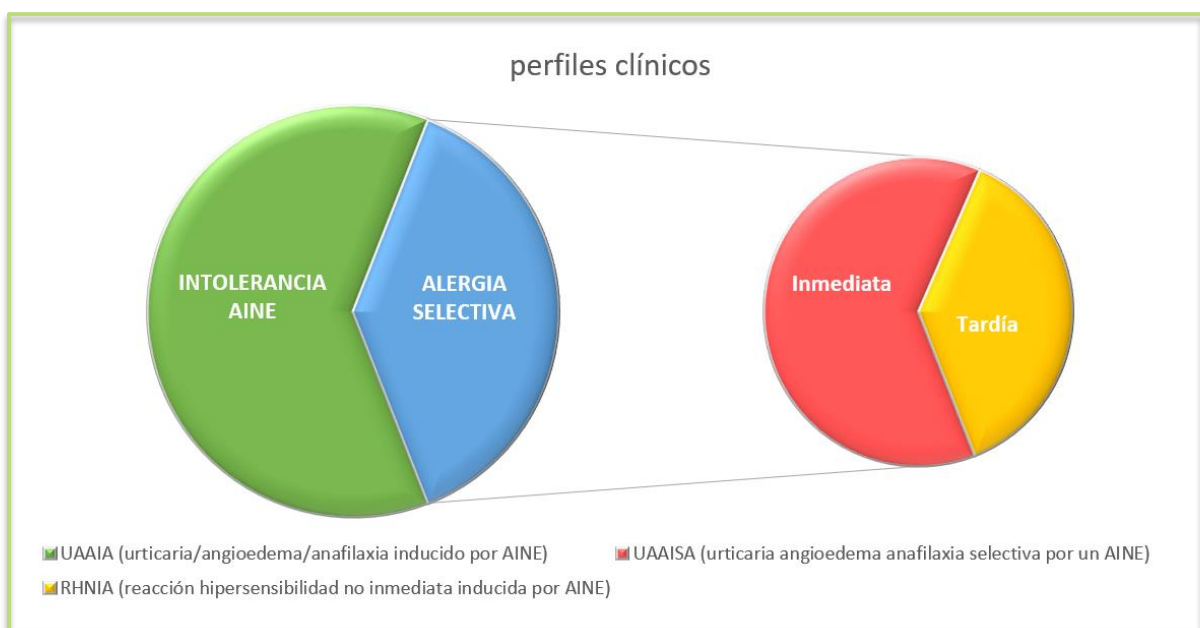


Figura 6. Perfiles clínicos niños positivos de nuestra muestra según EAACI.

ESTUDIO ANALÍTICO:

En la muestra analizada no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el género y el diagnóstico de alergia a AINE. Por el contrario, la edad sí parece influir en la presencia de alergia ($p=0.007$) no observándose ningún caso de los pacientes descritos con una edad inferior a 5 años. Tanto los antecedentes familiares como los personales de atopia no parecen tener asociación con la alergia a los AINE.

Se puede observar que existe una asociación entre el número de episodios sucedidos con el fármaco y el diagnóstico de alergia a AINE, los niños que tuvieron dos o más episodios con el fármaco o uno grave tienen más posibilidades de presentar alergia ($p=0.000$).

Los pacientes que presentaron clínica de angioedema de párpados, labios o facial, síntomas respiratorios o anafilaxia tras la toma del fármaco:

- Fueron *provocados con un fármaco alternativo* en lugar de con el AINE implicado en la reacción (AE párpados $p<0.001$; AE labios $p=0.001$; AE facial $p=0,003$; síntomas respiratorios $p=0.005$ y anafilaxia $p<0.001$).
- Fueron *alérgicos a AINE* (AE párpados $p<0.001$; AE labios $p=0.014$; AE facial $p<0,001$; síntomas respiratorios $p<0.001$ y anafilaxia $p<0.001$).
- Fueron diagnosticados de *intolerancia a AINE* (AE párpados $p=0.002$; AE labios $p<0.001$; AE facial $p<0,001$; síntomas respiratorios $p<0.001$ y anafilaxia $p=0.002$).

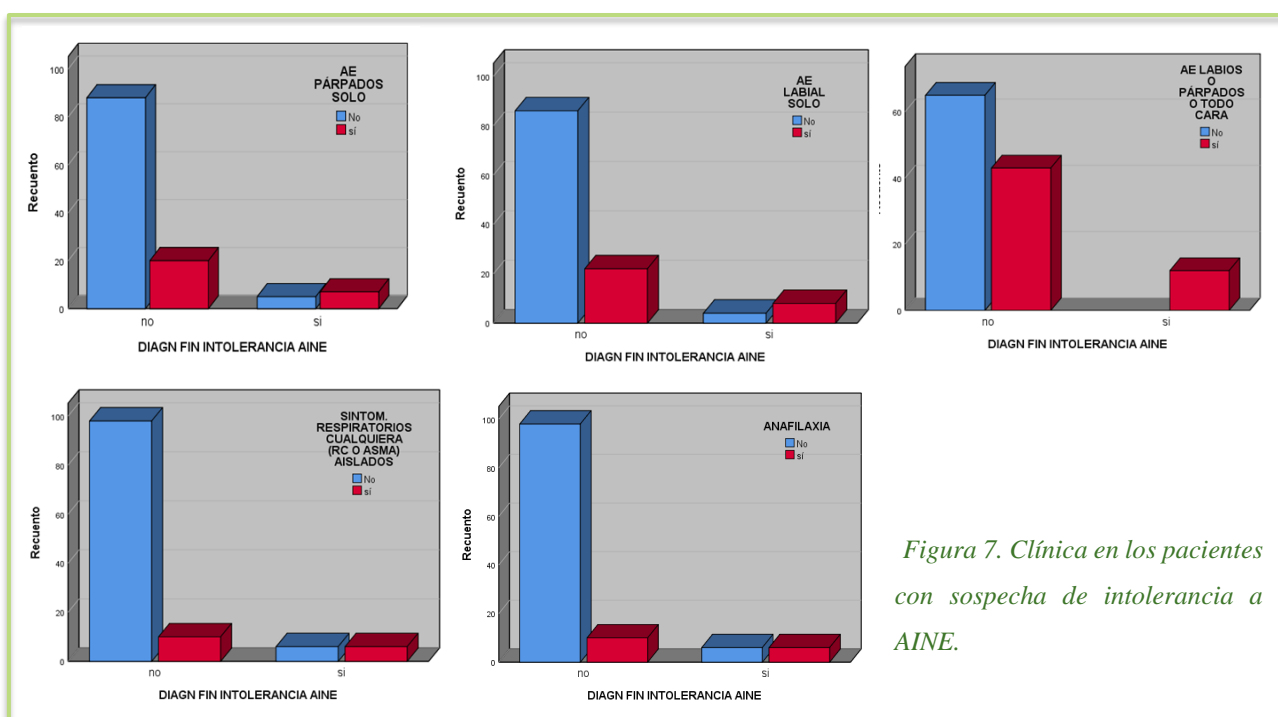


Figura 7. Clínica en los pacientes con sospecha de intolerancia a AINE.

Además de estas asociaciones generales para todos, encontramos algunas específicas como:

- Angioedema exclusivo de párpados y alergia selectiva al ibuprofeno ($p=0.014$)
- Anafilaxia y alergia selectiva al paracetamol ($p=0.006$)
- Anafilaxia y alergia selectiva al metamizol ($p=0.010$)

La clínica de exantema, por el contrario, se relaciona con la provocación con el fármaco implicado ($p=0.027$). En estos casos fue más frecuente la presencia de infección vírica simultánea, aunque sin llegar a alcanzar significación estadística ($p=0.062$). En este grupo se descartó el diagnóstico final de alergia a AINE ($p<0.001$), así como la alergia selectiva ($p=0.019$) o la intolerancia a AINE ($p<0.001$).

Todos los pacientes provocados con etoricoxib y meloxicam como alternativa en caso de intolerancia a AINE los toleraron sin ningún problema.

Cuando comparamos, dentro de la población alérgica los niños con **alergia selectiva frente a los que tienen intolerancia**, observamos que el edema de labios ($p=0,028$) o de toda la cara ($p=0,016$) es más frecuente en los que presentan intolerancia a AINE.

En la siguiente tabla se presentan las variables que presentaron asociación significativa según el diagnóstico final del paciente:

DIAGNÓSTICO FINAL	RESULTADOS SIGNIFICATIVOS
Descartada la alergia a AINE	<ul style="list-style-type: none"> - Presencia de infección vírica concomitante (p=0.041) - Exantema (p<0.001) - Estudio tras episodio único (p<0,001) - no tuvieron angioedema (facial (p<0.001), labial (p=0.014) ni palpebral (p<0.001) - no tuvieron reacciones anafilácticas (p<0.001). - no tuvieron sintomatología respiratoria (p<0.001).
Intolerancia a AINE	<ul style="list-style-type: none"> - Menor infección vírica concomitante (p=0,015) - Estudio tras mayor número de episodios de sospecha (p=0,009) - Clínica cutánea: angioedema palpebral (p=0.002), labial (p<0.001) y facial (p<0.001). - Síntomas respiratorios (p<0.001). - Reacciones anafilácticas (p<0.001).
Alergia selectiva derivados ácido arilpropiónico (ibuprofeno, desketoprofeno)	<ul style="list-style-type: none"> - Estudio tras dos o más episodios con el medicamento implicado (p=0,002). - no presentaron exantema (p=0,019) - sí tuvieron angioedema de párpados (p=0,014).
Alergia selectiva paracetamol	<ul style="list-style-type: none"> - antecedentes de asma alérgica (p<0,001) - anafilaxia (p=0,006). - Síntomas respiratorios (p=0,006) - Pruebas cutáneas intradérmicas (p =0.000).
Alergia selectiva a metamizol	<ul style="list-style-type: none"> - Anafilaxia (p=0,010) - Pruebas cutáneas intradérmicas (p=0.000).

Tabla 7. Asociaciones estadísticamente significativas según grupos diagnósticos.

DISCUSIÓN.

Los antiinflamatorios no esteroideos son uno de los principales fármacos causantes de reacciones de hipersensibilidad a fármacos en la población pediátrica.^{7,8,9,10,12} Debido a esto, conocer la clínica y presentación típica, así como sus principales factores de riesgo asociados, debe ser de primordial importancia, puesto que se tratan de uno de los fármacos más usados en la edad pediátrica.

En nuestro estudio, encontramos una prevalencia de casos confirmados de alergia a AINE en niños que asciende al 20,83%. Si bien es cierto que no existen muchos estudios en niños, todos concuerdan en la variabilidad de porcentaje de casos confirmados, dependiendo tanto de las características de la muestra como de la técnica de diagnóstico. En estudios previos revisados encontramos un rango que oscila desde el 0,6-5,7% en la población general¹¹ al 17- 34% en dos estudios con población exclusivamente pediátrica.^{21,22}

En cuanto al sexo, parece ser que en los niños no hay diferencias de género, lo cual es concordante con nuestro estudio, al contrario que en la edad adulta en los que dominan las mujeres^{9,10}. La edad sí parece ser un factor determinante a la hora del diagnóstico de alergia, siendo mayor cuanto mayor es la edad, coincidiendo con otros artículos.⁹

En diversos estudios revisados, la atopia (rinoconjuntivitis alérgica, asma o la alergia alimentaria entre otros) aparece incluida como factor de riesgo.^{5,9,12} Por ejemplo, Doña et al.¹⁹ clasifican la sensibilización a los ácaros del polvo y al polen de olivo y del césped como factores de riesgo. En el artículo de Muñoz Román et al.¹⁰ especifican aún más esta relación, asociando la presencia de atopia en el paciente con la intolerancia a los AINE, pero no con la alergia selectiva. Al estudiar en nuestra población los antecedentes tanto personales como familiares de atopia no hemos encontrado que su presencia influya.

La clínica más predominante en nuestros casos confirmados es cutánea, siendo el angioedema facial en el 62% de los pacientes el más destacado. Todos los estudios revisados concuerdan en que la presencia de clínica cutánea es la manifestación principal en los pacientes con alergia a AINE^{6,7,13,21}

Es importante diferenciar el exantema causado por el fármaco y los exantemas virales, puesto que en muchos casos se solapa la toma del AINE. En nuestro estudio, encontramos un total de 37 pacientes en los que coincide un exantema sospechoso de reacción adversa por AINE junto

con una evidente infección viral. Tras realizar todas las pruebas necesarias tan solo se diagnosticó finalmente de alergia a 3 de estos pacientes (8,1%), mientras que en los otros 34 fue descartada. Este mismo dato, con una confirmación de menos del 10% de los casos sospechosos, ha sido reportado en otros artículos de estudios en niños por alergia a betalactámicos⁵. Así pues el exantema viral no solamente complica el diagnóstico diferencial con alergia a AINE, sino que lógicamente también lo hace con más fármacos.

La presencia de angioedema facial, de párpados o de labios constituye la reacción clínica cutánea manifestada con mayor frecuencia en estudios de exposición al fármaco,¹⁴ al igual que sucede en nuestra muestra. Mostró asociación estadísticamente significativa con los pacientes diagnosticados de intolerancia a AINE, al igual que se ha descrito en la literatura,^{6,23} mientras que los vómitos y síntomas digestivos tampoco lo han hecho en otros estudios revisados^{8,9,10}

Encontramos que el angioedema palpebral se relacionaba de forma significativa tanto con la alergia selectiva al ibuprofeno como con la intolerancia a AINE cuando se estudian frente al total de la muestra, pero cuando estudiamos a los intolerantes frente a los alérgicos selectivos, la única característica que les diferencia es la presencia de angioedema labial o angioedema de toda la cara, que está más presente en los intolerantes. Esta característica también se ha encontrado con mayor frecuencia asociada al patrón de intolerancia cruzada en la literatura, no así en el selectivo a ibuprofeno.^{6,12}

En nuestros pacientes, la clínica inicial de anafilaxia se asoció con la confirmación diagnóstica de alergia a AINE y diagnóstico final de intolerancia, pero este aspecto clínico no tuvo diferencias cuando se estudia de forma comparativa los intolerantes de los alérgicos selectivos. Generalmente, se asocia la presencia de anafilaxia con la alergia selectiva al ibuprofeno,⁶ probablemente como manifestación de una reacción mediada por IgE, pero nosotros no hemos hallado esta asociación. En cambio, sí la encontramos con la alergia selectiva al paracetamol y al metamizol.

El ibuprofeno ha sido el fármaco más frecuentemente implicado, seguido del paracetamol y el metamizol. La presencia del ibuprofeno como principal fármaco implicado concuerda con estudios previos.^{8,9,10,21}

De los casos finales confirmados con alergia a algún AINE, las reacciones cruzadas (intolerancia a AINE) fueron las más frecuentes (52% de los casos) y, dentro de ellas, las reacciones de tipo UAAIA aparecen en todos nuestros pacientes. Estos mismos datos han sido

obtenidos en estudios previos, en los cuales las reacciones cruzadas llegan hasta el 80% de las diagnosticadas en la infancia^{5,21}, siendo las de tipo UAAIA las más reportadas en todos los rangos de edad.^{8,9,10,19} Dentro de las intolerancias a AINE no hemos encontrado grupos de tipo EREA ni ECEA puesto que ninguno de nuestros pacientes tenía problemas crónicos respiratorios ni cutáneos.

La presencia de casos en los cuales aparecen simultáneamente síntomas cutáneos y respiratorios en pacientes pediátricos sin enfermedad de base (incluidos en nuestro caso como anafilaxias), pone de manifiesto la necesidad de una clasificación específica para los niños con alergia a AINE, puesto que esta categoría no aparece en adultos¹⁰. En la literatura se describe que hasta un 40% de los niños con síntomas mixtos no podrían ser clasificados correctamente.^{15,24} En nuestra muestra, el 15,4% de los niños con patrón UAAIA presentaron este fenotipo mixto tras la PEC.

Según artículos previos, los AINE más frecuentemente implicados en RHNIA, al igual que se ha demostrado en nuestra muestra, son el ibuprofeno y el paracetamol.¹⁹

En cuanto a los métodos diagnósticos, partiendo de la realización de la historia clínica detallada, se realizaron tanto pruebas cutáneas como pruebas de provocación oral. Con el resultado de las pruebas cutáneas tan solo 2 pacientes fueron clasificados como positivos. Es decir, la baja sensibilidad y rentabilidad diagnóstica de las pruebas cutáneas justifica la escasa realización comparada con las pruebas de tolerancia oral, tal y como se ha visto en otros estudios⁶, es por esto que, según algunos autores, su uso no está recomendado actualmente.^{6,11,25} En casos de sospecha a alergia por paracetamol, metamizol y pirazolonas sí hay estudios que defienden su uso.^{6,12,15,18,26} De hecho, los dos casos positivos para la intradermorreacción que encontramos fueron con paracetamol y metamizol y en ellos sí hallamos diferencias estadísticamente significativas.

En el lado opuesto encontramos la realización de las pruebas orales en casi la totalidad de los pacientes de la muestra (97,5%), bien sea con el propio fármaco implicado o con otro alternativo. Esta es la prueba oro para el diagnóstico de alergia a AINE,^{6,12,15,18,25} con un valor predictivo positivo del 100% y negativo del 97,8%.¹¹

Debido a que la intolerancia cruzada depende principalmente de la inhibición de COX1, tiene sentido que los fármacos mejor tolerados sean aquellos que inhiben COX2 selectivamente (como etoricoxib y celecoxib) o que inhiben de forma débil COX1 (paracetamol o, a dosis

altas, meloxicam, nabumetona...)^{14,15,27} A pesar de que estos fármacos estén clasificados como más seguros, se suele recomendar una prueba controlada de exposición al fármaco antes de que el paciente lo tome libremente, asegurándose de llegar a la tolerancia con dosis altas.^{11,27} Se ha visto que hasta un 25% de los pacientes con intolerancia cruzada a AINE pueden reaccionar también con paracetamol y, sobre todo, si este se administra a altas dosis¹⁴. El 100% de nuestros pacientes con intolerancia a AINE toleraron al menos uno de estos tres fármacos, encontrando que tanto el paracetamol como el etoricoxib fueron tolerados en 11 de los 13 pacientes (84,6%) y el meloxicam en 8. En 4 casos, además, se comprobó la buena tolerancia de la aspirina a dosis antiagregantes (AAS100mg), aunque esta prueba suele realizarse generalmente cuando son ya adultos debido a las contraindicaciones de la aspirina en la infancia y a la, generalmente, mayor necesidad de antiagregación.

CONCLUSIONES:

- 1) A partir de la historia clínica y las pruebas de provocación oral, categorizamos a los pacientes positivos de nuestra muestra en 3 grupos: pacientes con intolerancia a los AINE (urticaria/angioedema/anafilaxia inducido por AINE: UAAIA, 52%), pacientes con alergia selectiva inmediata (urticaria/angioedema/anafilaxia selectiva, UAAISA, 36%) y pacientes con reacción selectiva pero no inmediata (RHNIA, 12%)
- 2) El 20,8% de los niños estudiados tuvieron una alergia a AINE confirmada.
- 3) El sexo del paciente, su edad o los antecedentes familiares o personales de atopia no influyeron en el diagnóstico final de alergia a AINE. Por el contrario, un mayor número de episodios sucedidos sí se asoció con dicho diagnóstico.
- 4) El fármaco que más sospecha de reacciones alérgicas presenta es el ibuprofeno, siendo a su vez el fármaco cuya alergia se confirma con más frecuencia.
- 5) El 52% de los casos positivos de alergia a AINE pertenecen al grupo de intolerancia cruzada y, de estos, un 15,4% presentaron fenotipo mixto (síntomas cutáneos más respiratorios).
- 6) Los niños cuyo síntoma de sospecha fue un exantema sin angioedema se descartaron como alérgicos al final del estudio.
- 7) Los síntomas respiratorios, las reacciones anafilácticas y los angioedemas se asociaron con la confirmación de la reacción en las pruebas de provocación.
- 8) El angioedema labial, palpebral o facial se asoció con la presencia de intolerancia cruzada a AINE o alergia selectiva. Solamente el angioedema labial aislado estuvo significativamente más presente en la intolerancia que en la alergia selectiva cuando se comparan estos dos grupos.
- 9) Las pruebas cutáneas no son útiles para el diagnóstico de alergia a AINE, y, exceptuando las intradérmicas para paracetamol y metamizol, todas ellas fueron negativas incluso en los niños en los que posteriormente se comprobó la positividad en las pruebas de exposición oral.
- 10) Paracetamol, meloxicam y etoricoxib en nuestra población han sido fármacos alternativos seguros en los pacientes con intolerancia a AINE.

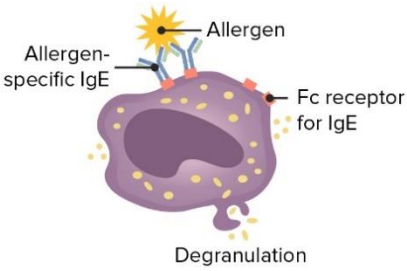
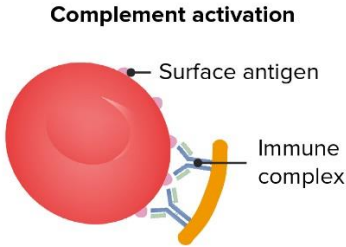
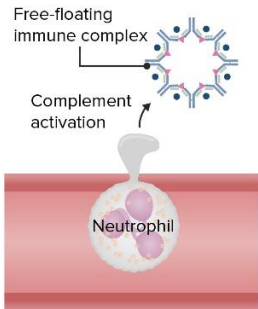
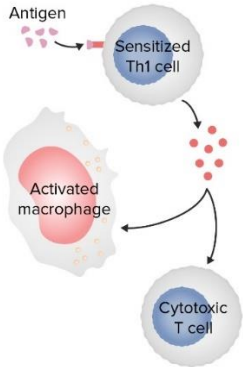
BIBLIOGRAFÍA

1. Manuales MSD. Alergias. 2023. <https://www.msmanuals.com/es-es/hogar/trastornos-inmunol%C3%B3gicos/reacciones-al%C3%A9rgicas-y-otros-trastornos-de-hipersensibilidad/introducci%C3%B3n-a-las-reacciones-al%C3%A9rgicas>
2. ¿Qué es la alergia? [Internet]. Seicap. 2022 [cited 2023 Feb 7]. Available from: <https://seicap.es/alergia/que-es-la-alergia/>
3. Paho.org. [cited 2023 Feb 1]. Available from: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/3_GT_VConferencia_Farmacovigilancia.pdf
4. Worldallergy.org. [cited 2023 Feb 1]. Available from: <https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook2-2013-v8.pdf>
5. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* [Internet]. 2016 [cited 2023 Feb 3];71(2):149–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26416157/>
6. Cravidi C, Caimmi S, De Filippo M, Martelli A, Caffarelli C, Miraglia Del Giudice M, et al. Drug Allergy in children: focus on beta-lactams and NSAIDs. *Acta Biomed* [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 3];91(11-S):e2020008. Available from: <http://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i11-S.10312>
7. Ángel J, Arceo P. Reacciones adversas a medicamentos. Generalidades. Criterios de derivación [Internet]. Aeped.es. [cited 2023 Feb 7]. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20_ra_medicamentos_generalidades.pdf
8. Blanca-Lopez N, Soriano V, Garcia-Martin E, Canto G, Blanca M. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy* [Internet]. 2019 [citado el 8 de febrero de 2023];12:217–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496752/>
9. Blanca-López N, Cornejo-García JA, Plaza-Serón MC, Doña I, Torres-Jaén MJ, Canto G, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children and adolescents: Cross-intolerance reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Feb 7];25(4):259–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26310040/>
10. Román CM, Indurain BV. Reacciones adversas a medicamentos: alergia a antibióticos, AINE, otros. Criterios de sospecha y actitud a seguir por el pediatra [Internet]. Aeped.es. [cited 2023 Feb 2]. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_ra_medicamentos_criterios-correg_21012020.pdf
11. Ziesenitz VC, Welzel T, van Dyk M, Saur P, Gorenflo M, van den Anker JN. Efficacy and safety of NSAIDs in infants: A comprehensive review of the literature of the past 20 years. *Paediatr Drugs* [Internet]. 2022 [citado el 8 de febrero de 2023];24(6):603–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40272-022-00514-1>
12. Cavkaytar O, du Toit G, Caimmi D. Characteristics of NSAID-induced hypersensitivity reactions in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2019 [citado el 8 de febrero de 2023];30(1):25–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30194799/>

13. Abrams EM, Khan DA. Diagnosing and managing drug allergy. *CMAJ* [Internet]. 2018 [cited 2023 Feb 7];190(17):E532–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.171315>
14. 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 8 de febrero de 2023];84(3):148–53. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-reacciones-hipersensibilidad-antiinflamatorios-no-esteroideos-articulo-S1695403315002222>
15. Cavkaytar O, Arga M. NSAID hypersensitivity in the pediatric population: Classification and diagnostic strategies. *J Asthma Allergy* [Internet]. 2022 [citado el 13 de febrero de 2023];15:1383–99. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36199560/>
16. Atanaskovic-Markovic M, Gomes E, Cernadas JR, du Toit G, Kidon M, Kuyucu S, et al. Diagnosis and management of drug-induced anaphylaxis in children: An EAACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2019;30(3):269–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13034>
17. Kidon M, Blanca-López N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, et al. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(5):469–80.
18. Memoria presentada por Dña. María Luisa Rivera Reigada para optar al Título de Doctor. Estudio farmacogenético de reacciones de hipersensibilidad a antibióticos beta-lactámicos y a antiinflamatorios no esteroideos [Internet]. *Usal.es*. [cited 2023 Feb 7]. Available from: https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/128266/DCBD_RiveraReigadaML_Estudiofarmacogenetico.pdf?sequence=1
19. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* [Internet]. 2020 [citado el 8 de febrero de 2023];75(3):561–75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31469167/>
20. European Academy of Allergy and Clinical Immunology [Internet]. [cited 2023 May 05]. Available from: <https://www.eaaci.org/>
21. Mejía DB, Chen MX, Fernández PO, Fernández IO, Olmeda GR, Aguado RM, et al. Estudio ALMEDIN: ALergias a MEDicamentos en la INfancia [Internet]. *Sesionesinterhospitalarias-smclm.com*. [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://www.sesionesinterhospitalarias-smclm.com/clausura/alergiamedicamentosinfancia.pdf>
22. Sipahi Cimen S, Yucel E, Suleyman A, Hizli Demirkale Z, Ozceker D, Sayili U, et al. Hypersensitivity to ibuprofen: Real-life experience in children with history of suspected immediate reactions. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2023 [citado el 19 de abril de 2023];184(1):33–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36282068>
23. Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sackesen C, Sekerel BE, et al. Different phenotypes of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2015 [cited 2023 Apr 22];167(3):211–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26315297/>

24. Doña I, Barrionuevo E, Salas M, Laguna JJ, Agúndez J, García-Martín E, et al. NSAIDs-hypersensitivity often induces a blended reaction pattern involving multiple organs. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):16710. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-34668-1>
25. Hermans MAW, Otten R, Karim AF, van Maaren MS. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: not always an allergy! *Neth J Med* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 24];76(2):52–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29515006/>
26. de las enfermedades alérgicas. Manuel Alcántara Villar A en el D y. T. Manuel Alcántara Villar (Coordinador) [Internet]. Unia.es. [citado el 2 de mayo de 2023]. Disponible en: https://dspace.unia.es/bitstream/handle/10334/6544/03_Florido.pdf?sequence=1&isAllowed=y
27. Wöhrl S. NSAID hypersensitivity – recommendations for diagnostic work up and patient management. *Allergo J Int* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 25];27(4):114–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29974031/>

ANEXO I: clínica y mecanismo inmunológico según la clasificación de Gell y Coombs

				CLÍNICA	
INMEDIATA	MEDIADAS POR ANTICUERPOS	REACCIÓN I	IgE (mastocitos/basófilos)	 <p>Allogene-specific IgE Allergen Fc receptor for IgE Degranulation</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Angioedema - Urticaria - Anafilaxia - Broncoespasmo
		REACCIÓN II	Anticuerpos IgG o IgM	 <p>Complement activation Surface antigen Immune complex</p>	<p>Citopenias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anemia hemolítica - Trombocitopenia - Neutropenia o agranulocitosis
TARDÍA	MEDIADAS POR CÉLULAS T	REACCIÓN III	Inmunocomplejos	 <p>Free-floating immune complex Complement activation Neutrophil</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vasculitis - Enfermedad suero-like
		REACCIÓN IV	Linfocitos T	 <p>Antigen Sensitized Th1 cell Activated macrophage Cytotoxic T cell</p>	<p>TIPO IV a</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dermatitis alérgica de contacto - Exantema máculo papular <p>TIPO IV b</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exantema máculo papular - Sdme hipersensibilidad inducido por fármacos <p>TIPO IV c</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sdme Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica <p>TIPO IV d</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pustulosis exantemática aguda generalizada

Variables a estudio.	
Demográficas	Sexo y edad
Atopia	<ul style="list-style-type: none"> - Familiar: alergia respiratoria, medicamentosa o a AINE. - Personal: dermatitis atópica, asma alérgica, rinoconjuntivitis alérgica y alergia alimentaria.
Episodio estudiado	fármaco implicado, tiempo de latencia desde la administración del fármaco hasta el desarrollo de los síntomas, número de episodios sucedidos con el fármaco en cuestión, presencia de infección vírica concomitante.
Según la clínica por aparatos	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Síntomas cutáneos</i>: exantema, edema palpebral, edema labial, angioedema facial, y otros (prurito en cualquier localización, edema de extremidades, edema de lengua, habones) - <i>Síntomas respiratorios</i>: crisis de asma, epífora, tos, rinoconjuntivitis, disnea. - <i>Síntomas digestivos</i>: vómitos, diarrea, dolor abdominal. - <i>Anafilaxia</i>: consideradas como tal aquellas en las que hay afectación en dos o más aparatos o sistemas (cutáneas + digestivas, cutáneas + respiratorias...).
Alergológicas	<ul style="list-style-type: none"> - Pruebas cutáneas: siguiendo las recomendaciones de la Academia Europea de Alergología e Inmunología (EAACI).²⁰ - Pruebas de tolerancia oral con el fármaco implicado y/o alternativo. - Clínica desarrollada en caso de PEC positiva.

ANEXO III: resumen de los casos positivos de nuestro estudio.

PCTE	AINE	CUTÁNEAS	PEC	LATENCIA	SÍNTOMAS	DCO	FCOS TOLERADOS	CLASIFICACIÓN
1	IBU	PARA (-) AAS (-) IBU (-)	PARA (-) AAS (+) IBU (+)	3h 2h	Angioedema palpebral Angioedema labial	Intolerancia AINE	PARACETAMOL ETORICOXIB	UAAIA
2	IBU		ARC (-)			Intolerancia AINE	PARACETAMOL ETORICOXIB	UAAIA
3	IBU		IBU (+) MET (-)		Urticaria	Alergia IBU	PARACETAMOL METAMIZOL	UAAISA
4	IBU		IBU (+) AAS (+)	12h fin provocación	Angioedema palpebral Tos	Intolerancia AINE	PARACETAMOL ETORICOXIB	UAAIA
5	IBU, DEXK, MET, AAS		MEL (-) AAS 100 (-)			Intolerancia AINE	PARACETAMOL ETORICOXIB MELOXICAM ADIRO 100	UAAIA
6	IBU, PARA		IBU (-) PARA (+)	Fin provocación	Urticaria	Alergia PARA	IBUPROFENO	UAAISA
7	IBU		AAS(+) ETO (-)	40 min	Angioedema palpebral y labial + prurito	Intolerancia AINE	PARACETAMOL ETORICOXIB	UAAIA
8	IBU		AAS (-) MET (-) MEL (-) ETO (-)			Intolerancia AINE	PARACETAMOL ETORICOXIB MELOXICAM AAS 100	UAAIA
9	IBU		IBU (+) AAS (+) MEL (-) ETO (-)	45 min	anafilaxia asma	Intolerancia AINE	PARACETAMOL MELOXICAM ETORICOXIB	UAAIA
10	IBU		AAS (+) ETO (-) MEL (-)		Angioedema palpebral	Intolerancia AINE	PARACETAMOL ETORICOXIB MELOXICAM	UAAIA
11	MET	MET (+)				Alergia MET	PARACETAMOL IBUPROFENO	UAAISA
12	IBU	IBU (-)	IBU (+) AAS (-)	24h	Angioedema facial	Alergia IBU	PARACETAMOL METAMIZOL	RHNTA

13	IBU		IBU (+) MEL (-) ETO (-)	Fin provocación	Asma	Alergia IBU	PARACETAMOL ETORICOXIB MELOXICAM	UAAISA
14	IBU MET	MET (-)	PARA (-)			Intolerancia AINE	PARACETAMOL ETORICOXIB MELOXICAM	UAAIA
15	IBU		AAS (+) ETO (-) MEL (-) PARA (+)	2h	Rinitis	Intolerancia AINE	ETORICOXIB MELOXICAM	UAAIA
16	IBU		MET (+) AAS (-) ETO (-) MEL (-)	2h	Anafilaxia (angioedema palpebral, tos y prurito)	Intolerancia AINE	AAS 100mg ETORICOXIB MELOXICAM	UAAIA
17	PARA	PARA (+ intradérmica; - intraepidérmica)				Alergia PARA	IBUPROFENO RESTO AINE	UAAISA
18	IBU		PARA (-) AAS (-)			Alergia IBU		UAAISA
19	IBU	IBU (-)	IBU (+)	10 min	Tos	Alergia IBU	PARACETAMOL METAMIZOL	UAAISA
20	MET IBU		MEL(-) AAS (+) AAS 180mg (-)	1h	Angioedema palpebral	Intolerancia AINE	PARACETAMOL ADIRO 100 MELOXICAM	UAAIA
21	IBU	IBU (-)	AAS(+)			Intolerancia AINE	PARACETAMOL	UAAIA
22	IBU		IBU (+) AAS (-)	10 h	Anafilaxia (Angioedema palpebral, tos, prurito)	Alergia IBU	PARACETAMOL	RHNIA
23	PARA		PARA (+)	5h	Angioedema palpebral y labial	Alergia PARA	IBUPROFENO	UAAISA
24	IBU		MET(-) PARA (pdte)			Angioedema IBU	METAMIZOL	UAAISA
25	IBU		IBU (+) AAS (-)	10h	Anafilaxia (Angioedema palpebral y tos)	Alergia IBU		RHNIA

Siglas: IBU (ibuprofeno), PARA (paracetamol), AAS (aspirina), MEL (meloxicam), ETO (etoricoxib), ARC (arcoxia), DEXK (dexketoprofeno), MET (metamizol), pdte (pendiente).



Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación con
Medicamentos
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 55 515



E-mail: comite.etico.husa@saludcastillayleon.es



DICTAMEN DEL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Doña CONCEPCIÓN TURRIÓN GÓMEZ, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud de Salamanca,

CERTIFICA

Que este Comité, en su reunión del 27/03/2023 CEIm Ref. 2023/03 ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado

Perfiles clínicos en reacciones de hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos en niños

Código CEIm: PI 2023 03 1243 - TFG

del que es Investigador Principal Dña Sandra Vicente López
del Servicio de Pediatría

valorado de acuerdo con la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para investigaciones médicas con seres humanos, así como el resto de principios éticos y normativa legal aplicable en función de las características del estudio,
y resueltas las aclaraciones

Considera que dicho estudio cumple los requisitos necesarios y es viable para su realización en este centro, por lo que **INFORMA FAVORABLEMENTE** para la realización de dicho estudio

Y para que conste, lo firma en Salamanca con fecha 03 de abril de 2023

TURRIÓN GÓMEZ MARIA
DE LA CONCEPCIÓN -
07986126C

Firmado digitalmente por
TURRIÓN GÓMEZ MARIA
DE LA CONCEPCIÓN -
07986126C

LA SECRETARIA

Fdo.: Dña. Concepción Turrión Gómez

Composición del CEIm del Área de Salud de Salamanca

Presidente: D. Luis Muñoz Bellvis (Jefe de Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo)

Vicepresidente: D. Enrique Nieto Manibardo (Delegado de protección de datos del CAUSA)

Secretaria: Dña. Concepción Turrión Gómez (Farmacéutica y Bioquímica - Representante Comité Científico - IBSAL).

Vocales: D. Ricardo Tostado Menéndez (Farmacólogo Clínico); Dña. Silvia Jiménez Cabrera (Farmacia Hospitalaria); Dña. Ascensión Hernández Encinas (Profesora Titular Matemática aplicada, Universidad de Salamanca. Presidenta ASCOL, representante de los pacientes); Dña. M^a Teresa Arias Martín (Enfermera de Salud Mental. Miembro del Comité de Bioética Asistencial); Dña. M^a del Carmen Arias de la Fuente (Técnico Gestor de Ensayos Clínicos); Dña. Berta Bote Bonaechea (Especialista en Psiquiatría); Dña. Ángela Rodríguez Rodríguez (Responsable Unidad de Enfermera. S. de Hematología); D. Guzmán Franch Arcas (Especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo); D. Antonio Márquez Vera (Fisioterapeuta); Dña. Ana Martín García (Especialista en Cardiología); Dña. Teresa Martín Gómez (Especialista en Oncología); Dña. Concepción Rodríguez Barrueco (Farmacéutica de Atención Primaria); D. Manuel Ángel Gómez Marcos (Médico de Atención Primaria. Responsable de la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca), Dña. Belén Vidriales Vicente (Jefa de Sección. Hematología)