



Libros  
Virtuales  
IntraMed



## Capítulo III

# REACCIONES A LOS INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA-1

Anahí Yañez, MD

## Descripción

Los inhibidores de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) son antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que ejercen sus efectos inhibitorios a través de las acciones de la enzima COX-1. Se clasifican según el tipo de inhibición:

1- Inhibidores específicos de la COX-1: Ácido Acetil Salicílico (AAS) a bajas dosis.

2- Inhibidores no específicos (inhiben la COX-1 y la COX-2): AAS a altas dosis, indometacina, piroxicam, naproxeno, ibuprofeno, diclofenac.

3- Inhibidores pobres de la COX-1 y la COX-2: paracetamol, salicilatos.

El paracetamol es un inhibidor pobre de la COX, que suele ser tolerado en pacientes sensibles a la aspirina. Sin embargo, ellos pueden presentar reacciones de intolerancia a altas dosis (>650 mg). Reactividad cruzada entre el paracetamol y otros AINE: (0 % a 34%); se aconseja evitar dosis >1000 mg en pacientes sensibles a AAS.

## Incidencia

La incidencia de la hipersensibilidad al AAS en la población en general oscila en diversos estudios entre el 0,6% y el 2,5% y en adultos con asma entre el 4,3% y el 11%. La incidencia de reacciones a inhibidores de COX-1 en la población general no se conoce.

## Manifestaciones clínicas

Las reacciones adversas a la aspirina y a los AINE pueden tener diversas presentaciones clínicas.

Las dos más comunes de la hipersensibilidad a la aspirina son: enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina –AERD (siglas en inglés) y urticaria/angioedema.

## Métodos de Diagnóstico

El diagnóstico de hipersensibilidad al AAS está basado en la historia de reacciones adversas precipitadas por el AAS y otros AINE. El diagnóstico definitivo sólo es realizado a través de pruebas de provocación, ya que no hay pruebas in vitro confiables.

Existen 4 tipos de pruebas de provocación según la vía de administración: oral, inhalada, nasal e intravenosa; esta última sólo se emplea ocasionalmente en el caso de la indometacina.

La prueba de provocación oral es el referente estándar para el diagnóstico, realizada por médico especialista entrenado. Las pruebas orales son las que se aplican más comúnmente; se comienza con placebo y, posteriormente, se indican dosis crecientes de AAS cada 90 a 120 minutos, hasta 300 mg ó 600 mg (Tabla 1). Una reacción positiva se define en presencia de un descenso de, por lo menos, un 15% en el FEV1 en combinación con síntomas de obstrucción bronquial y nasal e irritación ocular o en la aparición de lesiones cutáneas (urticaria, angioedema).

En pacientes con hipersensibilidad a AAS y una convincente historia de repetidas reacciones adversas a estas drogas, la confirmación a través de pruebas de provocación no es necesaria.

Tabla 1: Esquema de prueba de provocación oral con AAS

Dosis	Dosis acumulada
10 mg (opcional)	10 mg*
27 mg	37 mg
44 mg	81 mg
117 mg	198 mg
312 mg	500 mg

## Mecanismo

Los mecanismos exactos de la intolerancia al AAS y a otros AINEs, son aun confusos, aunque existe evidencia de que la patogénesis de la intolerancia al AAS estaría relacionada con el metabolismo anormal del ácido araquidónico, esto implica la vía de la lipoxigenasa y ciclooxigenasa con un aumento de la síntesis de leucotrienos, por lo tanto existe escasa evidencia de que el mecanismo sea a través de una reacción mediada por IgE.

## Manejo

Deben evitarse el AAS y los AINE

En el caso de necesidad, el paracetamol habitualmente es bien tolerado, aunque en un tercio de los sujetos con AERD, se observa reactividad cruzada con esta droga cuando se la usa en dosis de 1000 mg a 1500 mg. Los pacientes pueden recibir salicilato de sodio y salicilamida, entre otros fármacos, lamentablemente, con menor eficacia analgésica y sólo un leve efecto antiinflamatorio. El tramadol, dextropropoxifeno y otros analgésicos de acción central son bien tolerados por estos pacientes, pero no tienen actividad antiinflamatoria.

Cuando un paciente con AERD requiere tratamiento con estos fármacos, el profesional puede optar por un inhibidor selectivo de la COX-2, pero los efectos adversos con el uso prolongado de este tratamiento aún no se han establecido. En el caso de necesidad imperiosa de AAS, el paciente debe ser sometido a un protocolo de desensibilización.

Los modificadores de leucotrienos podrían tener un efecto beneficioso a largo plazo en estos pacientes, independientemente de la gravedad de la enfermedad; aun así, esta terapia no les permite recibir AAS o AINE sin riesgos. En este contexto, la educación es fundamental.

## Desensibilización con aspirina

Las personas que requieren inevitablemente esta medicación –pacientes con artritis, enfermedad arterial tromboembólica o después de infarto de miocardio– pueden ser sometidas a un protocolo de desensibilización en el ámbito hospitalario. El esquema incluye la ingesta de dosis crecientes de aspirina en el transcurso de 2 a 3 días, hasta un máximo de 325 mg a 650 mg. Luego se sigue el tratamiento con 80 mg a 325 mg por día. Después de la desensibilización con AAS se registra mejoría significativa de los síntomas nasales, olfato, número de infecciones sinusales, síntomas de asma y visitas de urgencia e internaciones por asma. Asimismo, la demanda de corticoides se reduce notablemente. El estado de tolerancia puede mantenerse durante tiempo prolongado mediante la administración de aspirina a intervalos apropiados. Sin embargo, cuando el paciente interrumpe la ingesta de la droga durante varios días, la sensibilización al fármaco se restituye, y volver a exponerse a él puede desarrollar síntomas otra vez.

## Bibliografía

- Szczeklik, A., Stevenson, D.D., 2003. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Allergy Clin Immunol.* 111,913–921.
- Hedman J, Kaprio J, Poussa T, et al. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population based study. *Int J Epidemiol* 1999; 28:717–722.
- Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000; 16:432– 436.
- Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy* 1987;59:113-8.
- Stevenson D, Simon RR, Zuraw BL. Sensitivity to aspirin and NSAIDs. In: Adkinson NJ, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simon FE, editors. *Allergy: principles and practice.* 6th ed. Philadelphia: CV Mosby and Co; 2003. p. 1695-710.
- Gamboa P, Sanz M, Caballero MR, Urrutia I, Antepara I, Esparza R, et al. The flow-cytometric determination of basophil activation by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. *ClinExp Allergy* 2004;34:1448-57.
- Stevenson DD. Oral challenges to detect aspirin and sulfite sensitivity in asthma. *New England Regional Allergy Proceedings* 1988;9:135-42.
- Dahlen B, Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1990;3:527-34.
- Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15:863-9.
- Alonso-Llamazares A, Martinez-Cocera C, Dominguez-Ortega J, Robledo-Echarren T, Cimarra-Alvarez M, Mesa del Castillo M. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma. *Allergy* 2002;57:632-5.
- Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysineaspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:581-6.
- Mita H, Endoh S, Kudoh M, Akiyama K. Possible involvement of mast-cell activation in aspirin provocation of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001;56:1061-7.
- Szczeklik A, Sanak M, Niz E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase– leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:51–56.
- Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Over expression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirinintolerant asth-

---

---

ma. *J Clin Invest* 1998; 101:834-46.

- Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol* 2006;533:145-55.
- Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-21.
- Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1187-94.
- Dahlen S, Malstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:9-14.
- Sweet JA, Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Long term effects of aspirin desensitization treatment for aspirin sensitive rhinosinusitis asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:59-65.
- Berges-Gimeno M, Simon RA, Stevenson DD. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatics with aspirin exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:1-4.
- Berges-Gimeno M, Simon RA, Stevenson DD. Treatment with aspirin desensitization in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:180-6.
- Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christensen SC, Simon RA. Long term ASA desensitization-treatment of aspirin sensitive asthmatic patients: clinical outcome studies. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:751-8.
- Stevenson DD. Aspirin desensitization in patients with AERD. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:159-67.

# REACCIONES A LOS INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA-2

Dr. Mario Sánchez Borges

## Descripción

Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) son antiinflamatorios, no esteroideos (AINE) de reciente introducción, que ejercen sus efectos inhibitorios en forma selectiva sin interferir en las acciones de la enzima COX-1. Se clasifican en dos grupos:

1. Inhibidores preferenciales: nimesulide, meloxicam.
2. Inhibidores específicos (coxibs): celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib). El incremento de eventos adversos cardiovasculares aparentemente inducido por los coxibs ha limitado su utilización por períodos prolongados, y en algunos países, el rofecoxib y el valdecoxib han sido retirados del mercado.

## Incidencia

La incidencia de reacciones a los inhibidores de la COX-2 en la población general no se conoce.

En pacientes con hipersensibilidad cutánea (urticaria y angioedema por AINEs clásicos):

Droga	%
Nimesulide	23,3
Meloxicam	15,4
Celecoxib	11,2
Rofecoxib	1,6
Valdecoxib	4,0
Parecoxib	0
Etoricoxib	7,1

En pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina (AERD, asma con intolerancia a aspirina): reacción parcial cruzada respiratoria con nimesulide y meloxicam si se administran en dosis altas. La mayoría tolera los coxibs. Sin embargo, se ha informado sobre algunos pacientes con ARDS

que desarrollan reacciones respiratorias de mecanismo incierto cuando reciben coxibs.

## Factores de riesgo para reacciones cutáneas

Intolerancia a los AINE clásicos. Mayor riesgo en pacientes intolerantes a inhibidores débiles de la COX-1.

## Manifestaciones Clínicas

Múltiples presentaciones que incluyen las siguientes manifestaciones:

- ❖ Urticaria y angioedema.
- ❖ Necrólisis epidérmica tóxica (informada más frecuentemente con celecoxib).
- ❖ Síndrome de Stevens-Johnson (informado más frecuentemente con celecoxib).
- ❖ Erupción morbiliforme.
- ❖ Eritema multiforme.
- ❖ Fotosensibilización.
- ❖ Vasculitis.
- ❖ Erupción fija por drogas.
- ❖ Dermatitis por contacto.
- ❖ Erupciones vesiculobullosas.
- ❖ Dermatitis exfoliativa.
- ❖ Eritema nodoso.
- ❖ Erupción maculopapular.
- ❖ Síndrome de Sweet.
- ❖ Pustulosis exantematosas.
- ❖ Pseudoporfiria.
- ❖ Erupción liquenoide.
- ❖ Reacciones anafilácticas inmunológicas y no inmunológicas (informadas más frecuentemente con celecoxib).

## Métodos de Diagnóstico

Prueba de provocación oral, realizada por un médico especialista entrenado.

## Mecanismo

Es desconocido. Aunque se ha descrito para otros AINE, no existen evidencias definitivas de sensibilización específica mediada por la IgE para coxibs.

## Manejo

Los coxibs han sido discontinuados en muchos países por su toxicidad cardiovascular. Por lo tanto, en la actualidad, la alternativa para pacientes con hipersensibilidad cruzada a inhibidores de COX clásicos es realizar pruebas de provocación con los inhibidores preferenciales e indicar tratamiento según los resultados de dichas pruebas. Si el paciente no tolera ambas drogas, nimesulide y meloxicam, deben evitarse todos los AINE y utilizar analgésicos que no inhiban la ciclooxigenasa, tales como los opiáceos.

## Bibliografía

- Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID hypersensitivity in the COX-2 inhibitor Era. *J Allergy Clin Immunol Internacional* 2001;13:211-218
- Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Adverse reactions to selective cyclooxygenase-2 inhibitors (coxibs). *Am J Ther* 2004;11:494-500
- Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Tolerante of nonsteroidal antiinflammatory drug-sensitive patients to the highly specific cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and valdecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:34-38
- Viola M, Quaratino D, Volpetti S, Gaeta F, Romano A. Parecoxib tolerability in patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1189-1190
- 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;95:154-158
- Vaghi A. Tolerante of meloxicam in aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:715
- Bavbek S, Celik G, Ozer F, Mungan D, Misirligil Z. Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/NSAID intolerant patients. Comparison of nimesulide, meloxicam and rofecoxib. *J Asthma* 2004;41:67-75
- Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-786
- Looney Y, O'Shea A, O'Dwyer R. Severe bronchospasm after parenteral parecoxib: Cyclooxygenase-2 inhibitors: not the answer yet. *Anesthesiology* 2005;102:473-475
- 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
- Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Cutaneous Hypersensitivity Reactions to Inhibitors of Cyclooxygenase-2. (In press, 2006)
- 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-