

## Caracterización de pacientes alérgicos con hipersensibilidad aguda a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

### Characterization of allergic patients with acute hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs

Armando Ginard Cabanas, Kinich Toribio Pájaro, Iglermys Figueroa García, Ilonka Maria Estruch Fajardo, Juan Miguel Báez López, Maria de Jesús Valderrama Puente

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos son de los compuestos con mayor prescripción a nivel mundial y las reacciones de hipersensibilidad hacia ellos son frecuentes.

**Objetivo:** Caracterizar a los pacientes alérgicos con hipersensibilidad aguda a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

**Métodos:** Se realizó estudio descriptivo y transversal. La muestra conformada por 67 pacientes alérgicos adultos que asistieron a las consultas protocolizadas de alergia del Hospital "Hermanos Ameijeiras". Fueron analizadas las variables cuantitativas resumidas con media aritmética y desviación estándar, y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes.

**Resultados:** Predominio de mujeres (67,2 %), la media de IgE global fue 334,1 UI/ml, atopía en un 100 %, antiinflamatorios no esteroideos referidos en la respuesta de hipersensibilidad con mayor frecuencia fue la dipirona (94 %).

**Conclusiones:** Todos los pacientes presentaron atopía. El patrón clínico de respuesta fue exclusivamente cutáneo. La dipirona referida con mayor frecuencia en la respuesta de hipersensibilidad.

**Palabras clave:** Antiinflamatorios no esteroideos; hipersensibilidad; prueba cutánea.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are among the most prescribed compounds worldwide and hypersensitivity reactions to them are frequent.

**Objective:** To characterize allergic patients with acute hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs

**Methods:** A descriptive and transversal study was carried out. The sample consisted of 67 adult allergic patients who attended the protocolized allergy consultations of the "Hermanos Ameijeiras" Hospital. The summarized quantitative variables were analyzed with arithmetic mean and standard deviation, and the qualitative variables with frequencies and percentages.

**Results:** Predominance of women (67.2%), mean global IgE was 334.1 IU / ml, atopy in 100%, non-steroidal anti-inflammatory drugs reported in the hypersensitivity response with more frequency was dipyrone (94%) .

**Conclusions:** All patients presented atopy. The clinical response pattern was exclusively cutaneous. Dipyrone is more frequently referred to in the hypersensitivity response.

**Keywords:** Non-steroidal anti-inflammatory drugs; hypersensitivity; skin test.

---

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son de los compuestos con mayor prescripción a nivel mundial y las reacciones de hipersensibilidad hacia ellos son frecuentes. Estas drogas son capaces de inducir diversos tipos de reacciones adversas a medicamentos (RAM), muchas veces relacionadas tanto con sus propiedades farmacológicas, como con aspectos de susceptibilidad individual en los que pueden provocar reacciones de hipersensibilidad que varían según tiempo de aparición (agudas o demoradas), órganos involucrados (piel, vía aérea y otros) y severidad (desde ligeros hasta mortales).<sup>1</sup>

El mecanismo de la hipersensibilidad inmediata a los AINES es, en sentido general, de tipo no inmunológico; y se debe a inhibición enzimática en individuos genéticamente predispuestos.<sup>2</sup> Sin embargo, se han señalado reacciones inmediatas de tipo inmune, inmunoglobulina E (IgE) mediadas, sobre todo con el uso de las pirazolonas (metamizol-sódico, ejemplo, dipirone) droga de amplio uso en nuestro país.<sup>3,4</sup>

Esta droga puede causar urticaria, angioedema y anafilaxia, tolerándose generalmente otros AINES; el patrón clínico de síntomas, así como el test cutáneo positivo (a pirazolonas) es altamente sugestivo de reacción mediada por IgE y puede encontrarse en una proporción significativa de pacientes con hipersensibilidad a este fármaco sin reacción cruzada con otros AINES.<sup>2</sup>

Aunque se señala que muchos pacientes con hipersensibilidad no cruzada entre AINES, no tienen un trastorno cutáneo alérgico previo, <sup>1,5</sup> otros autores<sup>6,7</sup> encuentran una prevalencia de urticaria crónica de hasta un 30 % en estos pacientes, así como de hipersensibilidad a alimentos y a otras drogas (ejemplo: antibióticos). Se plantea que existe una alta prevalencia de atopia entre los pacientes con hipersensibilidad a la pirazolona, (78 %), así como con otros AINES (86 %).<sup>8</sup> Al tener en cuenta estas premisas nos propusimos caracterizar a los pacientes alérgicos con hipersensibilidad aguda a los medicamentos AINES.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal. La muestra quedó constituida por 67 pacientes provenientes de las consultas protocolizadas de alergia del Hospital "Hermanos Ameijeiras", entre octubre de 2014 a mayo de 2015, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: Edad: igual o mayor de 18 años; Diagnóstico: según las guías Internacionales de una o más enfermedad alérgica, presentado síntomas de carácter alérgico de tipos respiratorios; Dermatológicos o sistémicos: en una o más ocasiones, de 15 minutos hasta cuatro horas después, de haberse administrado alguna droga AINES.

Se les realizaron a todos los pacientes pruebas cutáneas inmediatas por punción (Prick Test) con los alérgenos; *Dermatophagoides Pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis*; prueba cutánea inmediata por punción con Metimazolsódico (dipirona) para uso EV, a concentración de 40 mg x ml con esta sustancia. Para el análisis estadístico se utilizaron la media, desviación estándar, así como los test de Chi cuadrado y t-student.

## RESULTADOS

Entre los pacientes estudiados el número de mujeres (45 féminas; 67,2 %) duplicó a los hombres, ([fig. 1](#)). La IgE global dosificada mostró una gran variabilidad, lo que se expresa en una desviación estándar de 207,5 UI/ml, los valores oscilaron entre 110 y 999 UI/ml. Alcanzó promedio de 334,1 UI/ml sin diferencias estadísticas ( $p=0,703$ ) marcadas por el sexo.

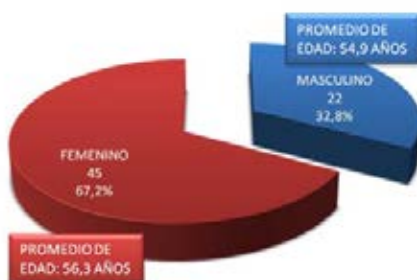
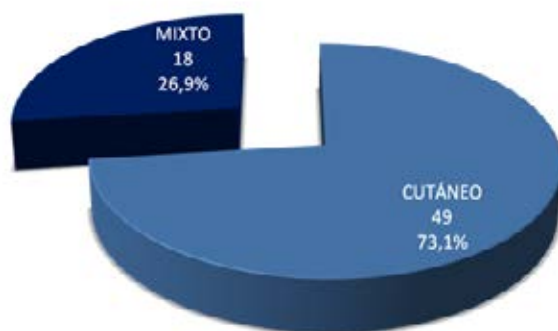


Fig. 1. Perfil demográfico de los pacientes estudiados.

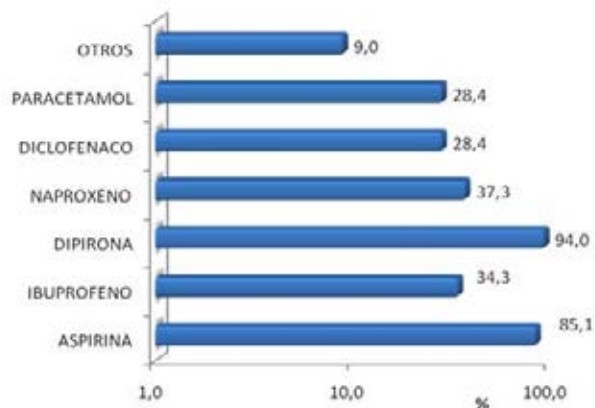
Las enfermedades alérgicas y/o inflamatorias de base detectadas entre los pacientes con diagnóstico de hipersensibilidad a los AINES fueron, en orden de frecuencia: atopía (67 pacientes; 100 %), urticaria y/o angioedema crónicos (48 pacientes; 71,6 %), rinitis alérgica perenne (34 pacientes; 50,7 %), asma bronquial alérgica (32 pacientes; 47,8 %), y alergia alimentaria (a pescados: 5 pacientes; 7,5 %); a embutidos: (8 pacientes; 11,9 %) y a otros alimentos: (3 pacientes; 4,5 %). Se detectó un solo caso de anafilaxia.

El patrón clínico de respuesta fue exclusivamente cutáneo en 49 pacientes (73,1 %), definido como la forma común de presentación de la hipersensibilidad, dado que los 18 casos con manifestaciones respiratorias (26,9 %) también refirieron reacciones cutáneas ([fig. 2](#)).

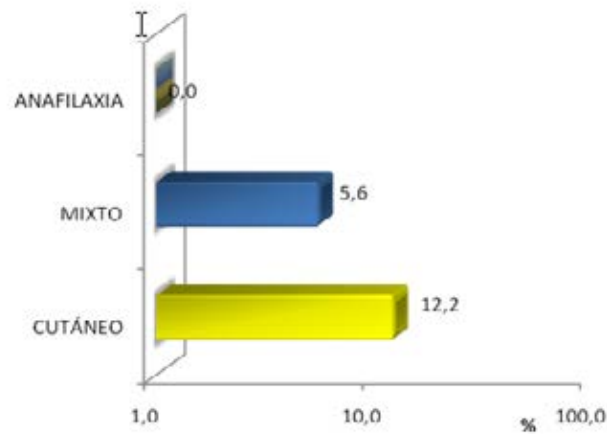


**Fig. 2.** Pacientes con hipersensibilidad a los AINES, según patrones clínicos de respuesta.

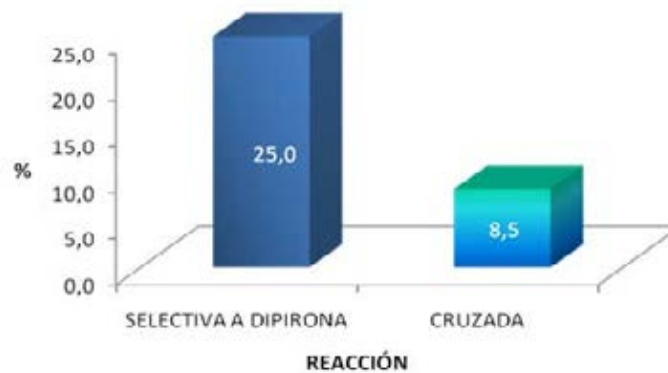
El AINE referido en la respuesta de hipersensibilidad con mayor frecuencia fue la dipirona en 63 pacientes para un 94 % ([fig. 3](#)). El 89,6 % refirió reacción cruzada entre varios AINES ([fig. 4](#)). Seis pacientes desarrollaron respuesta positiva a la prueba intradérmica con dipirona, de los que referían hipersensibilidad exclusiva a la dipirona (4 casos), uno (25 %) tuvo prueba intradérmica positiva a este medicamento ([fig. 5](#)) y ninguno refirió hipersensibilidad selectiva a otro AINE diferente.



**Fig. 3.** Pacientes con hipersensibilidad a los AINES según tipo incriminado en las reacciones.



**Fig. 4.** Pacientes con hipersensibilidad a los AINES con hipersensibilidad selectiva a un solo AINE y patrón de respuesta.



**Fig. 5.** Pacientes con hipersensibilidad a la dipirone y prueba intradérmica positiva según tipo de reacción referida.

## DISCUSIÓN

El predominio de mujeres en pacientes con enfermedades alérgicas es similar a lo resultados reportados por algunos estudios.<sup>9,10</sup> M. Sánchez y cols.,<sup>11</sup> estudiaron 95 pacientes con hipersensibilidad a AINES, se realizó la evaluación de IgE sérica, y como resultado se encontró un aumento de la IgE sérica total, se concluyó que los pacientes que muestran urticaria y angioedema inducidos por AINES presentan un aumento de la IgE sérica total.

La hipersensibilidad fue el patrón clínico de respuesta, vemos en la bibliografía consultada que apoya este resultado,<sup>6,7</sup> que existen evidencias de que la piel tiene capacidad de metabolización de fármacos y han sido identificadas varias isoenzimas de la p450 en la misma.<sup>12</sup> Todo esto da pruebas del papel activo de la piel en el desarrollo de las reacciones de hipersensibilidad a fármacos.

La dipirona fue el AINE referido en la respuesta de hipersensibilidad con mayor frecuencia, estos datos se encuentran en concordancia con lo planteado en otros estudios.<sup>6,13</sup> Gómez y cols., en un estudio en 51 pacientes, que tenían reacciones inmediatas a pirazonas, encontraron que un 41,17 % presentaba prick test positivo a la dipirona,<sup>14</sup> hallazgo que coincide con esta investigación.

El patrón clínico de síntomas aunado al test cutáneo positivo a pirazonas es altamente sugestivo de reacción mediada por IgE y puede encontrarse en una proporción significativa de pacientes con hipersensibilidad a este fármaco, con o sin reacciones cruzadas con otros AINES.<sup>15</sup>

Se concluye que la totalidad de los pacientes presentaron atopía y el patrón clínico de respuesta fue exclusivamente cutáneo. El AINE con mayor frecuencia reportado con hipersensibilidad fue la dipirona demostrándose la existencia de un mecanismo IgE dependiente hacia la misma.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. 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. PubMed PMID: 24117484.
2. Canto MG, Andreu I, Fernandez J, Blanca M. Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9:293-7.
3. Blanca López N, Pérez Sánchez N, Agúndez JA, García-Martin E, Torres MJ, Cornejo-García JA, et al. Allergic reactions to metamizole: immediate and delayed responses. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169:223-30. PubMed PMID :27224978.
4. Ariza A, García Martín E, Salas M, Montañez MI, Mayorga C, Blanca-Lopez N et al. Pirazolon metabolites are relevant for identifying selective anaphylaxis to metamizole. *Sci Rep* 2016; 6:38-45. PubMed: PMID:27030298.
5. Von T, Simon R. State of the Art: medical treatment of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). *Am J Rhinol Allergy*. 2015; 29:41-3. PubMed: PMID:25590318.
6. Blanca López N, Torres M, Doña I, Campo P, Rondon C, Seoane Reula ME, et al. Value of the clinical history in the diagnosis of urticarial/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:85-91.

7. Kowalski ML, Woessner K, Sonak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of non-steroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 245-51. PubMed: PMID: 26254051.
8. Sanchez M, Capriles A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 84:101-6.
9. Quirarte 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: 182-8.
10. Doña I, Blanca López 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.
11. SánchezBorges M, Acevedo N, Caraballo L, CaprilesHulett A, Caballero-Fonseca F. Increased total and mite-specific immunoglobulin E in patients with aspirin-induced urticaria and angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20: 139-45. PubMed PMID: 20461968.
12. Lee AY, Lee KH, Ko DS. Studies of drug metabolism in rat skin through analysis of cytochrome P450. Expression between skin and liver using semi-quantitative RT-PCR. *J Invest Dermatol*. 2000; 114: 838.
13. Kim YJ, Lim KH, Kim MY, Jo EJ, Lee SY, Lee SE, et al. Cross-reactivity to acetaminophen and celecoxib according to the type of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014; 6: 156-62.
14. Gomez E, BlancaLopez N, Torres MJ, Requena G, Rondon C, Canto G, et al. Immunoglobulin E-mediated immediate allergic reactions to dipyrone: value of basophil activation test in the identification of patients. *Clin Exp Allergy*. 2009 ; 39: 1217-24.
15. Kowalsky ML, Bieniewicz B, Woszczeh G, Iwasieciewicz J, Poniatowska M. Diagnosis of pirazolone drug sensitivity: Clinical history versus skin testing and in vitro testing. *AllergyAsthmaProc* 1999; 20: 347-52.

Recibido: 20/12/17

Aprobado: 15/02/18

*Dra. Iglermys Figueroa García*. Hospital "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: [hadpojez@infomed.sld.cu](mailto:hadpojez@infomed.sld.cu)