

En este estudio, se tuvo como objetivo evaluar la prevalencia de síntomas respiratorios después de la ingesta de AINE, así como analizar condiciones y factores de riesgo asociados en muestras seleccionadas al azar de una población general de 15 países europeos.

Métodos

Diseño del estudio y entorno

La encuesta GA²LEN se llevó a cabo en un estudio transversal en 22 centros de Europa en 2008-2009 como se describió de forma previa. En 19 centros, 5000 adultos de 15-74 años de edad se seleccionaron con muestras al azar de la población general, mientras que en tres centros (Atenas, Grecia; Múnich, Alemania; Oslo, Noruega), se tomaron muestras de una población más joven (de 13 a 25 años). En todos, excepto en cuatro centros, las muestras se seleccionaron al azar de los registros de habitantes en cierta zona administrativa. En dos centros (Skopje, Palermo), los participantes del estudio se eligieron al azar de los registros médicos de familia, en dos (Oslo, Atenas), de la base de datos pediátrica, y en otro centro (Múnich) la población era de estudios anteriores, SOLAR. El marco de muestreo y las tasas de respuesta en cada centro se proporcionan en la información de apoyo (Tabla S1). Un cuestionario que incluía preguntas sobre la edad, el sexo, la presencia de síntomas de asma, rinitis alérgica, RSC y el tabaquismo, se escribió en inglés y luego se tradujo a las lenguas locales. La traducción del cuestionario incorporó tres etapas: traducción directa (de inglés a los idiomas locales), traducción reversa (comparación y cualquier edición necesaria) y prueba opcional de la población local (que incluye sujetos con asma y/o alergias, y/o sinusitis, y/o rinitis). El cuestionario se envió a los participantes por correo y se hicieron al menos tres intentos de obtener una respuesta. Las tasas de respuesta variaron de 25% en Cracovia a 80% en Skopje. El estudio se aprobó por los comités de ética locales pertinentes en todos los centros participantes.

Definición de los resultados

Las reacciones de hipersensibilidad respiratoria inducida por AINE (RHRIA) se definieron como una respuesta positiva a la pregunta "¿Alguna vez tuvo dificultad para respirar a menos de 3 horas de tomar un analgésico?". El asma se definió como una historia de alguna vez tener asma y reportar al menos uno de los siguientes síntomas en los últimos 12 meses: sibilancias o pillidos en el pecho, despertares con opresión torácica, disnea al despertar y un ataque de tos al despertar. La rinosinusitis crónica (RSC) se definió de acuerdo a los criterios de la EPOS, es decir, la presencia de al menos dos de los siguientes síntomas durante al menos 12 semanas en el año pasado: obstrucción nasal, secreción nasal, dolor y/o presión facial, y reducción en el sentido del olfato donde al menos uno de los síntomas debe ser obstrucción o secreción nasal. La rinitis alérgica se definió según una respuesta positiva a la pregunta "¿Tiene alguna alergia nasal o fiebre del heno?".

Análisis estadístico

Los pesos de muestreo de probabilidad se utilizaron para estandarizar la prevalencia por género y grupo de edad de 5 años (a partir de 15 a 19) para una población estándar europea. Las asociaciones de un rango de factores potenciales de riesgo con reacción de hipersensibilidad respiratoria inducida por AINE (NIRHR) se evaluaron por regresión logística. En primer lugar, se utilizó la regresión logística para evaluar la relación entre las variables dependientes y cada una de las variables independientes que se presentan en la Tabla 2. Un procedimiento de pasos hacia adelante se utilizó a continuación para seleccionar las variables. Los predictores con niveles de p de al menos 0.1 estimados en modelos univariantes se incluyeron en los análisis de regresión multivariante. Las covariables definidas en el modelo multivariado fueron la prueba de multicolinealidad. El factor de inflación de la varianza (FIV), definido como $FIV = 1 / (1 - R^2_i)$ en una regresión auxiliar, se utilizó como diagnóstico de regresión para la multicolinealidad; $FIV > 10$ se definió de manera arbitraria como evidencia de multicolinealidad. Por último, las covariables se definieron en el modelo multivariado donde se verificó el potencial de confusión por centros. Los efectos generales (OR) se ponderaron para el tamaño de la muestra por el centro mediante un metaanálisis y las estimaciones de heterogeneidad (pruebas de chi cuadrada Wald y la I-cuadrada). La influencia potencial de la falta de respuesta en las estimaciones de prevalencia se evaluó como se describió de forma previa. La prueba de Chi-cuadrada se utilizó para determinar si había diferencia significativa entre la prevalencia de los pacientes con síntomas asmáticos, nasales, y fumadores; en pacientes con y sin RHRIA. Para la evaluación de la correlación, se utilizó el test de Spearman. Para comparar al grupo de RHRIA y los controles que no informaron RHRIA, se aplicó la prueba T de Student. Todos los análisis estadísticos se realizaron con Statsoft Statistica para Windows, versión 8.0 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, EE.UU.). La hipótesis nula se rechazó si la $p < 0.05$.

Resultados

La prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad inducidas por AINE

Este estudio incluyó datos de 22 centros en 13 países con un número total de 62,737 participantes que completaron los cuestionarios. Las características generales de las poblaciones estudiadas se presentan en la Tabla 1, que muestra la prevalencia de reacción de hipersensibilidad respiratoria inducida por AINE (RHRIA); asma, alergias nasales y RSC.

La prevalencia media global de disnea reportada después de la ingesta de AINE fue de 1.94% en las poblaciones de adultos muestreados (Fig. 1). La prevalencia varió de manera considerable entre los centros y fue más alta en los tres centros de Polonia: Katowice (4.9%), Cracovia (4.8%), y Lodz (4.4%) y la más baja en Skopje (0.9%), Amsterdam (1.1%), y Umea (1.2%). La prevalencia de RHRIA se estudió en tres centros que incluyeron adolescentes y adultos jóvenes. Aunque la prevalencia de RHRIA en Oslo y Múnich (LMU) fue más baja entre la población más joven que entre los adultos (0.5% y 0.7%), la prevalencia de RHRIA entre los niños en la capital

griega Atenas fue 4.9%, idéntica con la más alta observada entre los adultos en Katowice. Los participantes que informaron RHRIA eran mayores (media de 45.8 años vs 42.9; $p < 0.001$) y en su mayoría mujeres (67.1% vs 54.1%; $p < 0.001$), vs aquellos que no informaron RHRIA. La prevalencia de RHRIA fue mayor en el grupo de edad de 45- 65 años (2.3%), aunque este grupo de edad no tenía la mayor prevalencia de asma o RSC. Este grupo de edad tenía la más alta prevalencia de tabaquismo alguna vez (55%). Se observó una prevalencia intermedia de RHRIA entre los mayores de 65 años (1.9%) y la más baja entre los participantes más jóvenes (1.6%) ($p < 0.001$). La prevalencia de los síntomas respiratorios después de la ingestión de AINE en las mujeres fue de casi el doble que en los hombres (2.4% vs 1.3%; $p < 0.001$) (Tabla 1).

Asociación de las reacciones de hipersensibilidad respiratoria inducidas por AINE con el tabaquismo

La prevalencia de RHRIA fue mayor entre fumadores en alguna ocasión en comparación con los que nunca fumaron (2.4 frente al 1.5%; $p < 0.001$). Los participantes que reportaron RHRIA tenían más probabilidades de ser fumadores actuales (28.4% vs 19.5%, $p = 0.005$) y fumadores de toda la vida (54.1% vs 43.3%, $p < 0.001$). Entre los fumadores, la edad de comienzo del tabaquismo fue ligeramente mayor en el grupo de RHRIA (17 vs 16; $p = 0.003$). La mediana de los años de tabaquismo fue significativamente mayor en el grupo de RHRIA (13.9 vs 11.0; $p < 0.001$).

Asociación de reacciones de hipersensibilidad respiratoria inducidas por AINE con trastornos crónicos de las vías respiratorias

Asma

La prevalencia de asma en el grupo RHRIA fue cuatro veces mayor en comparación con los participantes que no informan RHRIA (29.9% frente al 7.1%; $p < 0.001$). Tres veces más sujetos en el grupo de RHRIA informaron que alguna vez tuvieron asma (34.2% vs 10.7%; $p < 0.001$), y cinco veces más sujetos alguna vez se hospitalizaron por asma. La gravedad y el control del asma fueron diferentes en los participantes con y sin RHRIA. Los participantes con RHRIA se hospitalizaron con más frecuencia por asma (11.8% frente al 2.4%; $p < 0.001$), tenían síntomas actuales de asma (en los últimos 12 meses) con más frecuencia (22% vs 3.4%; $p < 0.001$), y más a menudo tomaban medicamentos para el asma (26.1 frente a 5.6%; $p < 0.001$). En este grupo, el asma de inicio tardío prevaleció: la media de aparición de los síntomas asmáticos fue de 20 años en los sujetos con informaron reacción a los AINE en comparación con sujetos de 13 años con tolerancia a AINE; $p < 0.001$).

Síntomas nasales

En general, los participantes en el estudio con RHRIA tuvieron con más frecuencia síntomas nasales que sugerían patologías nasales crónicas más frecuentes. Se reportaron problemas con cualquier alergia nasal en más de la mitad de los sujetos con RHRIA, pero sólo por un tercio de los que reportaron no tener RHRIA (52.7% vs 29.3% $p < 0.001$), y síntomas nasales alérgicos que ocurren durante los últimos 12 meses también fueron más frecuentes (49.9% vs. 25.5%) en el grupo con intolerancia a AINE. Hubo tres veces más participantes del grupo con RHRIA que cumplieron los criterios de rinosinusitis crónica (32.7% frente a 10%; $p < 0.001$). El sentido del olfato, que también se incluyó en la definición de RSC, se redujo en 22.8% en los sujetos con RHRIA en comparación con el 7.2% de los que no reportaron RHRIA ($p < 0.001$).

Coexistencia de NIRHR, asma y rinosinusitis crónica

Aunque un tercio de los pacientes con RHRIA tenía asma o rinosinusitis crónica, sólo 15% de ellos presentó la típica "tríada de aspirina", es decir, la coexistencia de hipersensibilidad a AINES, asma y rinosinusitis crónica. La mitad de los sujetos con RHRIA (52%) no tenían ni asma ni rinosinusitis crónica.

En los centros de reclutamiento de adultos, la prevalencia de RHRIA correlacionó con la prevalencia de la rinosinusitis crónica ($R = 0.56$; $p < 0.05$) y con la prevalencia de cualquier alergia nasal ($R = 0.59$; $p < 0.01$), pero no se correlacionó con la prevalencia del asma ($R = 0.15$; $p = 0.53$) o la prevalencia de tabaquismo durante toda la vida ($R = 0.39$, $p = 0.09$).

Riesgo de RHRIA y comorbilidades respiratorias

A fin de evaluar las asociaciones de RHRIA con la presencia de trastornos inflamatorios crónicos de las vías respiratorias, la asociación de RHRIA con el asma y la rinosinusitis crónica se examinó en los análisis de regresión logística univariados y multivariados. Los resultados del análisis univariante se muestran en la Tabla 2. En el análisis univariante se encontró el mayor riesgo de RHRIA en pacientes con asma [OR = 5.50 (4.84-6.26)], rinosinusitis crónica [OR = 4.28 (3.78-4.84)], adultos de edad avanzada vs adolescentes [OR = 1.53 (1.24-1.89)], pero también con haber fumado alguna vez [OR 1.62 (1.45-1.82)], y el sexo femenino [OR 1.68 (1.49 a 1.90)]. En el análisis multivariado, las asociaciones independientes de RHRIA con rinosinusitis crónica OR = 2.12 (1.78-2,74), síntomas actuales de asma OR = 2.7 (2.18 a 3.35), y la hospitalización alguna vez por asma OR= 1.53 (1.22 a 1.99). La Figura 3 presenta los efectos globales (RUP) del asma de aparición tardía, hospitalización alguna vez debida al asma, ataques de asma en los últimos 12 meses, y la presencia de rinosinusitis crónica en las reacciones de hipersensibilidad respiratoria inducida por AINE (RHRIA) evaluadas en cada centro.

Discusión

Este es el primer estudio que describe la prevalencia de los tipos de enfermedades respiratorias por hipersensibilidad a los AINE en una gran muestra (62,737 participantes) de una población general europea, y muestra así la magnitud del problema, que puede ser un desafío a los sistemas de asistencia sanitaria en toda Europa. Un total de 1.9% de los participantes en la encuesta reportó problemas para respirar después de la ingestión de AINE, con una prevalencia variada entre los centros. Este estudio confirmó los informes anteriores de las asociaciones de la ocurrencia de RHRIA con rinosinusitis crónica y asma bronquial. Por otra parte, puso de manifiesto una fuerte

asociación con la gravedad y el control del asma y el tabaquismo. En la mayoría de los estudios anteriores, la prevalencia de la disnea inducida por AINE se evaluó en los pacientes con asma, rinosinusitis, y/o pólipos nasales, y aquellos estudios que evaluaron tal prevalencia en la población general se realizaron en un solo país. En el estudio de Portugal, 1.9% de los sujetos declararon reacciones de hipersensibilidad a los AINE (con diferentes patrones clínicos), pero sólo 0.2% presentó disnea y 0.3% reportó síntomas del tracto respiratorio superior. La prevalencia de las reacciones a drogas entre la percepción subjetiva de estudiantes brasileños fue tan alta como 12%, y los AINE eran responsables de casi la mitad de estas reacciones. En este estudio, los síntomas respiratorios después de la ingesta de AINE se reportaron en 2.3% de los estudiantes, en una proporción muy similar a la de esta encuesta. En una muestra de población general de Finlandia, la prevalencia de la hipersensibilidad a la aspirina causaba disnea en 1.2%, pero en Helsinki fue dos veces mayor (2.6%). Por lo tanto, este estudio confirma en una gran población europea, la carga poblacional significativa de reacciones adversas de las vías respiratorias a los AINE reportada de forma previa en los estudios epidemiológicos de países individuales.

Se registraron en este estudio amplias diferencias regionales en la prevalencia de las reacciones por hipersensibilidad a AINE en Europa, con reacciones casi cinco veces más frecuentes en el centro polaco en Katowice (4.9%) que en Skopje en Macedonia (0.9%); sin embargo, no se observó ningún gradiente consistente de norte a sur o de este-oeste. Tres centros (Atenas, Oslo, y Múnich) encuestaron sólo una población más joven hasta los 25 años de edad, y en dos de esos centros (Oslo y Múnich), la prevalencia fue baja, lo que está de acuerdo con los estudios anteriores que reportaron menor prevalencia de la hipersensibilidad a AINES en niños y adolescentes. Sin embargo, la prevalencia entre los sujetos jóvenes en Atenas fue de 10% de la población de la muestra, lo que requiere una mayor investigación. Aunque en la mayoría de los casos la clasificación de ENDA de hipersensibilidad a AINE se puede aplicar a los niños, se observaron otros fenotipos de reacciones de manera específica en la población más joven. Las diferencias regionales en la prevalencia reportadas en este estudio pueden reflejar diferencias reales en la prevalencia de las reacciones de hipersensibilidad relacionadas con AINE, por ejemplo, antecedentes genéticos o factores ambientales. Como no se tuvo acceso a los datos sobre el país de nacimiento de los participantes, no se pueden hacer comentarios sobre el efecto de la etnicidad. Sin embargo, no pueden excluirse los efectos de los factores ambientales o las diferencias en la percepción y/o la especificidad de la comunicación local de los síntomas respiratorios inducidos por medicamentos.

Las ciudades en las que la prevalencia de RHRIA fue más alta –Cracovia y Katowice– son algunas de las ciudades más contaminadas de Europa; por lo tanto, es probable que la contaminación ambiental podría afectar al desarrollo de reacciones de hipersensibilidad a AINE o, de manera alternativa, la prevalencia de síntomas respiratorios asociados con la hipersensibilidad.

Interesante, pero difícil de explicar, es la observación de que los sujetos de las ciudades con mayor prevalencia de RHRIA también tenían el nivel más alto de sensibilización a endotoxinas de *Staphylococcus aureus* como se informó en el análisis previo de la encuesta GA²LEN. No se puede excluir que el nivel de consumo de los AINE en países específicos también podría afectar a la prevalencia de RHRIA, y el alto consumo de AINE en Macedonia se asocia con la prevalencia más baja de RHRIA reportada en esta encuesta. La falta de datos de otros países europeos no permite la estimación real del efecto del consumo de AINE en la prevalencia de reacciones de hipersensibilidad.

Dado que la evaluación de las reacciones adversas respiratorias a AINE se basó en una sola pregunta realizada sobre dificultad respiratoria, no se pudo distinguir con precisión el tipo de reacción de hipersensibilidad reportada. La dificultad respiratoria por AINE podría ser causada por una obstrucción bronquial o podría resultar por el desarrollo de angioedema laríngeo, por lo tanto, podría representar de manera potencial uno de los dos subtipos de reacciones de hipersensibilidad aguda a AINE que se indican por la clasificación más reciente: enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA), o urticaria/angioedema inducida por un solo AINE. Los síntomas respiratorios son menos propensos a asociarse con otros tipos de hipersensibilidad a AINE. Este estudio confirma que las reacciones respiratorias inducidas por AINE son más frecuentes entre los pacientes con asma y/o rinosinusitis crónica, lo que sugiere que ese tipo de hipersensibilidad EREA podría diagnosticarse de manera más probable en estos pacientes. Aunque los síntomas respiratorios de la hipersensibilidad a AINE por lo general se consideran como un componente de la "tríada de aspirina", en este estudio, sólo 15% de los pacientes que se quejan de dificultad respiratoria después de la ingesta de AINE tuvieron asma y rinosinusitis coexistentes y más de la mitad no reportó trastornos de las vías respiratorias superior ni inferior. Es probable que estos pacientes sufrieran de otro tipo de hipersensibilidad a AINES diferente a EREA, donde no estaban presentes otras enfermedades respiratorias subyacentes. Este estudio sugiere que la presencia de síntomas de asma o las hospitalizaciones por asma durante los últimos 12 meses, la presencia de rinosinusitis y la edad mayor; son los factores de riesgo que pueden predisponer al desarrollo de la hipersensibilidad a AINE de tipo respiratorio. En los análisis univariado y multivariado, se encontró que la rinosinusitis crónica y los síntomas actuales de asma se asocian con RHRIA. La prevalencia de la RSC entre los participantes en la encuesta con RHRIA fue de 32%, y las alergias nasales se reportaron por la mitad de los pacientes, ambas cifras son más bajas que lo que se reportó en Europa y las cohortes de América de pacientes con enfermedades respiratorias exacerbadas por aspirina (EREA). Sin embargo, estudios previos constaron principalmente de sujetos asmáticos que se refirieron a clínicas especializadas para el diagnóstico o tratamiento de EREA. Por otro lado, la mayoría los participantes de GA²LEN que reportaron síntomas respiratorios adversos después de un analgésico no tenía ninguna enfermedad respiratoria subyacente. Las características clínicas de estos sujetos podrían no ser reveladas basados en el cuestionario GA²LEN y deben dilucidarse en estudios futuros que impliquen la

exploración clínica. Los pacientes con RHRIA fueron más a menudo fumadores actuales o que fumaron alguna vez y tuvieron un número mayor de consumo de paquetes al año; la razón de Momios para los fumadores de toda la vida para tener RHRIA fue de 1.6. Los datos, que están en línea con el estudio estadounidense anterior, sugieren que los factores ambientales como la exposición al humo de cigarro pueden aumentar el riesgo de tener hipersensibilidad a AINE. Es aún poco claro si otros factores ambientales, como la inhalación de contaminantes, podrían tener un efecto similar. La RHRIA también se reportó con mayor frecuencia en las mujeres en comparación con los hombres en una proporción de 2:1 y se reportó con más frecuencia en las personas entre 45 y 65 años de edad, lo cual es coherente con los datos publicados de forma previa en Europa. Los autores están conscientes de que este estudio tiene varias limitaciones potenciales. La evaluación de la prevalencia de hipersensibilidad se basó en la respuesta a una sola pregunta, por lo menos en la reacción evocada por un solo medicamento; por lo tanto, la relación de los síntomas reportados a la ingesta de la droga puede cuestionarse. No se puede descartar que en algunos pacientes los síntomas respiratorios asociados con la ingesta de la droga fueran resultado, por ejemplo, de infección aguda, y no relacionados con la ingesta concomitante de AINE durante los síntomas del resfriado. Se documentó en varios estudios que los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad AINE pueden tolerar los AINE en las pruebas de provocación con el AINE culpable, lo que podría dar lugar a una sobreestimación de la prevalencia. Sin embargo, incluso si la verdadera prevalencia de hipersensibilidad al fármaco no puede estimarse de manera precisa por este tipo de estudio, la encuesta refleja de manera definitiva la percepción del problema en la población, por lo tanto, debe impulsar a nuevas investigaciones. Ya que los pacientes les preguntaban sólo sobre los síntomas de hipersensibilidad respiratoria, el estudio no proporciona datos sobre la prevalencia de otra hipersensibilidad, por ejemplo, la cutánea o de tipo anafiláctico a AINE. En la mayoría de los centros, los pacientes se muestrearon al azar de la población general, pero en un centro, los pacientes se seleccionaron de la encuesta realizada de forma previa (Múnich), y en dos centros, se tomaron muestras de los registros GP (Skopje, Palermo). Por lo tanto, no se puede excluir que el método de muestreo podría influir en los resultados de los tres centros, aunque en apariencia no se afectarían los resultados generales de la encuesta.

En conclusión, este estudio demuestra por primera vez, la magnitud del problema en Europa, es decir, una prevalencia relativamente alta de hipersensibilidad percibida a los AINE en la población general. Mientras que se muestra la variación en la prevalencia de RHRIA entre los países europeos, la encuesta documentó una clara asociación entre la presencia de enfermedades crónicas y las enfermedades de las vías respiratorias (asma y rinosinusitis) y síntomas respiratorios inducidos por AINE, pero también apunta a la posible relación de la hipersensibilidad a AINE y la contaminación ambiental (de manera específica con el tabaquismo).



[Browse Early View Articles](#)

Online Version of Record published before inclusion in an issue

[J. S. Makowska, P. Burney, D. Jarvis et al. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network \(GA2LEN\) survey.](#)

Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica CRAIC, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" UANL, Monterrey, México

Dra. med. Sandra Nora González Díaz	Jefe y Profesor
Dra. Bárbara Elizondo Villarreal	Profesor
Dra. Alma Belén Partida Ortega	Residente 2° Año
Dra. Alejandra Macías Weinmann	Profesor

Email delivery powered by Google

Google Inc., 1600 Amphitheatre Parkway, Mountain View, CA 94043, United States

--
XIX Congreso Slaai - 3 al 6 de mayo de 2017 - Cancún, México
<http://cmica.org.mx/lxxi-congreso/>

La Red SLaii "José María Negro Álvarez" es propiedad y medio de comunicación de la Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología. Los conceptos aquí vertidos son de exclusiva responsabilidad de los emisores de los mensajes y no representan opinión de la SLaii

Has recibido este mensaje porque estás suscrito al grupo "Red SLAAI - "Prof. Dr. José María Negro Álvarez"" de Grupos de Google. Para anular la suscripción a este grupo y dejar de recibir sus mensajes, envía un correo electrónico a red-slaai+unsubscribe@googlegroups.com.

Para publicar en este grupo, envía un correo electrónico a red-slaai@googlegroups.com.

Visita este grupo en <https://groups.google.com/group/red-slaai>.

Para ver esta conversación en el sitio web, visita <https://groups.google.com/d/msgid/red-slaai/etPan.57da298a.735278e1.a9b%40gmail.com>.

Para acceder a más opciones, visita <https://groups.google.com/d/optout>.

--

—