

COX-2 COMO ALTERNATIVA A LA HIPERSENSIBILIDAD A AINES

Silvia A. Uriarte (1), José L. Aguilar (2)

¹ Consulta de Alergia, Servicio de Inmuno- Reumatología, Hospital Cayetano Heredia, Univer Peruana Cayetano Hered, Lima. Perú

² Servicio de Inmunología y Reumatología. Hospital Cayetano Hered, Universidad Peruana Cayetano Hered, Lima. Perú

RESUMEN

Los Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son un conjunto de diferentes grupos de fármacos, con funciones antiinflamatorias, analgésicas, antipiréticas y anti-agregación plaquetaria. La hipersensibilidad a AINES puede darse por un mecanismo inmunológico (selectiva) o no inmunológico (reactividad cruzada). Este último, que es lo más común, está relacionado con la inhibición de la COX-1. **OBJETIVO:** Evaluar las características demográficas y clínicas de los pacientes del HCH con reacción de hipersensibilidad a AINES y evaluar la tolerancia a inhibidores selectivos de la COX-2 mediante provocación oral controlada (POC). **RESULTADOS:** La población estudiada consistió de 17 mujeres (62.9%) y 10 hombres (37.1%), con una edad media de 29.7 años (mínima: 16, máxima: 66 años). Todos los pacientes cursaron con reacciones adversas a 2 o más grupos de AINES (100% presentaron algún tipo de angioedema [facial, labial, palpebral], 96.3% angioedema palpebral, 3.7% urticaria y 11.1% anafilaxia a los minutos/horas de recibir un AINE). La POC con Etoricoxib fue bien tolerada en 25 pacientes (92.6%) y positiva en 2 pacientes (7.4%). Todos los pacientes toleraban Paracetamol, excepto los 2 pacientes que no toleraron Etoricoxib. **CONCLUSIONES:** Los inhibidores selectivos de la COX-2 no parecen presentar sensibilidad cruzada con los AINES clásicos en pacientes con reacciones adversas no inmunológicas, convirtiéndose en una alternativa para los pacientes con hipersensibilidad a AINES.

Palabras Clave: Antiinflamatorios no esteroideos, Reacciones de hipersensibilidad, inhibidores de la Ciclooxygenasa 2.

INTRODUCCIÓN

Los Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son un conjunto de diferentes grupos de fármacos, con funciones antiinflamatorias, analgésicas, antipiréticas, así como inhibición de la función plaquetaria. De acuerdo a su capacidad de inhibición de las isoformas de la ciclooxigenasa (COX: COX-1, COX-2) [1], los AINES se clasifican en:

- Inhibidores potentes de COX-1 y COX-2: ácido acetilsalicílico, piroxicam, diclofenaco, indometacina, ketorolaco, entre otros.
- Inhibidores débiles de COX-1 y COX-2: paracetamol o salsalato.
- Inhibidores parcialmente preferenciales de COX-2 (inhibición COX-1 dosis dependiente): meloxicam.
- Inhibidores altamente preferenciales de COX-2: celecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, entre otros.

Además, desde el punto de vista químico, los AINEs pueden ser:

- Salicilatos: ácido acetilsalicílico.
- Derivados del ácido acético: diclofenaco, indometacina, ketorolaco, entre otros.
- Derivados del ácido propiónico: ibuprofeno, naproxeno, dexibuprofeno, ketoprofeno, entre otros.
- Derivados del ácido enólico (oxicames): piroxicam, meloxicam, tenoxicam.
- Derivados de pirazolonas: metamizol, fenilbutazona, propifenazona, entre otros.
- Derivados de paraaminofeno: paracetamol (acetaminofén)
- Coxibs (COX-2): celecoxib, etoricoxib, parecoxib, valdecoxib.

La hipersensibilidad a AINEs puede estar mediada por un mecanismo inmunológico (selectiva o atópico) o no inmunológico (reactividad cruzada), estas últimas son las más frecuentes[2-6].

Las reacciones a AINEs por mecanismo inmunológico (verdaderamente alérgicas), ya sea humoral, mediadas por Ig E específica, o celular (mediada por linfocitos T), se limitan a reacciones a un solo AINE o a un grupo de AINEs con estructura química similar, es decir son reacciones selectivas. La reacción inmunológica por AINEs más frecuente, es la alergia a Pirazolonas, manteniendo buena tolerancia al resto de AINEs. Se subdividen en dos grupos clínicos: urticaria/angioedema o anafilaxia inducida por un único AINE, y reacciones de hipersensibilidad no inmediata inducidas por AINE.

Las reacciones a AINEs por mecanismo no inmunológico (intolerancia, idiosincrasia) están relacionadas a la inhibición de la COX-1, mediante alteraciones en la biosíntesis de los eicosanoides, específicamente sobreproducción de leucotrienos cisteínicos (LT-cis). Por tanto, esta característica hace que la mayoría de los AINEs con capacidad de inhibir a la COX-1, sean capaces de generar sintomatología adversa, independientemente del grupo químico al cual correspondan. Esta condición es conocida como reactividad cruzada entre los AINEs. Se subdividen en tres grupos clínicos: enfermedad respiratoria exacerbada por AINE, enfermedad cutánea exacerbada por AINE, urticaria/angioedema inducida por AINE. Este último grupo, urticaria/angioedema inducida por AINE por mecanismo no inmunológico, es la reacción a AINE más frecuente en la práctica clínica.

El estudio de alergia a medicamentos en muy pocos casos consta inicialmente de pruebas cutáneas (intraepidérmicas o prick test, e intradermoreacción) con el objetivo de detectar Inmunoglobulina E (Ig E) específica, las cuales en la mayoría de los casos son negativas, aún pudiendo ser alérgico a los mismos. Las pruebas cutáneas con medicamentos son de baja rentabilidad, excepto en el caso de los que actúan como antígenos completos (hormonas, enzimas) o en el caso de β -lactámicos. Ante el bajo poder de las pruebas cutáneas con medicamentos, se precisa recurrir, con objeto de intentar confirmar o descartar un diagnóstico de certeza, a la prueba Gold estándar para el estudio de alergia a medicamentos: la prueba de provocación oral controlada con medicamentos (ingerirlos por la boca), o por vía parenteral (inyecciones intramusculares, IM o intravenosas, IV) o por vía subcutánea[7-11]. En el caso de las reacciones tardías por medicamentos se realizan pruebas epicutáneas con el medicamento.

El objetivo de este estudio fue realizar un adecuado diagnóstico de Hipersensibilidad a AINEs a partir de una buena historia clínica, así como las características demográficas y

clínicas de nuestra población, y ofrecer medicación alternativa a AINEs en base a los inhibidores selectivos de la COX-2, mediante la realización de una provocación oral controlada con éstos. Conocer la tolerancia a inhibidores selectivos de la COX-2 en pacientes con hipersensibilidad a AINEs brinda oportunidades terapéuticas en estos pacientes, asociado a un buen perfil de seguridad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio en práctica clínica regular con 26 pacientes consecutivos seleccionados de la consulta de Alergia del Hospital Cayetano Heredia (Lima, Perú) entre los meses de enero a setiembre 2018, con diagnóstico por anamnesis de Hipersensibilidad a AINEs. En todos los pacientes seleccionados se realizó una provocación oral controlada (POC) con Etoricoxib (inhibidor selectivo de la COX-2). Previamente se les explicó detalladamente el procedimiento, como sus riesgos y beneficios. Todos los pacientes o sus tutores aceptaron el procedimiento y firmaron un consentimiento informado previo al estudio. Los pacientes no fueron premedicados, no habían presentado sintomatología adversa a AINEs en los 2 meses previos a la POC, y no hubo grupo control.

La POC con Etoricoxib consistió en administrar dosis progresivamente crecientes de Etoricoxib (7.5mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg) en un intervalo de 2 horas, y posteriormente, tuvieron 2 horas de observación en el mismo ambiente del hospital, donde se monitorizaba la condición clínica de los pacientes. Las reacciones inmediatas durante o posterior (durante las 2 horas de la última toma de Etoricoxib) a la POC, fueron tratadas y controladas en el hospital hasta el cese de la reacción. En el caso de buena tolerancia a Etoricoxib durante las 2 horas de observación, se les daba de alta con una hoja de instrucciones para identificar y tratar posibles eventos adversos de forma ambulatoria, en las siguientes 24 horas de la última toma de Etoricoxib, la cual era detalladamente explicada. La dosis acumulada máxima fue de 202.5 mg de Etoricoxib.

RESULTADOS

La población del estudio constó de 17 mujeres (62.9%) y 10 hombres (37.1%), con una edad media de 29.7 años (mínima: 16, máxima: 66 años).

Todos los pacientes cursaron con reacciones adversas a 2 o más grupos de AINEs. La manifestación clínica más frecuente fue angioedema (palpebral, labial, facial) a los minutos/horas de recibir un AINE, el cual fue observado en todos los pacientes (100%). La zona predominante del angioedema fue palpebral (96.3%). Otros síntomas reportados fueron urticaria (3.7%) y anafilaxia (11.1%). Ningún paciente reportó shock anafiláctico por AINEs previamente a este estudio.

La POC con Etoricoxib fue negativa (buena tolerancia) en 25 pacientes (92.6%) y positiva (mala tolerancia) en 2 pacientes (7.4%). El tiempo de inicio de sintomatología a Etoricoxib fue tanto inmediato como tardío. Una POC positiva se observó a los minutos

de la toma de 60 mg (dosis acumulada de 112.5mg de Etoricoxib), desencadenando hidrorrea, prurito ocular y angioedema palpebral, por lo que la POC fue suspendida, tratada, recibiendo adrenalina IM, dexametasona IM y clorfeniramina IM y fue controlada en menos de 1 hora, excepto el angioedema palpebral que remitió en horas. Otra POC positiva se dio a las 6 horas de la última toma de 90mg (dosis acumulada de 205 mg de Etoricoxib) desarrollando habones en la espalda controlados con antihistamínico oral en horas.

El paracetamol no fue tolerado (por anamnesis) en los 2 pacientes que no toleraron Etoricoxib (7.4%), todo el resto de pacientes con hipersensibilidad a AINEs (92.6%) si toleraban Paracetamol y no requirieron POC con Paracetamol para valorar su tolerancia. No se valoró tolerancia a meloxicam en este estudio.

La mayoría de pacientes con hipersensibilidad a AINEs asociaron enfermedades atópicas previas, el 88.9 % de pacientes presentó rinitis alérgica por ácaros de polvo (24) y 14.8 % alergia a crustáceos (4). Sólo 3 pacientes con hipersensibilidad a AINEs no tenían antecedentes de atopia (11.1%). El angioedema palpebral fue observado en 95.8% (23) de los pacientes con antecedentes de atopia.

CONCLUSIONES

La hipersensibilidad a diferentes grupos de AINEs (2 o más grupos químicos), nos sugiere reacciones adversas por reactividad cruzada (mecanismo no inmunológico), lo que obliga a la prohibición absoluta de todos los AINEs, y proponer la búsqueda de medicación alternativa a éstos. Tras conocer que este tipo de reacciones están asociadas a la inhibición de COX-1, la utilización de fármacos que inhiban selectivamente a COX-2 sería una alternativa de manejo para este grupo de pacientes[12,13], lo cual incluye la confirmación de la tolerancia a inhibidores selectivos de la COX-2 mediante una POC [14,15].

En este estudio, se observó que los inhibidores selectivos de la COX-2 no parecen presentar reactividad cruzada con los AINEs con función inhibidora de la COX-1 en la mayoría de pacientes, sin dejar de mencionar que un escaso porcentaje de pacientes pueden tener hipersensibilidad tanto a fármacos que inhiban parcial, débilmente o selectivamente a COX-1 como a COX-2, en quienes la indicación de evitación es a la totalidad de AINEs.

En los pacientes con hipersensibilidad a AINEs, la presencia de atopia se ha postulado como factor de riesgo para el desarrollo de la presentación clínica cutánea, predominantemente angioedema palpebral, además de haber sido reportado frecuentemente en países con elevada prevalencia de sensibilización a ácaros de polvo. Nuestro estudio fue realizado en población peruana residente en la costa con gran exposición a los ácaros de polvo, y se observó que casi la totalidad de pacientes con rinitis alérgica por ácaros de polvo desarrollaron angioedema palpebral tras toma de AINEs, respaldando reportes previos.

REFERENCIAS

1. Pairet M, van Ryn J. Measurement of differential inhibition of COX-1 and COX-2 and the pharmacology of selective inhibitors. *DrugsToday*. 1999;35:251-65.
2. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:832-6.
3. Anderson JA, Adkinson NF Jr. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA*. 1987;258:2891-9.
4. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *ClinExpAllergy*. 2011;41:86-95.
5. Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E, Sanak M. Hypersensitivity to Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. In: Adkinson, Busse, Bochner, Holgate, Simons & Lemanske, eds. *Middleton's Allergy*, 7th ed. St. Louis: MosbyElsevier; 2009. p. 227-43.
6. Stevenson DD, Sánchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:177-80.
7. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-López N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68:1219-32.
8. W. Aberer, A. Bircher, A. Romano, M. Blanca, P. Campi, J. Fernandez, K. Brockow, W.J. Pichler, P. Demoly for ENDA, and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63
9. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy*. 2011;66(7):818-29.
10. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann InternMed*. 2004;140(12):1001-6.
11. 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. *PediatrAllergyImmunol*. 2018;29(5):469-480.
12. Quiralte J, Delgado J, Sáenz de San Pedro B, López-Pascual E, Nieto MA, Ortega N, et al. Safety of the new selective cyclooxygenase type 2 inhibitors rofecoxib and

- celecoxib in patients with anaphylactoid reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93:360-4.
13. Ortega N, Álvarez MJ, Almeida L, Blanco C, Castillo R, García-Dumpiérrez A, et al. Nimesulida: Una nueva alternativa en pacientes con intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos? *RevEspAlergolInmunolClin.* 1998;13:195.
 14. Blanca-López N, Torres M, Doña I, Campo P, Rondón C, Seoane Reula ME, et al. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *ClinExpAllergy.* 2013;43:85-91.
 15. Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. *ClinExpAllergy.* 2011; 41: 96-103.
 16. Quiralte J, Blanco C, Delgado J, Ortega N, Alcántara M, Castillo R et al. Challenge based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug induced-reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17(3):182-8.
 17. Quiralte J. Aspirin-induced isolated periorbital angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 81: 459.
 18. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 98: 678-85.
 19. Capriles-Behrens E, n J, Sánchez-Borges M. NSAID facial angioedema in a select pediatric atopic population. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000;10:277-9.