

REACCIONS DE HIPERSENSIBILITAT A AINES. PROTOCOL D'ACTUACIÓ



M^a Dolores de la Peña
Servei Farmàcia
Hospital Universitari de Bellvitge

I “Matí Al·lèrgia Bellvitge” de reaccions
al·lèrgiques a fàrmacs 28/09/2016

INTRODUCCIÓN

- Los AINE son un extenso grupo de fármacos con estructuras químicas muy distintas y no necesariamente relacionadas entre sí que poseen propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias.
- Dada la alta prevalencia de cuadros clínicos susceptibles de ser tratados con estos medicamentos, los AINE son uno de los grupos farmacológicos más utilizados en terapéutica, y que registra mayor consumo en España.
- En la guía del dolor agudo del hospital se incluyen los AINE, en asociación con otros analgésicos.
- ¿ Qué hacer ante un paciente con sospecha de haber presentado una reacción de hipersensibilidad a uno o más AINES ?.

CLASIFICACIÓN SEGÚN ESTRUCTURA QUÍMICA

1. Salicilats: **àcid acetilsalicílic**, **acetilsalicilat de lisina**.
 2. Derivats indolacètics: **indometacina**.
 3. Derivats arilacètics: aceclofenac, **diclofenac**, nabumetona, ketorolac.
 4. Derivats arilpropionics: dexibuprofè, **dexketoprofè**, flurbiprofè, **ibuprofè**, ketoprofè, naproxè.
 5. Oxicams: lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam.
 6. Fenamats: àcid mefenàmic, àcid niflúmic.
 7. Coxibs: celecoxib, etoricoxib, parecoxib.
 8. Altres: isonixina, clonixina (clonixinat de lisina).
- Classificats com analgèsics:
1. Anilides: **paracetamol** (acetaminofen)
 2. Pirazolones: **metamizol** (dipirona), propifenazona

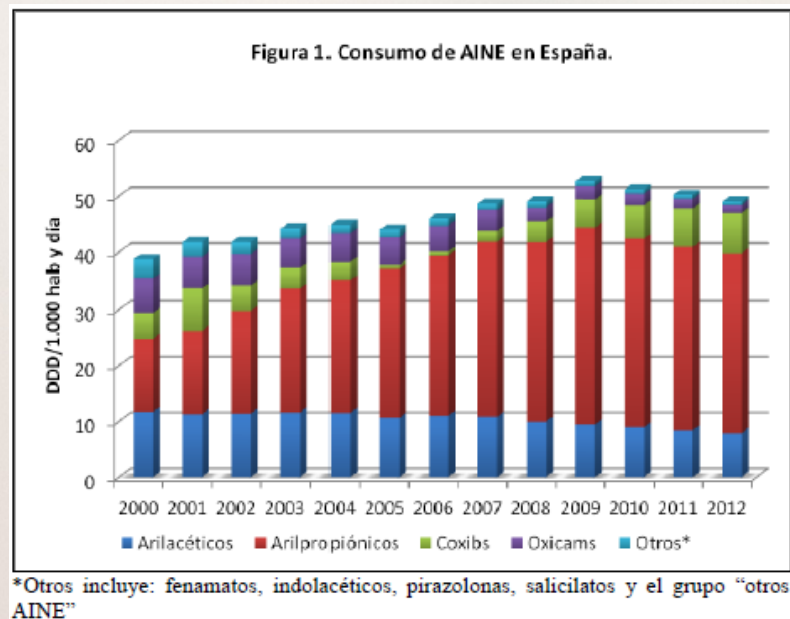
En **negreta** els principis actius disponibles a la guia HUB.

CLASIFICACIÓN SEGÚN POTENCIA INHIBIDORA DE COX-1 Y COX-2

1. AINEs que inhibeixen preferiblement la COX-1: àcid acetilsalicílic, diclofenac, flurbiprofè, ibuprofè, indometacina, ketoprofè, ketorolac, àcid mefenàmic, naproxè, piroxicam.
2. AINEs que inhibeixen preferiblement la COX-2, però també inhibeixen la COX-1: meloxicam, nabumetona
3. AINEs inhibidors selectius de la COX-2: celecoxib, etoricoxib, parecoxib.

UTILIZACIÓN DE AINES EN ESPAÑA 2000-2012

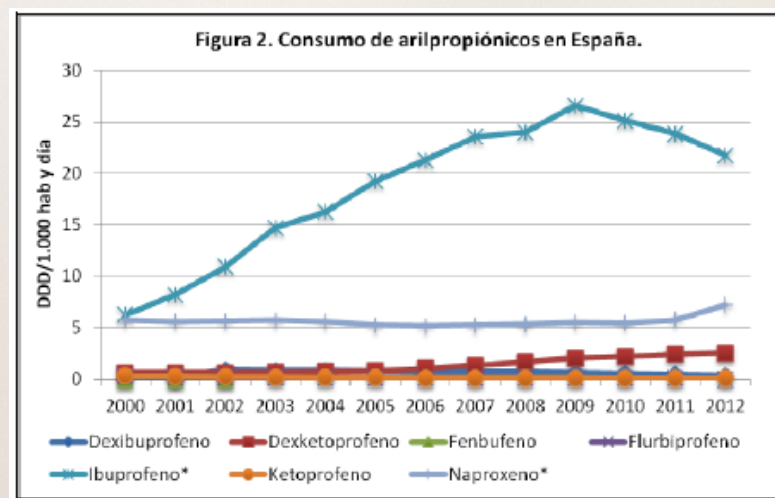
- El consumo de AINE en España ha pasado de 38,7 DHD en el año 2000 a 49 DHD en el año 2012 lo que supone un incremento del 26,5%.
- No obstante, desde el año 2009 se observa una tendencia hacia la disminución del consumo total (fig 1).
- En términos absolutos los derivados aril propiónicos son los AINE más utilizados a lo largo de todo el periodo, representando el 65,1% del consumo de AINE en 2012



Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. Fecha de publicación: 27/01/2014

CONSUMO DE DERIVADOS ARIL PROPIÓNICOS

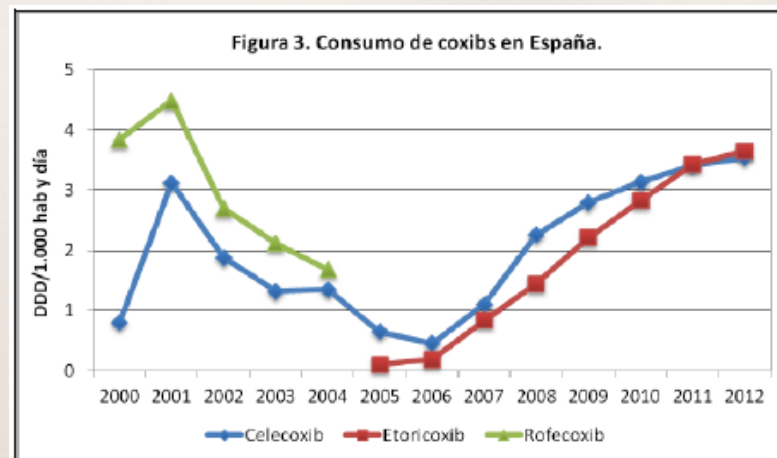
- Los derivados arilpropiónicos ha sido el grupo de AINE más consumido, con 13,1 DHD en 2000 y 31,9 DHD en 2012 (incremento del 143,7%).
- **Ibuprofeno fue el principio activo más utilizado** en términos absolutos y su consumo aumentó de 6,2 DHD en 2000 a 26,5 DHD en 2009. Sin embargo a partir de ese año su consumo descendió hasta 21,5 DHD en 2012



Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. Fecha de publicación: 27/01/2014

CONSUMO DE COXIBS

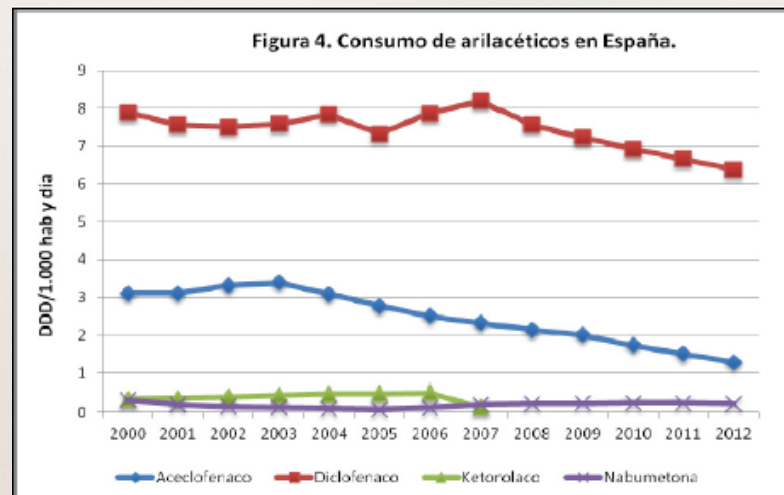
- La utilización de COXIB (celecoxib y rofecoxib) aumentó el primer año de la serie (2000-2001) de 4,6 DHD a 7,6 DHD y descendió hasta 3,0 DHD en **2004**, cuando **se retiró rofecoxib por motivos de seguridad**.
- **En el año 2005 se comercializa etoricoxib**. A partir del año 2006 el consumo de COXIB (celecoxib y etoricoxib) se incrementa, alcanzado 7,2 DHD en 2012, representando el **14,7% del consumo de total de AINE en 2012**.



Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España durante el periodo 2000-2012 . Fecha de publicación: 27/01/2014

CONSUMO DE ARILACÉTICOS

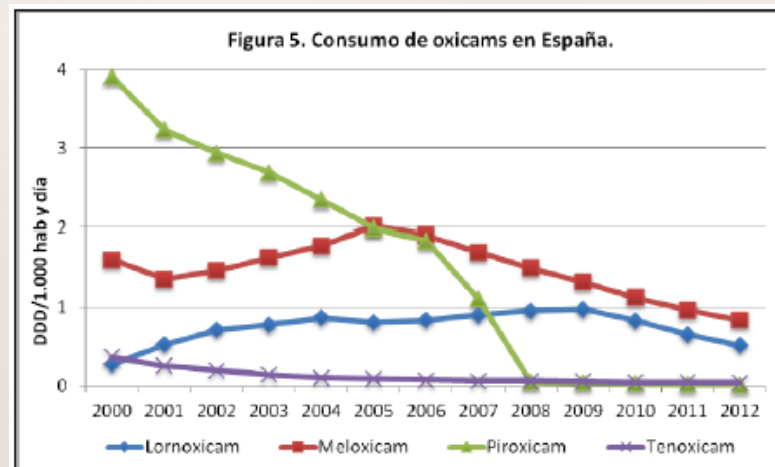
- El consumo de derivados arilacéticos ha disminuido un **32,5%** pasando de 11,7 DHD en 2000 a 7,9 DHD en 2012 y representan el 16,1% del consumo de total de AINE en el último año analizado.
- **Ketorolaco** pasa en 2007 a ser medicamento de uso hospitalario por el riesgo de complicaciones graves de úlcera péptica y daño renal agudo.
- El consumo de **Diclofenaco** a partir del año 2008 disminuye **progresivamente** coincidiendo con la publicación de datos que lo relacionan con un **incremento del riesgo aterotrombótico** respecto a otros AINE y un riesgo similar que el de los COXIB.



Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. Fecha de publicación: 27/01/2014

CONSUMO DE OXICAMS

- El consumo de derivados oxicámicos (oxicam) ha disminuido a lo largo del periodo estudiado desde 6,1 DHD en 2000 hasta 1,4 DHD en 2012
- El piroxicam pasó de constituir el 63,4% del consumo de total de oxicam en 2000 hasta el 1,9% en 2008, año posterior al cambio de estatus administrativo a medicamento de **Diagnóstico Hospitalario (DH)** por su mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales y de reacciones cutáneas graves en comparación con otros AINE.



Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. Fecha de publicación: 27/01/2014

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Table 1. Classification of Adverse Drug Reactions

Adverse drug reactions	Type A	Related to pharmacological actions	Drug induced-toxicity		
			Side effects		
			Secondary effects		
			Drug interactions		
	Type B	Not related to pharmacological actions	Drug intolerance		
			Idyosyncratic reactions		
			Hypersensitivity reactions	Allergic mechanism	IgE-mediated
				Nonallergic mechanism	T cell-mediated
					Cross-intolerance to NSAIDs

Abbreviation: NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

- Reacciones tipo B representan 6-10%
- HDRs (hypersensitivity drug reactions) incluyen reacciones mediadas por mecanismos inmunológicos y no inmunológicos.

I Doña, E Barrionuevo, N Blanca-Lopez, MJ Torres, TD Fernandez, C Mayorga, G Canto, M Blanca. Trends in Hypersensitivity Drug Reactions: More drugs, More Response Patterns, More Heterogeneity. J Investig Allergol Clin Immunol 2014; Vol. 24(3): 143-153

TIPOS DE REACCIONES

- Reacciones de hipersensibilidad no inmunológicas, relacionadas con la inhibición del enzima COX-1 y la liberación de histamina y leucotrienos. También llamadas de Intolerancia cruzada (IC), son las más frecuentes, están producidas por distintos fármacos no relacionados químicamente.
- Reacciones de hipersensibilidad inmunológicas. Respondedores selectivos (RS), la respuesta alérgica es a un solo fármaco, al que el paciente ha estado expuesto al menos una vez. Los pacientes toleran otros fármacos químicamente no relacionados.

REACCIONES NO MEDIADAS INMUNOLÓGICAMENTE (IC)

■ Hipersensibilidad cutánea

- Enfermedad cutánea exacerbada por AINEs (NECD) en pacientes con urticaria crónica (UC).
- Urticaria/angioedema inducida por AINEs (NIUA) en pacientes sin UC. Más frecuente que NECD, las reacciones pueden ser severas y los pacientes desarrollar síntomas sistémicos o anafiláxis.

■ Hipersensibilidad respiratoria

- Enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs (NERD). Exacerbación de síntoma de asma i/o rinitis en pacientes con síntomas respiratorios previos (rinitis, pólipos nasales, i/o asma bronquial). Algunos pacientes presentan reacciones mixtas con síntomas respiratorios y cutáneos.

REACCIONES MEDIADAS INMUNOLÓGICAMENTE (RS)

- **Urticaria/angioedema o anafiláxis inducida por un único AINE (SNIUAA). Reacciones inmediatas (mediadas por IgE).**
 - Ocurren en menos de 1 hora después de la administración del fármaco.
 - Manifestaciones clínicas: urticaria y/o angioedema (pirazolonas, paracetamol, AAS) y anafiláxis (pirazolonas, piroxicam, ibuprofeno, diclofenaco. No se han confirmado casos con aspirina).
- **Reacciones de hipersensibilidad retardadas inducidas por un AINE (NIDHR)(mediadas por T cell)**
 - Ocurren entre 24-48 h después de la administración del fármaco.
 - Exantema maculopapular es la reacción más frecuente. Se pueden afectar diversos órganos además de la piel, pulmón, SNC, riñón, hígado(pirazolonas, ácidos arilacéticos y propiónicos)

CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES INDUCIDAS POR AINES

Table 3. Classification of Reactions Induced by NSAIDs

Type of Reaction	Clinical Manifestations	Timing of Reaction	Underlying Disease	Cross-reactivity	Putative Mechanism	
NSAID-exacerbated respiratory disease (NERD)	Bronchial obstruction, dyspnea and/or nasal congestion/rhinorrhea	Acute (usually immediate to several hours after exposure)	Asthma/rhinosinusitis	Cross-reactive	Non-allergic	COX-1 inhibition
NSAID-exacerbated cutaneous disease (NECD)	Wheals and/or angioedema		Chronic urticaria			COX-1 inhibition
NSAID-induced urticaria/angioedema (NIUA)	Wheals and/or angioedema		No underlying chronic disease			Unknown, probably COX-1 inhibition
Single NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA)	Wheals and/or angioedema/anaphylaxis		No underlying chronic disease	Non cross-reactive	Allergic	IgE-mediated
Single NSAID-induced delayed reactions (SNIDR)	Various symptoms and organs involved (eg. fixed drug eruption, SJS/TEN, nephritis)	Delayed onset (usually >24 h after exposure)	No underlying chronic disease			T cell-mediated

Abbreviations: COX, cyclooxygenase; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.
Source: Kowalski ML et al. Allergy. 2013;68(10):1219-32.

I Doña, E Barrionuevo, N Blanca-Lopez, MJ Torres, TD Fernandez, C Mayorga, G Canto, M Blanca. Trends in Hypersensitivity Drug Reactions: More drugs, More Response Patterns, More Heterogeneity. J Investig Allergol Clin Immunol 2014; Vol. 24(3): 143-153

EPIDEMIOLOGIA

- AINEs son los fármacos que producen reacciones de hipersensibilidad con mayor frecuencia.
- Las reacciones más frecuentes son las que afectan a la piel, urticaria y/o angioedema.
- La prevalencia en la población general es de 0,5 al 1,9%-2,5% según las fuentes.
- La prevalencia aumenta en pacientes con urticaria crónica (hasta el 30%) y en pacientes asmáticos (hasta el 21%).
- Las mujeres son más propensas que los hombres a desarrollar alergias por fármacos.
- Mayor frecuencia de reacciones de intolerancia cruzada, 76% versus reacciones alérgicas 24%.

I Doña, N Blanca-López, MJ Torres, J García-Campos, I García-Núñez, F Gómez, M Salas, C Rondón, MG Canto, M Blanca. Drug Hypersensitivity Reactions: Response Patterns, Drug Involved, and Temporal Variations in a Large Series of Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; Vol. 22(5): 363-371

- Estudio evalúa a 4460 pacientes con reacciones de hipersensibilidad a fármacos (DHRs) en un periodo de 6 años.
- Basándonos en la Historia Clínica, 37% debidas a AINEs, 29% a antibióticos betalactámicos (BLs), 15% a antibióticos no BLs y 18% a otros fármacos.
- El análisis de los 1683 pacientes confirmados como alérgicos, mostró que el diagnóstico más frecuente fue hipersensibilidad a múltiples AINEs (47,29%)
- La reacción de hipersensibilidad más frecuente fue urticaria/angioedema debida a intolerancia cruzada a diversos AINEs.
- Las mujeres fueron más susceptibles a desarrollar alergias que los hombres.

AINEs IMPLICADOS EN HDRs EN UN PERIODO DE TRES DÉCADAS

- En el periodo 1980-1990, **pirazolonas y AAS** son las que produjeron más HDRs.
- Del 1991 al 2000, **AAS** fue el más frecuente y pirazolonas descienden.
- En el periodo 2001-2010, los **derivados del ácido propiónico** fueron los más frecuentes (del 2% en el primer periodo al 37,3% en la tercera decada), AAS ocupa el segundo lugar y pirazolonas ocupan el último.

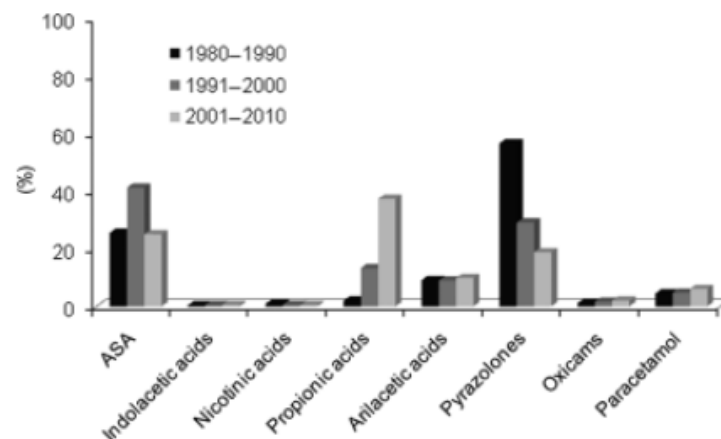


Fig. 2. Drugs involved in reactions induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs in different periods of time. ASA, aspirin-sensitive asthma.

AINEs Y TIPOS DE HDRs

- Análisis en un grupo de 659 pacientes con HDRs confirmada a AINEs.
- En pacientes con CI el 36,56% de reacciones fueron inducidas por derivados del ácido propiónico, seguidas por AAS (24,68%) y pirazolonas (18,19%)
- Paracetamol indujo respuesta en 8,16% de pacientes con CI.
- Pirazolonas fueron las más frecuentes en SR (44,61%), seguidas de derivados del ácido propiónico (25,76%).

Table 4. Drugs involved in reactions induced by NSAIDs reported by patients diagnosed as CI and SR

NSAIDs	CI n (%)	SR n (%)	P
ASA	293 (24.68)	22 (8.46)	0.0001
Indolacetic acid	6 (0.5)	0 (0)	ND
Nicotinic acid	7 (0.58)	0 (0)	ND
Arylacetic acid	105 (8.84)	33 (12.69)	ND
Propionic acid	434 (36.56)	67 (25.76)	0.001
Pirazolone	216 (18.19)	116 (44.61)	0.0001
Oxicam	29 (2.44)	2 (0.7)	ND
Paracetamol	97 (8.16)	20 (7.69)	ND

AIA, aspirin-induced asthma, CI, cross-intolerance; SR, selective responders; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

I. Doña, N. Blanca-López, J. A. Cornejo-García, M. J. Torres¹, J. J. Laguna, J. Fernández, A. Rosado, C. Rondón, P. Campo, J. A. Agúndez, M. Blanca¹ and G. Canto, Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. 2010 Blackwell Publishing Ltd, *Clinical & Experimental Allergy*, 41 : 86–95

SÍNTOMAS PRESENTADOS

Table 6. Symptoms reported by patients after NSAID intake. We compared the CI and SR groups.

Symptoms reported by patients after NSAID intake	CI <i>n</i> (%)	SR <i>n</i> (%)	<i>P</i>
Urticaria + angio-oedema	311 (61.8)	73 (46.8)	0.0001
Non-urticarial rash	1 (0.2)	6 (3.9)	0.0001
Eczema	2 (0.4)	1 (0.6)	ND
Asthma	38 (7.5)	1 (0.6)	0.008
Rhinitis	6 (1.2)	1 (0.6)	ND
Rhinitis + asthma	6 (1.2)	1 (0.6)	ND
Glottis oedema	10 (1.9)	0	ND
Anaphylaxis	36 (7.1)	66 (42.3)	0.0001
Skin + airways	93 (18.2)	7 (4.6)	0.0001

We compared the CI and SR groups.

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; CI, cross-intolerance; SR, selective responders.

I. Doña, N. Blanca-López, J. A. Cornejo-García, M. J. Torres¹, J. J. Laguna, J. Fernández, A. Rosado, C. Rondón, P. Campo, J. A. Agúndez, M. Blanca¹ and G. Canto, Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. 2010 Blackwell Publishing Ltd, Clinical & Experimental Allergy, 41 : 86–95

MANEJO DE LOS PACIENTES

- Pacientes con hipersensibilidad mediada por mecanismo inmunológico (SR), deberán evitar el fármaco responsable y los químicamente relacionados (D).
- Pacientes con hipersensibilidad no mediada por mecanismo inmunológico (CI), evitarán los inhibidores potentes de la COX-1 (C).
- Más del 80% de pacientes CI pueden tolerar inhibidores débiles de COX-1 (paracetamol) e inhibidores preferentes de COX-2 (meloxicam)(C).
- Pacientes con NERD toleran bien inhibidores selectivos de COX-2 (B).
- Pacientes con NECD y NIUA presentan un 7-33% de respuestas positivas a COX-2 (D)

GUIA PER A LES REACCIONES D'HIPERSENSIBILITAT A ANTIINFLAMATORIS NO ESTEROIDALS (AINES)

Comité del dolor

Servicio de ANE Dra. Antonia Dalmau

Servicio de ALG Dra. Mercè Corominas

Servicio de FAR Dra. M^a Dolores de la Peña

Amb aquesta guia es pretén donar una orientació del que cal fer quan ens trobem amb un malalt amb l'antecedent de sospita d'haver presentat una reacció d'hipersensibilitat a un o diversos AINES.

El primer que s'ha de fer es intentar historiar bé com ha estat la reacció (fàrmac, clínica de la reacció, dosis, interval de temps entre presa i reacció, tractament que va precisar...) i també saber quins AINES ha tolerat prèvia i posteriorment..

Reaccions d'hipersensibilitat no immune

Reaccions amb AINES generalment degudes a la inhibició de COX-1.

- Exacerbació de malalties respiratòries.- Asma i rinitis . En pacients que ja presenten asma o rinosinusitis crònica concomitant (també poliposis nasal). La malaltia respiratòria exacerbada per AINEs (MREA), coneguda anteriorment com malaltia de Widal o triada ASA, es caracteritza perquè els pacients presenten asma intrínseca, poliposi nasal i exacerbació dels seus símptomes al prendre AINE
- Exacerbació de símptomes cutanis.- Urticària i angioedema en pacients amb urticària crònica. Els pacients presenten exacerbació de la seva urticària. Un cop resolta la urticària, el pacient torna a tolerar AINES.
- Inducció d'urticària/angioedema en individus que no presenten una malaltia respiratòria o cutània de base.

Aquestes reaccions es presenten de forma aguda, immediatament o al cap d'unes hores després de l'exposició a l'AINE i generalment estan en funció de la potència de l'AINE per inhibir la COX-1 i de la dosi administrada.

Reaccions d'hipersensibilitat immune

Reaccions al·lèrgiques (generalment a un sol fàrmac o pocs fàrmacs de la mateixa estructura)

- Urticària /Angioedema o anafilaxi a un sol antiinflamatori (o altres del mateix grup) al cap de pocs minuts a unes hores de prendre'l . Son reaccions mediades per IgE
- Reaccions sistèmiques amb afectació de diferents sistemes (cutani, renal, hepàtic, etc).- Son reaccions retardades (apareixen al cap de 24 hores) i son mediades per cèl·lules T. Un exemple de reacció cutània considerada lleu seria l'exantema fix pigmentari

QUE CAL FER DAVANT D'UN MALALT QUE REFEREIX “AL·LÈRGIA” ALS AINES

- Si el malalt ha presentat reacció amb un AINE i posteriorment ha tolerat AINES de grups químics diferents, evitar el grup d'AINES amb el que suposadament ha fet la reacció i administrar AINES d'altres grups que ja ha tolerat.
- Si el malalt ha presentat reacció a dos o mes AINES d'estructura química diferent, probable hipersensibilitat no immune a AINES, evitar AINES i derivar per estudi. En aquest cas s'ha demostrat que aquests pacients, en un percentatge alt, poden tolerar Paracetamol a dosis inferiors a 1000 mg, inhibidors de la COX1 de baixa potencia (meloxicam) i inhibidors de COX-2. Compte en els pacients que d'entrada no toleren paracetamol, perquè en una quarta part dels casos no toleraran inhibidors de COX-2. En resum, si es possible s'han de derivar per estudi a l'al·lèrgòleg.
- Si el malalt ha presentat reacció amb un sol AINE, però desconeix si en tolera altres, derivar per estudi.

FÀRMACS ALTERNATIUS EN PACIENTS AMB REACCIÓ D'HIPERSENSIBILITAT NO INMUNE A AINES

ANALGÈSICS

- **Paracetamol**, dosis menors a 1000 mg, si tolera (Antidol®, Apiretal®, Dolocatil®, Efferalgan®, Gelocatil®, Panadol®, Termalgin®, Xumadol®)
- Paracetamol associat a altres fàrmacs (Adalgur®, Algidol®, Analgilasa®, Dolgesic®)

Opiacis menors:

- **Codeïna** (Codeisan®, Histaverin®, Toseina®)
- **Tramadol** (Adolonta®, Ceparidin®, Dolpar®, Tioner®, Tradonal®, Zytram®)
- *Tapentadol* (Palexia®)

Opiacis majors:

- **Buprenorfina** (Buprex®, Suboxone®, Transtec®)
- **Fentanilo** (Actiq®, Durogesic®, Fendivia®, Fentanest®, Matrifen®)
- Meperidina, Petidina (Dolantina®)
- **Morfina** (Oramorph®, Mst Continus®, Sevredol®, Skenan®)
- *Oxicodona* (Oxycontin®, Oxinorm®)

ANTIINFLAMATORIS

- *Meloxicam* (Meloxicam®, Movalis®, Parocin®) si tolera
- *Coxibs*: Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, si tolera
- **Corticoides**

Altres antiinflamatoris i antirreumàtics no esteroïdals

- Condroitin Sulfato (Condrosan®, Condrosulf®)
- Diacereïna (Galaxdar®, Glizolan®)
- Glucosamina (Cartisorb®, Coderol®, Glufan®, Xicil®)

Antiinflamatoris tòpics:

- Capsaicina (Capsidol®, Gelcen®,)

ANTIMIGRANYOSOS

Agonistes selectius de receptors 5-HT₁:

- Almotriptan (Almogran®, Almotriptan®, Amignul®)
- Rizatriptan (Maxalt®)
- **Sumatriptan** (Imigran®)
- Zolmitriptan (Zomig®)

Alcaloides del cornezuelo:

- *Ergotamina* (Cafergot®)

Altres antimigranyosos:

- *Pizotifeno* (Mosegor®)

ANTITÈRMICS

- **Paracetamol**

ESPASMOLÍTICS

- **Butilescopolamina Bromuro** (Buscapina®)

ANTIPILEPTICS

- **Gabapentina** (Gabapentina®, Neurontin®)
- **Pregabalina** (Lyrica®)

En **negreta** els principis actius disponibles a la guia HUB.

En *cursiva* els principis actius disponibles amb recepta "fàrmac fora guia"

Adaptación de: I. Sánchez-Quiles, M.ª D. Nájera-Pérez, M. Á. Calleja-Hernández, F. Martínez-Martínez, J. Belchí-Hernández⁴ y M. Canteras. **Mejora del conocimiento sobre reacciones alérgicas cruzadas en dos grupos de medicamentos: b-lactámicos y AINEs** Farm Hosp. 2013;**37**(6):499-509



GRACIAS