



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Reacciones cutáneas a los antiinflamatorios no esteroideos

Dr. Mario Sánchez Borges*, **, Dr. Arnaldo Capriles Hulett*, ***, Dr. Fernan Caballero Fonseca*, ***

Centro Médico Docente La Trinidad

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son compuestos que interfieren la síntesis de las prostaglandinas y la inflamación a través de la inhibición de las enzimas ciclo-oxigenasas del ácido araquidónico (COX). La aspirina y todos los AINEs "clásicos" ejercen efectos inhibitorios sobre las isoenzimas COX-1 y COX-2, pero en los últimos años se han incorporado nuevos AINEs que inhiben preferencialmente a la COX-2, tales como el nimesulide y el meloxicam. Más recientemente fueron introducidos los inhibidores selectivos de COX-2 o coxibs que son más específicos y poseen una mejor tolerancia gastrointestinal.

Ya que la teoría más aceptada para explicar la patogénesis de las reacciones adversas a los AINEs es la teoría de la ciclooxigenasa, según la cual la inhibición de COX-1 desviaría el metabolismo del ácido araquidónico hacia la vía de la lipoxigenasa resultando en hiperproducción de cisteinil leucotrienos⁽¹⁾, la disponibilidad de inhibidores selectivos y específicos ha permitido explorar la tolerancia de los pacientes sensibles a AINEs a estos nuevos fármacos.

En el presente artículo nos referiremos a las reacciones adversas cutáneas a los AINEs más frecuentemente observadas en nuestra práctica, que son la urticaria y el angioedema.

Reacciones adversas a los AINES

Diversas manifestaciones de hipersensibilidad cutánea secundarias a la administración de AINEs han sido descritas en la literatura, tales como erupción maculopapular, erupción fija, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, vasculitis, eritema nodoso, y dermatitis por contacto y fotocontacto. De ellas, las más frecuentes y mejor estudiadas son la urticaria y el angioedema.

Recientemente propusimos una clasificación de las reacciones alérgicas y pseudoalérgicas a los

AINEs basados en el patrón farmacológico (reacción a un solo compuesto, reactores simples, o reacciones a múltiples AINEs, reactores cruzados) y el patrón clínico (síntomas y signos) que presentan los pacientes⁽²⁾. Esta clasificación, que es útil para la práctica clínica, incluye 4 patrones: 1. Respiratorio: el asma con intolerancia a la aspirina, síndrome de Samter, tríada de aspirina o enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA). 2. Cutáneo: urticaria y angioedema. 3. Sistémico: reacciones anafilácticas y anafilactoides inducidas por aspirina y otros AINEs. 4. Mixto: una combinación de angioedema facial y manifestaciones de la vía aérea superior tales como rinorrea, edema laríngeo, y conjuntivitis.

La urticaria y el angioedema pueden constituir la única manifestación clínica o pueden acompañar a reacciones más generalizadas tales como las sistémicas. Con menor frecuencia se observan cuando pacientes con EREA son expuestos a aspirina u otros AINEs.

Urticaria y angioedema inducidos por AINES

Se ha descrito urticaria o angioedema por AINEs en hasta el 0,3 % de la población⁽³⁾, pero estos se observan con mayor frecuencia en individuos atópicos⁽⁴⁾, en pacientes con dolor agudo⁽⁵⁾, en adultos jóvenes del sexo femenino⁽⁶⁾ y en pacientes con urticaria crónica⁽⁷⁾.

La patogénesis de la urticaria y el angioedema por AINEs en pacientes cros-reactivos probablemente sea la misma que la de las reacciones respiratorias, a través de la inhibición de COX-1. Un artículo reciente de Setkowitz y col. demostraron que 18 de 36 pacientes con urticaria crónica idiopática que reaccionaron a aspirina pudieron tolerar rofecoxib y celecoxib; dichos pacientes tenían niveles basales elevados de LTE4 urinario, y la severidad y duración de las reacciones cutáneas correlacionaron con dichos niveles. En 8 de los 18 pacientes los niveles de LTE4 urinario se duplicaron durante la provocación con aspirina. Los autores concluyeron que la urticaria y el angioedema desencadenados por aspirina en pacientes con urticaria crónica idiopática son procesos dependientes de la COX-1⁽⁸⁾.

En soporte de esta teoría, la mayoría (aunque no todos) de los pacientes cros-reactivos a AINEs con

* Servicio de Alergología e Inmunología, Centro Médico Docente la Trinidad.

** Clínica El Avila.

***Centro Médico de Caracas, Caracas.

DIRECCIÓN: Dr. Mario Sánchez Borges. Centro Médico Docente La Trinidad. La Trinidad, Caracas. e-mail: malsan@cantv.net

urticaria y angioedema toleran los inhibidores selectivos de COX-2 (ver debajo)⁽⁹⁾. Adicionalmente, el pretratamiento con antagonistas de receptores de leucotrienos fue capaz de bloquear las reacciones cutáneas desencadenadas por ibuprofen⁽¹⁰⁾.

Otra observación, que contradecía la teoría de la ciclooxigenasa, era que inhibidores débiles de COX-1, tales como acetaminofen y pirazolona eran capaces de inducir reacciones cutáneas en una proporción variable pero significativa de sujetos cros-reactivos⁽¹¹⁾. El mecanismo de dichas reacciones no ha sido suficientemente estudiado, pero nosotros hemos propuesto que éstas podrían estar relacionadas con la inhibición de un novel producto del gen de la COX-1 recientemente descrito como COX-3⁽¹²⁾.

En los pacientes que reaccionan a un solo AINE y moléculas químicamente similares las reacciones son de naturaleza alérgica, mediadas por una respuesta de anticuerpos específicos de clase inmunoglobulina E.

El diagnóstico de las reacciones cutáneas a AINEs se sospecha por medio de la historia clínica y se comprueba mediante pruebas de provocación oral controlada⁽¹³⁾. Se han propuesto métodos confirmatorios *in vitro*, tales como la prueba flujocitométrica de activación basofílica (FAST) y la prueba de estimulación alérgica celular (CAST), pero estos no se han popularizado por su costo, el requerimiento de equipos sofisticados, la dificultad de su estandarización y la poca sensibilidad⁽¹⁴⁾.

Tolerancia a inhibidores de COX-2 en pacientes con reacciones cutáneas a los AINEs clásicos

En general, los estudios disponibles en la actualidad permiten afirmar que los inhibidores preferenciales y selectivos de COX-2 son absolutamente seguros en pacientes con EREA⁽⁹⁾ y relativamente seguros en pacientes con reacciones cutáneas inducidas por AINEs⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ (Figura 1). El potencial de inducir reacciones correlaciona con la potencia inhibitoria de COX-1 *in vitro* para estas drogas⁽¹⁹⁾, y no pareciera estar relacionado con la presencia de un residuo sulfonamídico^(20,21).

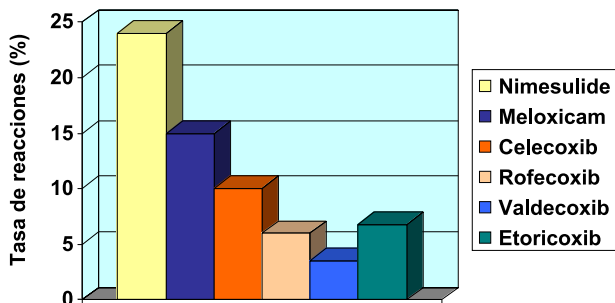


Figura 1. Tolerancia a inhibidores de COX-2 en pacientes sensibles a AINEs clásicos^(15,17,18).

Existe en la actualidad discusión acerca de los posibles mecanismos de la urticaria y el angioedema debidos a inhibidores de COX-2 observados en algunos pacientes con hipersensibilidad a AINEs. Por una parte, algunos investigadores postulan que se trata de reacciones alérgicas mediadas por IgE, lo cual sustentan en el hecho de que a concentraciones terapéuticas los coxibs no inhiben a la COX-1 *in vivo*, y en que los pacientes con EREA y aquellos con urticaria crónica idiopática toleran los inhibidores selectivos de COX-2.

En cambio, nosotros proponemos que las reacciones a coxibs dependen de inhibición de COX-1 por las siguientes razones: 1. Las reacciones se observan en individuos cros-reactivos. 2. Las reacciones pueden ocurrir durante la primera exposición a la droga. 3. Como se mencionó, la tasa de reacciones correlaciona con la inhibición de COX-1 *in vitro*. 4. Serrano y col. pudieron bloquear reacciones cutáneas a celecoxib mediante el pretratamiento con montelukast, un antagonista de los receptores de leucotrienos de tipo 1 (Cis-LTR1)⁽²²⁾.

Existiría entonces un grupo de pacientes "altamente sensibles" a los AINEs con potencial de reaccionar tanto a los inhibidores débiles de COX-1, como a los inhibidores preferenciales o altamente selectivos de COX-2, tal como han propuesto Matucci y col.⁽²³⁾.

Tratamiento del paciente con urticaria y angioedema por AINEs

Tradicionalmente el paciente sensible a AINEs clásicos puede ser tratado con drogas alternativas que no inhiben, o inhiben débilmente, a la COX-1. Ellas incluyen: acetaminofen, floctafenina, trisalicilato de colina y magnesio, salicilato de sodio, salicilamida, salsalate, bromuro de hioscina, tartrato de ergotamina, codeína, dextropropoxifeno y otros opioides.

Recientemente se han utilizado con seguridad relativa los inhibidores de COX-2 en estos pacientes. Sin embargo, la demostración de un incremento de eventos cardiovasculares graves tales como infarto del miocardio y accidentes cerebrovasculares con la administración prolongada de coxibs⁽²⁴⁾, ha constituido un importante revés en el manejo de los enfermos con hipersensibilidad a los AINEs. En la actualidad no está claro si estos eventos adversos también ocurren en pacientes expuestos en forma crónica a AINEs clásicos (naproxen), pero una aproximación razonable es la de evitar el uso de los coxibs que todavía están disponibles en el mercado (celecoxib y etoricoxib) en pacientes que portan o se encuentran en riesgo de sufrir cardiopatías, y utilizarlos para analgesia y disminución de la inflamación en individuos sin riesgo cardiovascular, y exclusivamente durante períodos cortos de tiempo. No se conoce aún si la decisión final de las autoridades reguladoras de los medicamentos será prohibir en forma absoluta el uso de coxibs o se limitará a la colocación de mensajes de advertencia dirigidos a pacientes y

médicos acerca de los riesgos cardiovasculares de dichos medicamentos.

Debemos finalmente mencionar que a pesar de que las moléculas de coxibs que contienen sulfonamida en su estructura (celecoxib y valdecoxib) no parecen inducir con una alta frecuencia reacciones cutáneas comunes tales como urticaria y angioedema, si parecen producir las reacciones más graves típicas de las sulfas, especialmente síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica⁽¹⁶⁾.

REFERENCIAS

1. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J*. 1990;3:588-593.
2. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. The multiple faces of nonsteroidal antiinflammatory drug hypersensitivity. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004;14:329-334.
3. Settipane GA. Aspirin and allergic diseases. *Am J Med*. 1983;74:102-110.
4. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal antiinflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;84:101-106.
5. Strom BL, Carson JL, Lee Morse M, West SL, Soper KA. The effect of indication on hypersensitivity reactions associated with Zomepirac sodium and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 1987;30:1142-1148.
6. Capriles-Behrens E, Caplin J, Sánchez-Borges M. NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic population. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2000;10:277-279.
7. Settipane RA, Constantine HP, Settipane GA. Aspirin intolerance and recurrent urticaria in normal adults and children. *Allergy*. 1980;35:149-153.
8. Setkowicz M, Zembowicz A, Mastalerz L, Radziszewski W, Szczeklik A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) sensitivity in chronic idiopathic urticaria (CIU): Selective involvement of Cyclooxygenase 1 (COX-1) and overproduction of cysteinyl-leukotrienes. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(Suppl):272.
9. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. How safe are COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive subjects with cutaneous reactions? *Allergy Clin Immunol Int*. 2003;15:110-113.
10. Pérez C, Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Pretreatment with montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:1060-1061.
11. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity reactions to weak COX inhibitors. *Allergy Clin Immunol Int-J World Allergy Org*. 2005;17:58-63.
12. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesis/antipyretic drugs: Cloning, structure and expression. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2002;99:13926-13931.
13. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-induced urticaria and angioedema. A reappraisal of its clinical management. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3:599-607.
14. Sanz ML, Gamboa P, de Weck AL. A new combined test with flowcytometric basophil activation and determination of sulfidoleukotrienes is useful for in vitro diagnosis of hypersensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;136:58-72. Epub 2004 Dec 8.
15. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero F, Pérez C. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:201-204.
16. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero F. Adverse reactions to selective cyclooxygenase-2 inhibitors (coxibs). *Am J Ther*. 2004;11:494-500
17. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Tolerante of nonsteroidal anti-inflammatory drug-sensitive patients to the highly specific cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and valdecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:34-38.
18. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase-2 inhibitor, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005 (in press).
19. Warner TD, Giuliano F, Voinovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:7563-7568.
20. Shapiro LE, Knowles SR, Weber E. Safety of celecoxib in individuals allergic to sulfonamide: A pilot study. *Drug Saf*. 2003;26:187-195.
21. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N Engl J Med*. 2003;349:1628-1635.
22. Serrano C, Valero A, Picado C. Usefulness of montelukast to prevent adverse reactions to COX-2 selective inhibitors: A case report. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2005;15:156-157.
23. Matucci A, Parronchi P, Vultaggio A, Rossi O, Brugnolo F, Maggi E, Romagnani S. Partial safety of the new COX-2 inhibitor rofecoxib in NSAIDs high sensitive patients. *Allergy*. 2004;59:1133-1134.
24. Topol EJ. Failing the public health—rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med*. 2004;351:1707-1709.