

ORIGINAL

Reacciones de hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos y su tolerancia a fármacos alternativos[☆]



K. Calvo Campoverde, M.T. Giner-Muñoz, L. Martínez Valdez, M. Rojas Volquez, J. Lozano Blasco, A. Machinena y A.M. Plaza*

Servicio de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 8 de abril de 2015; aceptado el 11 de mayo de 2015
Disponible en Internet el 17 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos;
Fármacos alternativos;
Hipersensibilidad selectiva;
Hipersensibilidad múltiple;
Prueba de exposición controlada

Resumen

Introducción: Las reacciones de hipersensibilidad (HS) a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son las reacciones a drogas más frecuentes. Su prevalencia en la población general varía del 0,6 al 5,7%, no teniendo datos en niños. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de pacientes diagnosticados de HS a AINE, características clínicas, tipo de HS y tolerancia a fármacos alternativos.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de niños con sospecha de HS a AINE realizado entre enero de 2012 y diciembre de 2013. El diagnóstico se realizó mediante prueba de exposición controlada (PEC) al fármaco implicado cuando tenían historia de episodio único, y basado en la clínica si había habido más de un episodio con un mismo fármaco. Posteriormente se realizó una PEC al ácido acetilsalicílico, para diferenciar en HS selectiva o múltiple. En los casos con resultado positivo se hizo una PEC a fármacos alternativos.

Resultados: Se estudiaron 93 niños, de los que 26 fueron diagnosticados de HS a AINE (7 confirmados mediante PEC y 19 basados en la clínica). Un 50% presentó HS múltiple. El ibuprofeno estuvo involucrado en todas las reacciones. La clínica observada con mayor frecuencia en la PEC fue el angioedema (44%). El paracetamol fue el fármaco alternativo mejor tolerado.

Conclusiones: Un 28% de la población estudiada fue diagnosticada de HS a AINE, y el 50% presentó una HS múltiple. El paracetamol es una alternativa segura en niños con HS a AINE. El meloxicam podría considerarse como una alternativa en los casos que no toleran el paracetamol.
© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] Este trabajo fue presentado en el XXXVIII Congreso de la Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica en Madrid en mayo de 2014.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aplaza@hsjdbcn.es (A.M. Plaza).

KEYWORDS

Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs;
Alternative drugs;
Selective hypersensitivity;
Multiple hypersensitivity;
Drug provocation test

Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs and tolerance to alternative drugs**Abstract**

Introduction: Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most common reactions to drugs. The prevalence varies from 0.6 to 5.7% in general population, but there are no data available in children. The aim of this study is to determine the frequency of patients diagnosed with hypersensitivity to NSAIDs, and describe their clinical characteristics, type of hypersensitivity, and tolerance to alternative drugs.

Methods: Retrospective study was conducted on children with suspected hypersensitivity to NSAIDs from January 2012 to December 2013. The diagnosis was confirmed by oral drug provocation test (DPT) to the drug involved in the group with a history of one episode, while in the group with a history of more than one episode with the same drug the diagnosis was based on clinical data. Subsequently, a DPT with acetylsalicylic acid (ASA) was done in order to classify hypersensitivity into selective or multiple. In those cases with a positive result, a DPT was performed with alternative drugs.

Results: Out of a total of 93 children studied, 26 were diagnosed with hypersensitivity to NSAIDs: 7 confirmed by oral DPT, and 19 based on clinical data. Multiple hypersensitivity was diagnosed in 50% of patients. Ibuprofen was involved in all reactions. The most common clinical manifestation was angioedema (44%). Acetaminophen was the best tolerated alternative drug.

Conclusions: More than one quarter (28%) of the population studied was diagnosed with hypersensitivity to NSAIDs, and 50% had multiple hypersensitivity. Acetaminophen is a safe alternative in children with hypersensitivity to NSAIDs. Meloxicam may be an alternative in cases that do not tolerate acetaminophen.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las reacciones de hipersensibilidad (HS) secundarias a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han sido reportadas como las reacciones más frecuentes a fármacos; el segundo lugar lo ocupan las reacciones producidas por betalactámicos y, en menor frecuencia, otras drogas^{1,2}. La prevalencia varía según las series publicadas; en la población general puede ser del 0,6 al 5,7%³, mientras que en población pediátrica no existen datos publicados. Según la nomenclatura de la EAACI/WAO, las reacciones de HS a los AINE pueden ser divididas en *alérgicas* (mediadas por un mecanismo inmunológico) y *no alérgicas* (mecanismo no inmunológico)³, observándose estas últimas con mayor frecuencia. Los AINE ejercen su efecto farmacológico mediante la inhibición de ciclooxigenasa 1 (COX-1) y/o la ciclooxigenasa 2 (COX-2), dependiendo del grupo al que pertenecen, y se ha postulado que el mecanismo responsable de las reacciones por AINE sería una disfunción en la inhibición de la COX-1, lo cual lleva a una disminución en la producción de prostaglandina E₂, con un incremento en la síntesis y liberación de leucotrienos cisteínicos, siendo estos los responsables de las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas encontradas en los pacientes⁴. Las reacciones se pueden clasificar, según el tiempo que transcurre tras la toma del medicamento, en inmediatas o tardías³, y en función del grupo químico al que pertenecen los AINE, en HS selectiva, cuando la reacción se produce con uno o varios AINE que pertenecen al mismo grupo químico, y en HS múltiple si la reacción se produce con diversos AINE de diferente grupo químico².

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de niños diagnosticados de HS a los AINE y analizar sus características clínicas, el tipo de HS, así como su tolerancia a fármacos alternativos.

Materiales y métodos**Pacientes**

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los niños con sospecha de HS a los AINE que acudieron al servicio de alergia del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona durante el periodo comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2013. Se incluyó en el estudio a pacientes con edades comprendidas entre 1-18 años, con historia de reacciones como exantema, urticaria, angioedema, rinitis, asma o anafilaxia relacionadas con la toma de AINE.

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico los pacientes fueron separados en 2 grupos. En el primero se incluyó a aquellos con historia de episodio único, a quienes se les realizó la prueba de exposición controlada (PEC) al fármaco implicado en la reacción, y en el segundo, a los pacientes con historia de más de un episodio con un mismo fármaco a quienes se les diagnosticó de HS a los AINE, basados en la clínica (historia de reacciones claras), sin PEC al fármaco(s) implicado(s).

Tabla 1 AINE valorados mediante prueba de exposición controlada (PEC)

Fármaco	Dosis usadas	DTT
Ibuprofeno	1/100, 1/10, DTT	10 mg/kg/dosis
AAS	1/100, 1/10, DTT	20 mg/kg/dosis
Metamizol	1/100, 1/10, DTT	20 mg/kg/dosis
Paracetamol	1/100, 1/10, DTT	10 mg/kg/dosis 15 mg/kg/dosis
Meloxicam	1/100, 1/10, 1/2, DTT	15 mg
Nabumetona	1/100, 1/10, DTT	500 mg

DTT: dosis total terapéutica.

La PEC fue realizada en el área de hospitalización, bajo la supervisión de un médico experto en alergía, y se basó en la administración del fármaco por vía oral, a dosis crecientes hasta llegar a la dosis total terapéutica (DTT) (mg/kg/dosis), con intervalos no menores de 90 min (tabla 1). Previo al inicio de la prueba en los pacientes con historia de clínica respiratoria se realizó una espirometría, aceptando como normal un valor basal mínimo del FEV1 del 70% del valor predictivo, repitiéndose antes de cada aumento de dosis. Al finalizar la prueba los pacientes fueron observados durante 6 h, realizándose una espirometría cada 2 h.

La PEC fue considerada positiva ante la aparición de uno de los siguientes signos/síntomas: a) cutáneos (urticaria, angioedema); b) respiratorios (rinorrea, congestión nasal, conjuntivitis, o asma); c) una disminución mínima del 15% en el FEV1 en la espirometría, y d) anafilaxia.

Reactividad selectiva o múltiple

Para determinar el tipo de HS se realizó una PEC al ácido acetilsalicílico (AAS), u otro inhibidor potente de la COX-1 en caso de historia de reacción previa con el mismo. Se clasificó como HS selectiva a los pacientes con reacción con uno o varios AINE del mismo grupo químico, y de HS múltiple, a aquellos con reacción con 2 o más AINE de diferente grupo químico.

Tolerancia a fármacos alternativos

Finalmente se realizó una PEC a fármacos considerados como alternativas seguras, como el paracetamol o el meloxicam. En caso de tolerar dosis bajas de paracetamol, se valoró también la tolerancia a dosis altas.

Resultados

Se estudiaron un total de 93 pacientes por sospecha de HS a los AINE, confirmándose el diagnóstico en 26 (28%), mientras que 66 (71%) toleraron el fármaco implicado en la PEC. Un paciente fue excluido del estudio por presentar asma mal controlada.

De los 26 pacientes, el 42% fue del sexo femenino y el 58% del masculino, con una edad media de 12 años (rango de 4 a 17 años); 17 indicaron haber presentado algún tipo de reacción con la toma de un solo AINE y 9 con 2 o más; el

ibuprofeno estuvo implicado en todas las reacciones; además, 4 pacientes habían reaccionado con el AAS, 3 con metamizol, uno con dexketoprofeno y uno con AAS y metamizol.

Diagnóstico de hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos

Un total de 7 (27%) fueron diagnosticados de HS a los AINE confirmado mediante PEC al fármaco implicado, y 19 (73%) basados en la clínica.

Prueba de exposición controlada

Se realizaron 49 PEC: 8 al fármaco implicado (7 al ibuprofeno y una al AAS), 17 a un inhibidor potente de la COX-1 (16 al AAS y una al metamizol) y 24 a fármacos alternativos (14 al paracetamol, 9 al meloxicam, una a nabumetona en un paciente que no toleró las otras 2 alternativas).

De todas las pruebas realizadas, 16 (32,7%) fueron positivas: 7 con ibuprofeno, 5 con AAS, 2 con meloxicam, una con metamizol y una con paracetamol.

La mitad de los pacientes fueron clasificados como una HS múltiple y la otra selectiva (tabla 2).

La clínica observada en las PEC fue angioedema (7), anafilaxia (5) urticaria (1), asma (1), rinoconjuntivitis (1) y angioedema + urticaria (1); todas las reacciones, incluidas las de anafilaxia, fueron leves y se controlaron con la administración de un antihistamínico (hidroxicina) y corticoide oral (prednisona o prednisolona); ningún caso requirió el uso de adrenalina. Trece niños presentaron reacción con la DTT, uno con la mitad de la DTT y 2 con 1/10 de la DTT. El intervalo de tiempo transcurrido entre la toma y la reacción fue < 1 h en 7 niños y > 1 h en 9.

Antecedentes de atopia

Once pacientes tenían antecedentes de atopia: 6, asma + rinitis; 2, alergia alimentaria; uno, asma; uno, rinitis, y uno, dermatitis atópica; 7 pertenecían al grupo con HS múltiple, y 4, al grupo con HS selectiva.

Discusión

En este estudio encontramos que solo el 28% de la población estudiada por sospecha de HS a AINE fue diagnosticada de dicha entidad. Previo al estudio, un 30% reportó haber tenido reacciones con más de un AINE; sin embargo, después de las pruebas el 50% fue diagnosticado de HS múltiple, lo cual demuestra la importancia de realizar la PEC no solo como método de confirmación diagnóstica, sino además para determinar una posible reactividad cruzada y la tolerancia a otros AINE^{3,5}.

El ibuprofeno fue el fármaco implicado en todas las reacciones, coincidiendo con otros estudios en niños^{1,6}; este hallazgo podría explicarse por el hecho de que es uno de los AINE más empleados en pediatría.

El paracetamol fue tolerado por todos, excepto por un paciente diagnosticado de HS múltiple, otros trabajos publicados en niños también han demostrado que es un fármaco bien tolerado, considerándolo como una

Tabla 2 Pacientes diagnosticados de hipersensibilidad a los AINE

Caso	Edad (años)	Sexo	Atopia	AINE	Clínica reacción	Tolerados previos	PEC	Clínica PEC	Dosis reacción	Tiempo (h)	Tipo de HS
1	15	F	No	IBU AAS	ANF ANF	PRC	MTZ(+) MLX(-)	URT	1/10 DTT	< 1	Múltiple
2	12	F	No	IBU	ANG		IBU(+) AAS(-) PRC(-)	URT/ANG	DTT	> 1	Selectivo
3	13	M	Asma, rinitis	IBU DXK	ANG Disnea		AAS(+) PRC(-) MLX(-)	Asma	DTT	> 1	Múltiple
4	6	M	No	IBU	ANG		AAS(+) PRC(-)	ANG	DTT	> 1	Múltiple
5	15	M	No	IBU MTZ	URT/ANG	PRC	AAS(-) MLX(-)				Múltiple ^a
6	10	M	Alergia alimentaria	IBU	ANG	PRC	IBU(+)	ANG	DTT	> 1	Selectivo ^b
7	13	M	Alergia alimentaria	IBU	ANF		AAS(+) PRC(-) MLX(-)	ANF	DTT	< 1	Múltiple
8	13	F	Asma, rinitis	IBU AAS MTZ	ANG ANF ANF		PRC(-) MLX(-)				Múltiple
9	12	M	No	IBU	ANF	PRC	AAS(-)				Selectivo
10	9	F	No	IBU	ANF		AAS(+) PRC(-)	ANF	DTT	>1	Múltiple
11	17	M	No	IBU	URT		AAS(-) PRC(-)				Selectivo
12	11	F	Asma, rinitis	IBU	URT/ANG	PRC	IBU(+)	ANF	1/10 DTT	< 1	Selectivo ^b
13	16	F	No	IBU AAS	ANG ANG	PRC	AAS(-)				Selectivo
14	7	M	No	IBU	ANG	PRC	AAS(-) PRC(-)				Selectivo
15	8	F	Dermatitis atópica	IBU	URT/ANG		IBU(+) AAS(-) PRC(-)	ANG	DTT	> 1	Selectivo
16	16	M	Asma, rinitis	IBU MTZ	URT/EXANT ANF	PRC	MLX(+) NBT(-)	RC	DTT	> 1	Múltiple
17	17	M	No	IBU	ANG	PRC	AAS(-)				Selectivo
18	12	M	Asma, rinitis	IBU	ANG		AAS(-) PRC(-)				Selectivo
19	9	M	Asma, rinitis	IBU	ANG		IBU(+) PRC(+) MLX(+)	ANG ANG ANG	DTT DTT ½ DTT	< 1 > 1 > 1	Múltiple ^c

Tabla 2 (continuación)

Caso	Edad (años)	Sexo	Atopia	AINE	Clínica reacción	Tolerados previos	PEC	Clínica PEC	Dosis reacción	Tiempo (h)	Tipo de HS
20	10	M	No	IBU	ANF		AAS(+) PRC(-)	ANF	DTT	> 1	Múltiple
21	10	F	No	IBU	URT	PRC	AAS(-)				Selectivo
22	12	F	Rinitis	IBU AAS	URT URT		IBU(+) PRC(-) MLX(-)	ANG	DTT	< 1	Múltiple
23	4	M	Asma	IBU	ANF ^d		IBU(+)	ANF	DTT	< 1	Múltiple
24	15	F	No	MTZ	ANF		PRC(-)				Selectivo
25	16	M	No	IBU	URT	PRC	AAS(-)				Múltiple
26	14	F	No	AAS	URT / ANG	PRC	MLX(-) AAS(-)				Selectivo

AAS: ácido acetilsalicílico; ANF: anafilaxia; ANG: angioedema; DTT: dosis total terapéutica; DXK: dexketoprofeno; EXANT: exantema; IBU: ibuprofeno; MLX: meloxicam; MTZ: metamazol; NBT: nabumetona; PRC: paracetamol; RC: rinoconjuntivitis; URT: urticaria.

^a El caso 5 fue diagnosticado de HS múltiple a pesar de tolerar el AAS en la PEC, por el antecedente de varios episodios con metamizol.

^b En los casos 6 y 12 no se realizó la PEC al AAS, por lo cual el diagnóstico de HS selectiva es provisional.

^c En el caso 19 se valoró primero la tolerancia al paracetamol, con resultado positivo, sin provocarlo al AAS.

^d En el caso 23 se provocó al ibuprofeno, por tener historia dudosa de anafilaxia.

alternativa segura^{5,7}; sin embargo, está descrito un fenotipo de pacientes con HS múltiple a AINE, de los cuales hasta un 25% puede no tolerar los inhibidores débiles de la COX-1, en especial si se administran a dosis altas³, por lo que es importante asegurarse de que el paciente tolera tanto dosis bajas como altas. Un estudio de 24 niños asiáticos con antecedentes de atopia y diagnóstico de HS múltiple a AINE encontró que un 25% no toleró el paracetamol⁸; parece ser que existe una relación entre antecedente de atopia con HS múltiple y mala tolerancia al paracetamol, y se cree que factores genéticos podrían estar involucrados en su patogenia². En nuestro estudio, el 42% tuvo antecedente de atopia, en especial enfermedad alérgica respiratoria, con un ligero predominio en el grupo con HS múltiple.

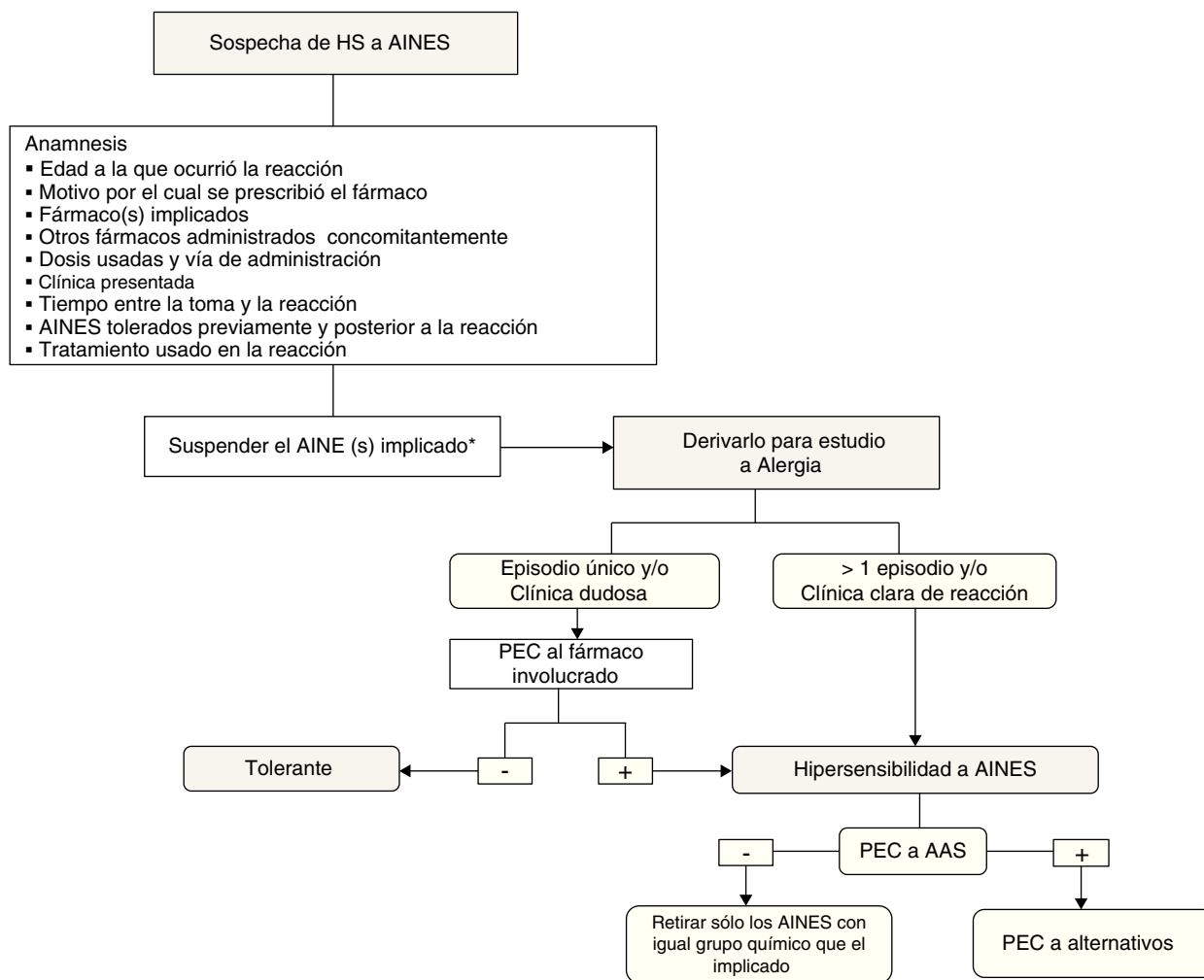
Otros fármacos que han sido estudiados como alternativas en pacientes con HS múltiple son los inhibidores parciales de la COX-2; estudios en adultos demuestran que son tolerados por la mayoría y que podrían considerarse una alternativa en aquellos que no toleraron el paracetamol⁹; un estudio con 41 niños entre 9 a 14 años valoró la tolerancia al meloxicam, con reacción en 2 casos¹⁰. En nuestro estudio se realizó una PEC al meloxicam en 9 de 13 pacientes con HS múltiple, sin tolerarlo 2 niños; si bien no existen suficientes estudios en población pediátrica, creemos que podría considerarse una alternativa en aquellos casos con HS múltiple que no toleran el paracetamol.

Otro fármaco que valoramos como una alternativa en un paciente que no toleró el meloxicam fue la nabumetona; reportes en adultos indican tolerancia en un 94,3% de pacientes con HS múltiple¹¹, aunque no existen estudios sobre su uso en niños.

En relación a la clínica observada en las pruebas de exposición, el angioedema fue la reacción clínica presentada con mayor frecuencia; similares hallazgos se han reportado en otras series publicadas^{1,8}.

En conclusión, el 28% de la población estudiada fue diagnosticada de HS a los AINE, de los cuales el 50% tuvo una HS múltiple. El paracetamol puede considerarse una alternativa segura, ya que fue tolerado por el 96,2% de los niños; sin embargo, es necesario confirmar su tolerancia con una PEC. El meloxicam sería una opción en pacientes que no toleran el paracetamol; sin embargo, hay que resaltar que su uso no está indicado en menores de 15 años. Si bien las reacciones de HS a AINE ocupan el primer lugar en frecuencia de reacciones por fármacos en población general, en la práctica diaria tienden a ser subestimadas, atribuyendo como causantes a los antibióticos que suelen usarse concomitantemente, o incluso a agentes infecciosos, por lo cual estos pacientes son derivados para estudio de forma tardía y luego de haber presentado más de un episodio con un mismo fármaco, como lo confirma nuestro estudio, en el cual un 73% de pacientes diagnosticados de HS a AINE había tenido más de un episodio con un mismo fármaco e historia clara de reacción; por este motivo proponemos un algoritmo sencillo de actuación en caso de sospecha de HS a AINE, que pueda ser de ayuda para el médico de atención primaria (fig. 1).

En la actualidad no existen suficientes estudios sobre HS a AINE en niños y alternativas seguras, por lo cual el manejo de estos pacientes sigue representando un reto.



PEC prueba de exposición controlada

*Sólo sí es necesario el uso de un analgésico – antiérmico previo al estudio, se recomienda el uso de paracetamol

Figura 1 Algoritmo de actuación en sospecha de hipersensibilidad a AINE.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zambonino MA, Torres MJ, Muñoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T, et al. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:151–9.
- Ayuso P, Blanca- López N, Doña I, Torres MJ, Guéant-Rodríguez RM, Canto G, et al. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:1097–109.
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2013;68:1219–32.
- Ortega Rodríguez NR, Quiralte Enríquez J, Frag Lázaro J, Palacios Colom L. Reacciones adversas a los AINE: alergia, intolerancia. *Tratado de Alergología, 2, 1.ª ed España: Ergon;* 2007. p. 1462–80.
- Chiriac AM, Demoly P. Drug provocation tests: Up-date and novel approaches. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2013;9:12.
- Yilmaz O, Ertoy Karagol IH, Bakirtas A, Topal E, Celik GE, Demirsoy MS, et al. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy.* 2013;68:1555–61.
- Boussetta K, Ponvert C, Karila C, le Bourgeois M, de Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: A study of 25 cases. *Allergy.* 2005;60:1174–7.
- Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, See Y, Goh A, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, Asian, atopic children. *Pediatrics.* 2005;116: 675–80.
- Doña I, Blanca-Lopez N, Jagemann LR, Torres MJ, Rondón C, Campo P, et al. Response to a selective COX-2 inhibitor in patients with urticaria/angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2011;66:1428–33.
- Corzo JL, Zambonino MA, Muñoz C, Mayorga C, Requena G, Urda A, et al. Tolerance to COX-2 inhibitors in children with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Dermatol.* 2014;170:725–9.
- Prieto A, de Barrio M, Martín E, Fernández- Bohórquez M, de Castro FJ, Ruiz FJ, et al. Tolerability to nabumetone and meloxicam in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:961–4.