

ALERGIA/INTOLERANCIA A ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen un grupo variado y químicamente heterogéneo de fármacos principalmente antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos y relacionados con la inhibición de la función plaquetaria.

Los AINEs, tras los antibióticos, son los agentes que con más frecuencia producen reacciones alérgicas o de intolerancia, debido a la frecuencia en su uso, ya sea por prescripción médica o como automedicación.

Los AINES, pueden dar lugar a una amplia variedad de reacciones adversas que son clasificadas en:

- Tipo A, usualmente relacionadas a los efectos del medicamento, generalmente son predecibles, guardan relación con la dosis, relativamente frecuentes y rara vez fatales.
- Tipo B, relacionadas con la respuesta de cada individuo (individuos susceptibles), son reacciones o alteraciones impredecibles e infrecuentes pero pueden poner en peligro la vida del paciente.

En esta revisión nos enfocaremos en reacciones de hipersensibilidad de tipo B, que pueden dar lugar a reacciones alérgicas o de intolerancia inmediatamente o varias horas tras la administración.

Las reacciones alérgicas son reacciones inmunológicas, específicas, inducidas exclusivamente por un grupo químico de AINEs. Más frecuentes son las reacciones de intolerancia, que están relacionadas con el mecanismo de acción de los AINEs, pudiendo ser inducidas por cualquiera de ellos, dependiendo de la dosis y potencia de acción.

Los AINES actúan a través de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), que cataliza la conversión del ácido araquidónico a prostaglandina y tromboxanos. Al inhibir a la ciclooxigenasa y la síntesis de prostaglandinas, se reduce la liberación de mediadores inflamatorios, previniendo la activación de los nociceptores terminales, pero también se pueden inducir en individuos susceptibles las diferentes reacciones de hipersensibilidad.

Se han caracterizado 2 isoformas de la COX, COX-1 y COX-2. La COX-1 está presente en todas las células en condiciones fisiológicas. La COX-2 está asociada con la inflamación y puede ser inducida por diferentes agentes (citosinas, mitógenos y endotoxinas) en células

SERVICIO DE ALERGIA

endoteliales, macrófagos, fibroblastos, sinoviales, células de músculo liso, células de la granulosa ovárica y neuronas.

CLASIFICACIÓN

Los AINE se clasifican de acuerdo a su grupo químico (Tabla 1) y de acuerdo con la capacidad de inhibición de las isoformas de la COX (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación de los AINEs según grupo químico.

GRUPO QUÍMICO	AINEs
Ácidos carboxílicos	Acetilados: ácido acetilsalicílico
Ácidos acéticos	Diclofenaco, ketorolaco, aceclofenaco
Ácidos propiónicos	Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno
Ácidos antranílicos	Ácido mefenámico, ácido meclofenámico y ácido niflúmico
Oxicams	Lornoxicam, meloxicam, tenoxicam y piroxicam
Pirazolonas	Metamizol (dipirona) y fenilbutazona
Coxibs	Celecoxib, etoricoxib

Tabla 2. Clasificación de los AINEs según selectividad para inhibir las isoformas de la COX.

SELECTIVIDAD	AINE
Inhibidores débiles de la COX-1 y COX-2	Paracetamol
Inhibidores potentes de la COX-1 y COX-2	Aspirina, piroxicam, diclofenaco, ketorolaco, naproxeno, ibuprofeno
Inhibidores parcialmente selectivos del COX-2 (inhiben la COX-1 de forma dependiente de la dosis)	Meloxicam
Inhibidor altamente selectivo de la COX-2	Celecoxib, etoricoxib

SERVICIO DE ALERGIA

Tabla 3. Tipos de reacciones y manifestaciones clínicas inducidas por AINEs.

TIPO DE REACCION	MANIFESTACIÓN CLINICA	TIEMPO DE REACCION	ENFERMEDAD DE BASE	REACTIVIDAD CRUZADA	MECANISMO DE ACCIÓN
Enfermedad respiratoria exacerbada por AINES	Obstrucción bronquial, disnea, congestión nasal y rinorrea	Aguda (usualmente inmediata a varias horas después de la exposición)	Asma Rinosinusitis	Reactividad cruzada no alérgica	Inhibición COX-1
Enfermedad cutánea exacerbada por AINES	Ronchas y/o angioedema		Urticaria crónica		Inhibición COX-1
Urticaria / angioedema inducida por AINES	Ronchas y/o angioedema		No enfermedad crónica de base		Desconocido, probablemente por inhibición de COX-1
Urticaria angioedema o anafilaxia inducida por un único AINE	Ronchas, angioedema, anafilaxia		No enfermedad crónica de base	No reactividad cruzada	Alérgica, mediada por IgE
Reacciones de hipersensibilidad retardada inducidas por un AINE	Múltiples síntomas y órganos implicados (ej. lesión fija medicamentosa, SJS/NET, nefritis)	Tardía (usualmente >24 horas tras la exposición)	No enfermedad crónica de base		Mediado por células T

SJS: Síndrome de Stevens-Johnson; NET: Necrolisis epidérmica tóxica.

(Tabla modificada de *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 2014).

INTERACCIONES

En algunos casos, los pacientes con alergia alimentaria pueden desarrollar anafilaxia si previamente a la ingestión del alimento han tomado AINEs. En estos casos el AINE actúa como cofactor, induciendo reacciones de mayor intensidad, como ocurre también con el ejercicio, el alcohol o el estrés.

DIAGNÓSTICO

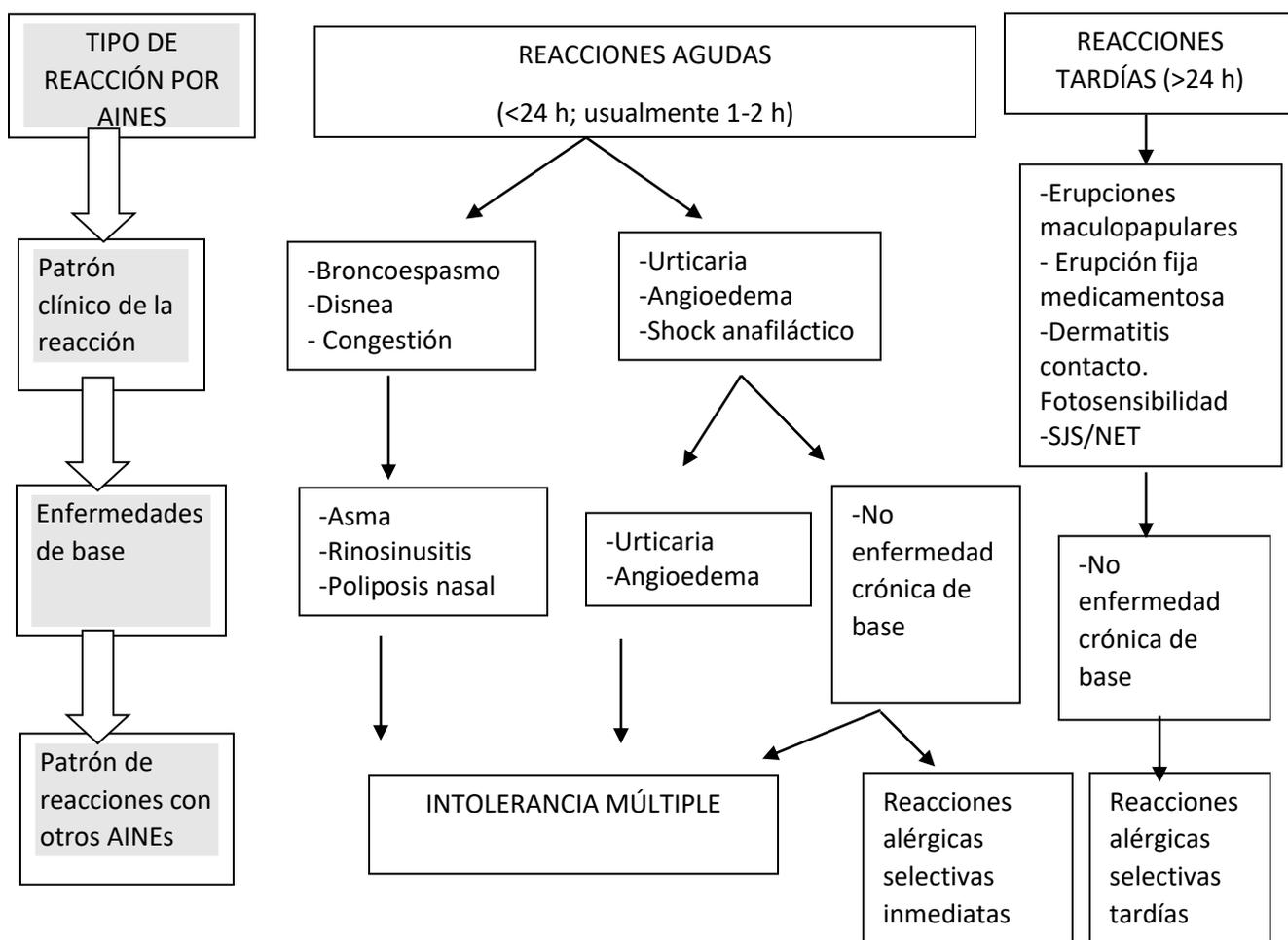
SERVICIO DE ALERGIA

El diagnóstico de hipersensibilidad a los AINES está basado en la historia clínica. De ahí el interés de la anamnesis de la reacción (Tabla 4). Si ha habido reacción con dos o más AINES de distinto grupo, se puede establecer el diagnóstico de **intolerancia** (por desbalance en el metabolismo del ácido araquidónico). Si el paciente ha presentado reacción con un único AINE, y hay constancia de tolerancia posterior a AINES de otros grupos probablemente se deberá a una **reacción alérgica específica**, y la evitación será selectiva del AINE implicado (y los químicamente relacionados).

Tabla 4. Datos de interés en anamnesis de la reacción por AINES.

- Tipo: inmediato/retardado (intervalo entre la toma del medicamento y el inicio de la reacción)
- Síntomas: cutáneos, vía aérea u otros órganos.
- Gravedad de la reacción.
- Duración de los síntomas
- AINES tolerados antes y después de la reacción.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO



EVALUACION ALERGOLÓGICA:

- Pruebas cutáneas:

Sólo son de utilidad en casos de urticaria/angioedema o anafilaxia inducida por un único AINE o grupo de AINEs. Sólo se ha documentado su utilidad para alergia a pirazolonas.

Si se sospecha intolerancia a múltiples AINEs, las pruebas cutáneas no tienen ningún valor.

- Pruebas In vitro:

No se ha validado la detección de **IgE específica** frente a AINEs, por lo que no se justifica su uso rutinario.

El **test de activación de basófilos** puede suponer una alternativa en el estudio de reacciones específicas en las que se sospeche la existencia de IgE específica. Para el caso de las pirazolonas, la sensibilidad supera el 50%, con especificidad del 90%. Aunque la sensibilidad no es óptima constituye una buena alternativa ante reacciones graves. También es utilizado para evaluar la reactividad cruzada entre AINES de un mismo grupo químico.

- Prueba de provocación

Se utiliza para confirmar el diagnóstico cuando no hay otras alternativas. Lo más frecuente es que se utilice para comprobar tolerancia a un AINE alternativo. En casos de intolerancia, se suele probar tolerancia a inhibidores selectivos de COX-2 o inhibidores débiles de COX-1.

RECOMENDACIONES

- **Pacientes con reacciones de intolerancia, no alérgicas**

Se debe proporcionar información sobre la intolerancia, recomendando la evitación de los AINES más habituales y el uso de fármacos alternativos.

Cuando la administración de un AINE es imprescindible, como en el caso de pacientes que requieren antiagregación o tratamiento anti-inflamatorio crónico con AINES (como enfermedades coronarias y/ o enfermedades reumatoides), se puede realizar un proceso de desensibilización.

SERVICIO DE ALERGIA

○ **Pacientes con reacciones alérgicas**

Se recomienda la evitación del fármaco responsable de la reacción y aquellos relacionados químicamente. Los pacientes pueden tolerar otros AINES no relacionados químicamente independientemente de su capacidad para inhibir la COX-1.

REFERENCIAS:

- Ortega NR, Doña I, Blanca N, López M, Muñoz C. Hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos. En: Dávila JJ, Jáuregui I, Olaguibel JM, Zubeldia JM (Ed.). Tratado de alergología (Tomo 2), Madrid 2016. 1551-1570
- Torres MJ, Barrionuevo E, Kowalski M, Blanca M. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Immunology and Allergy Clinics of North America 2014;34:507-524.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014;69:420-37