

## MANEJO DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

R Lleonart<sup>1</sup>, E Santacana<sup>2</sup>, MD de la Peña<sup>2</sup>, M Corominas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Alergología, Servicio de Medicina Interna

<sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL

### Resumen

*Los pacientes con reacciones adversas por hipersensibilidad inducidas por AINE representan un colectivo heterogéneo con una expresión clínica muy diversa. Los AINE son la primera causa de hipersensibilidad a fármacos. Las reacciones de hipersensibilidad a AINE son reacciones adversas tipo B (impredecibles que ocurren en individuos susceptibles) según la clasificación de la OMS.*

*Se ha clasificado la hipersensibilidad a AINE de acuerdo a los síntomas que producen (respiratorios, cutáneos, anafilaxia), la latencia de estos síntomas, (inmediatas o retardadas), las enfermedades concomitantes que presentan los pacientes (asma, urticaria crónica espontánea) y el posible mecanismo de la reacción (inmunitario con participación de IgE o predominantemente de células T y no inmunitario por inhibición de COX-1).*

*No existe ninguna batería de pruebas que permita saber si un paciente, sin haber tenido nunca ninguna reacción, tiene alergia a uno o varios medicamentos. El estudio de las reacciones de alergia a AINE es complejo y se ha de individualizar tanto por paciente como por medicamento. Ante una posible reacción, los alergólogos realizan, en primer lugar, una anamnesis dirigida que puede aportar mucha información sobre la probabilidad de que un paciente tenga una alergia a un medicamento. Las pruebas cutáneas o de laboratorio ayudan al diagnóstico, pero sólo la prueba de exposición controlada al medicamento permite establecer el diagnóstico definitivo.*

*Se debe recordar que no existen pruebas de cribado para saber si una persona es alérgica o no. El estudio de alergia a fármacos puede confirmar el diagnóstico, así mismo si el estudio es negativo no se descarta una sensibilización futura.*

**Palabras clave:** hipersensibilidad a fármacos, alergia a fármacos, antiinflamatorios no esteroideos, AINE

### Introducción

Los AINE son un grupo extenso de fármacos con estructuras químicas muy diversas y no necesariamente relacionadas entre sí que presentan propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias<sup>1</sup>. Debido a la elevada prevalencia de cuadros clínicos susceptibles de ser tratados con estos medicamentos, los AINE son uno de los grupos farmacológicos más utilizados en terapéutica<sup>2,3</sup>, y de los cuales se registra mayor consumo<sup>4</sup>.

Los AINE se pueden clasificar según la estructura química (tabla 1) y según la potencia inhibitoria de los enzimas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2) (tabla 2). Los AINE se asocian con una serie de reacciones adversas, que pueden ir desde gastritis leve a reacciones alérgicas potencialmente mortales<sup>5</sup>. Una duda que se presenta cuando hay una reacción sospechosa de ser alérgica es si en aquel paciente se ha de evitar sólo la administración del AINE que le ha producido la reacción o si debe evitar todos los AINE. De aquí que sea tan importante llegar a un diagnóstico concreto, ya que de ello dependerá que se pueda tratar al paciente con determinados AINE o se tengan que buscar fármacos alternativos.

Aunque el consumo de AINE en España aumentó un 26,5% entre el año 2000 y el 2012<sup>6</sup>, se ha observado posteriormente una disminución del 12,13% durante el periodo de 2013 a 2016<sup>7</sup>. Durante este último periodo, el subgrupo de AINE derivados del ácido propiónico ha sido el de mayor consumo (aunque también ha ido disminuyendo), y representa el 70,72% del consumo total de AINE en el 2016<sup>7</sup>. De este subgrupo destaca el ibuprofeno, que aunque disminuye su consumo durante el periodo 2013-2016, continua siendo el principio activo más utilizado. En segundo y tercer lugar se encuentran el naproxeno y el dexketoprofeno, los cuales han aumentado su uso durante el periodo 2013-2016<sup>7</sup>. Durante el mismo periodo, en Cataluña también se ha registrado una ligera disminución del consumo de AINE. Coincidiendo con los datos anteriores, pese a la disminución observada en el uso de ibuprofeno durante los últimos años, este también destaca como el AINE más consumido en Cataluña; seguido de naproxeno y diclofenaco.

## Reacciones adversas a AINE

Las reacciones adversas provocadas por AINE se clasifican en las de tipo A y las de tipo B. Las de tipo A están relacionadas con los efectos del fármaco; suelen ser predecibles, tienen relación con la dosis, son relativamente frecuentes y raramente fatales. En cambio, las de tipo B están relacionadas con la respuesta de cada individuo, no de los efectos del medicamento; son reacciones imprevisibles y menos frecuentes, representan un 6-10%<sup>8</sup>, pero pueden poner en riesgo la vida del paciente. Las reacciones de hipersensibilidad se incluyen dentro de las de tipo B, y se pueden clasificar según si el mecanismo es inmunitario (son propiamente las reacciones alérgicas, mediadas por IgE o por células T) o un mecanismo no inmunitario (no alérgicas, por inhibición de la COX-1)<sup>8</sup>. Estas reacciones no alérgicas anteriormente eran conocidas como reacciones de idiosincrasia o de intolerancia a los AINE. Son reacciones en las que el desen-

cadamiento y la gravedad pueden estar condicionados por la potencia inhibitoria que tiene el AINE sobre la enzima COX, y también por la dosis de fármaco administrada.

En las reacciones mediadas por mecanismos inmunitarios, la respuesta alérgica suele ser contra un solo fármaco o fármacos químicamente relacionados (reacciones selectivas), al cual el paciente ha de haber estado expuesto como mínimo una vez. En estos casos, los pacientes toleran otros fármacos químicamente no relacionados. Por otro lado, las reacciones no mediadas inmunitariamente están relacionadas con la inhibición de la enzima COX-1 y la liberación de histamina y leucotrienos<sup>9</sup>. En estos casos, los pacientes presentan reacciones a diversos AINE no relacionados químicamente<sup>10</sup>. Estas reacciones de hipersensibilidad no inmunitaria, en que se presenta una intolerancia cruzada, son las más frecuentes (75% de los casos).

Los AINE son la primera causa de reacciones de hipersensibilidad a fármacos, y los antibióticos beta-lactámicos son la segunda<sup>8</sup>. De acuerdo con el grupo *European Network of Drug Allergy*, las reacciones de hipersensibilidad a AINE se pueden clasificar en 5 subtipos (tabla 3) en función del mecanismo que las produce y los síntomas clínicos que presenta el paciente<sup>11,12</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas que pueden presentar los pacientes son muy variados, principalmente en las reacciones de hipersensibilidad no inmunitaria (no alérgica) y en algunos de estos casos dependerán de la enfermedad de base que estos pacientes sufran. En las reacciones de hipersensibilidad inmunitaria (alérgica), las manifestaciones clínicas se presentan en forma de anafilaxia, síntomas cutáneos o reacciones retardadas que pueden afectar a diferentes órganos. De todas formas, a veces, en la práctica clínica es difícil diferenciar entre un tipo u otro de reacción.

**Tabla 1. Clasificación del AINE según la estructura química**

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Salicilatos               | Ácido acetilsalicílico, acetilsalicilato de lisina                               |
| Derivados indolacéticos   | Indometacina   |
| Derivados arilacéticos    | Aceclofenaco, diclofenaco, nabumetona, ketorolaco                                |
| Derivados arilpropiónicos | Dexibuprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno |
| Oxicams                   | Lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam                                      |
| Fenamatos                 | Ácido mefenámico, ácido niflúmico  |
| Coxibs                    | Celecoxib, etoricoxib, parecoxib   |
| Anilidas                  | Paracetamol (acetaminofeno)  |
| Pirazolonas               | Metamizol (dipirona), propifenazona  |
| Otros                     | Isonixina, clonixina (clonixinato de lisina)                                     |

**Tabla 2. Clasificación del AINE según la potencia inhibitoria de COX-1 y COX-2**

|  |  |
|--|--|
| AINE que inhiben preferentemente la COX-1                                | Ácido acetilsalicílico, diclofenaco, dexketoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido mefenámico, naproxeno, piroxicam. |
| AINE que inhiben preferentemente la COX-2, pero también inhiben la COX-1 | Meloxicam, nabumetona  |
| AINE inhibidores selectivos de la COX-2                                  | Celecoxib, etoricoxib, parecoxib   |

## Reacciones de hipersensibilidad no inmunitaria

### Reacciones con AINE generalmente debidas a la inhibición de COX-1.

- Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA): exacerbación de enfermedades respiratorias (asma y rinitis). En pacientes que ya presentan asma o rinosinusitis crónica concomitante (también poliposis nasal). Los pacientes presentan asma no alérgica, poliposis nasal y aumento de sus síntomas al tomar un AINE. La EREA se conocía anteriormente como enfermedad de Widal o tríada ASA (asma, poliposis nasal e intolerancia al ácido acetilsalicílico).
- Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA): en pacientes con urticaria crónica se exacerban los síntomas cutáneos tanto de urticaria como de angioedema después de la administración de AINE. La mayoría de las reacciones cutáneas inducidas por AINE son debidas a exacerbaciones de una urticaria crónica. Una vez resuelta la urticaria, el paciente vuelve a tolerar los AINE.
- Urticaria y/o angioedema inducido por AINE (UAIA): el AINE induce una urticaria y/o angioedema en individuos que no presentan la enfermedad respiratoria o cutánea de base. Suele afectar a la cara: párpados y labios.

Estas reacciones se presentan de forma aguda, inmediatamente o al cabo de unas horas después de la exposición sistémica (oral, parenteral) al AINE y, generalmente, están en función de la potencia del AINE para inhibir la COX-1 y de la dosis administrada. Los AINE tópicos pueden causar dermatitis de contacto alérgicas o fotoalérgicas (p. ej. ketoprofeno). Los pacientes con este tipo de reacciones suelen tolerar la administración sistémica del mismo fármaco, aunque se debe realizar una prueba de exposición previa para confirmar esta tolerancia.

Hay una forma infantojuvenil de angioedema parpebral aislado sin urticaria con patrón de reacción a múltiples AINE y que afecta a pacientes atópicos (sensibilización a ácaros) con rinitis y/o asma bronquial<sup>13,14</sup>. El angioedema suele ser localizado con afectación periorbital y bilateral. El ácido acetilsalicílico (AAS) es el AINE más frecuentemente implicado, seguido por el ibuprofeno y el metamizol. En ocasiones, pacientes con este tipo de angioedema pueden presentar reacción por la ingesta de alimentos contaminados por ácaros.

## Reacciones de hipersensibilidad inmunitaria

### Reacciones alérgicas generalmente a un solo fármaco o pocos fármacos de la misma estructura.

- Urticaria/angioedema o anafilaxia a un solo antiinflamatorio (o a otros del mismo grupo) al cabo de unos pocos minutos o unas horas de tomarlo. Son reacciones mediadas por IgE.
- Reacción retardada inducida por AINE selectivo (RTA-S). Las reacciones retardadas se inician pasadas las 24h de la exposición al fármaco y se pueden manifestar de forma local (exantema fijo pigmentario) o ser multisistémicas: erupción maculopapular, DRESS (*Drug Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms*), síndrome de Steven-Johnson, etc. Son reacciones mediadas por células T.

A veces pacientes alérgicos a alimentos como crustáceos, frutos secos o algunas frutas pueden presentar una urticaria, angioedema o hasta anafilaxia si a la vez han tomado un AINE. Estos pacientes toleran el AINE si se toma sin los alimentos nombrados<sup>14</sup>.

## Desmontando mitos

La complejidad y el desconocimiento del diagnóstico correcto en la alergia a AINE han alimentado una serie de mitos con poca evidencia científica o sin ella, que han sido asumidos sin cuestionarse por una parte de la población y hasta por algunos profesionales de la salud. A continuación exponemos algunos de estos mitos a vencer<sup>15</sup>:

- Tartrazina (E-102), este aditivo no tiene capacidad inhibidora de la COX ni reacción cruzada con los AINE, por tanto los pacientes con hipersensibilidad a AINE no tiene porque evitarlo.
- Hidrocortisona. Si bien se había apuntado la posibilidad que en algunos pacientes con EREA el tratamiento con hidrocortisona intravenosa pudiera inducir broncoespasmo, se ha demostrado que este corticoide no muestra reactividad cruzada con AAS ni con otros AINE.
- Alimentos ricos en salicilatos. Se había dicho que los pacientes alérgicos a los AINE tenían que evitar alimentos ricos en salicilatos (orégano, canela, mostaza, pimienta, albaricoque, fresa, ciruela, piña en almíbar, almendra, castaña, alcachofa,

**Tabla 3. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad a AINE según el grupo European Network of Drug Allergy**

| Tipo de reacción  | Manifestaciones clínicas                                    | Tiempo de aparición de la reacción                                  | Enfermedad subyacente     | Reactividad cruzada       | Mecanismo de acción |   |
|---|---|---|---------------------------|---------------------------|---------------------|---|
| Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA)                    | Obstrucción bronquial, disnea y/o congestión nasal/rinorrea | Agudo (inmediato o pocas horas después de la exposición al fármaco) | Asma/rinosinusitis        | Sí                        | No inmunitario      | Inhibición COX-1                            |
| Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA)                         | Ronchas y/o angioedema                                      |   | Urticaria crónica         |                           |                     | Inhibición COX-1                            |
| Urticaria/angioedema inducido por AINE (UAIA)                         | Ronchas y/o angioedema                                      |   | Sin enfermedad subyacente |                           |                     | Desconocido, probablemente inhibición COX-1 |
| Urticaria/angioedema o anafilaxia inducida por un único AINE (UAIA-S) | Ronchas y/o angioedema/anafilaxia                           |   | Sin enfermedad subyacente | Sin enfermedad subyacente | No                  | Inmunitario                                 |
| Reacciones tardías inducidas por un único AINE (RTA-S)                | Diversos síntomas y órganos involucrados                    | De inicio tardío (>24h después de la exposición)                    | Sin enfermedad subyacente | No                        | Inmunitario         | Mediado por células T                       |

pepino, etc.). Por tanto, los pacientes con hipersensibilidad a AINE no han de restringir ningún alimento.

- Asma y AAS. Algunos profesionales prohíben la administración de AINE a todos los pacientes con asma bronquial. Si bien hay una entidad clínica, la EREA, en que el AAS y otros AINE pueden desencadenar crisis de broncoespasmo grave, la mayoría de pacientes con asma bronquial toleran el AAS.
- TTL. Algunas pruebas *in vitro*, como el test de transformación linfoblástica (TTL), que se había utilizado ampliamente para el diagnóstico de alergia a AINE no está validado y, por tanto, sus resultados no tienen relevancia clínica.

## ¿Qué hacer ante un paciente con sospecha de reacción de hipersensibilidad a AINE?

La historia clínica es fundamental. Algunas veces ya nos permitirá conocer si el paciente presenta hipersensibilidad a un grupo concreto de AINE o grupos de AINE no relacionados, en función de los AINE tolerados después de haber presentado la reacción. En caso de no poder dilucidar estos aspectos, se deberá derivar al paciente para estudio.

Nos podemos encontrar en tres supuestos:

1. El paciente ha presentado reacción a un AINE y, posteriormente, ha tolerado AINE de grupos químicos diferentes. En estos casos se debe evitar el grupo de AINE al que supuestamente ha hecho reacción y administrar los AINE de otros grupos que ya ha tolerado.
2. Si el paciente ha presentado reacciones sugestivas de hipersensibilidad a dos o más AINE de estructura química diferente, nos encontraremos ante una probable hipersensibilidad no inmunitaria a AINE. Se debe evitar todos los AINE hasta que se haga el estudio por parte de los alergólogos. Muchos de estos pacientes toleran paracetamol, inhibidores de la COX-1 de baja potencia (tipo meloxicam) e inhibidores de la COX-2, pero se debe hacer la prueba de exposición controlada para demostrar esta tolerancia.
3. El paciente ha presentado reacción a un solo AINE, pero desconoce si tolera otros. Conviene que sea evaluado por alergólogos con tal de obtener un diagnóstico detallado.

## Diagnóstico

Para el estudio diagnóstico de las reacciones alérgicas se cuenta, a parte de la historia clínica, con una serie de pruebas tanto *in vivo* como *in vitro* que permiten, en la mayoría de casos, llegar a un diagnóstico detallado. En el caso de las reacciones alérgicas a fármacos el estudio es más complejo, porque para la mayoría de ellos no se dispone de pruebas diagnósticas *in vitro* validadas y en el caso concreto de los AINE, además, se ha de diferenciar si el paciente ha presentado una reacción alérgica o no alérgica, es decir, una reacción con participación o no del sistema inmunitario.

El estudio de las reacciones de hipersensibilidad a AINE, por tanto, es complejo y se debe individualizar tanto por paciente como por medicamento. No existe ninguna batería de pruebas

que permita saber si un paciente tiene o no una hipersensibilidad a AINE.

La historia clínica tal como se ha comentado anteriormente es fundamental para hacer un diagnóstico correcto. Se debe conocer si se han presentado reacciones con un único fármaco o si se han visto implicados AINE de grupos farmacológicos diferentes, el tipo de reacción y su latencia. Se debe saber si ha tolerado posteriormente algún AINE, también qué alimentos se han ingerido en las horas previas e inmediatamente posteriores a la toma del fármaco, ya que en algunas ocasiones el AINE puede actuar como cofactor de una alergia a algún medicamento<sup>16</sup>.

Las pruebas *in vivo* no están libres de riesgo y se deben hacer en un medio hospitalario por parte de alergólogos expertos en su interpretación y valoración, y en el tratamiento de una posible reacción. Las pruebas cutáneas (prueba del pinchazo [prick test] e intradermorreacción) son útiles en caso de que se sospeche una reacción de hipersensibilidad de tipo inmunitario, por ejemplo, en las UAIA-S por pirazonas. En las RTA-S las pruebas epicutáneas pueden contribuir al diagnóstico<sup>17</sup>. En las reacciones de hipersensibilidad no inmunitaria las pruebas cutáneas no son útiles.

No se han validado las pruebas de detección de IgE específica para AINE. El test de activación de basófilos puede ser una alternativa en las reacciones graves donde se sospecha que existe IgE específica a pirazonas<sup>18</sup>.

La prueba de exposición controlada constituye el estándar de referencia (*gold standard*), tanto para llegar al diagnóstico de hipersensibilidad a un AINE como para comprobar la tolerancia a un AINE alternativo<sup>14</sup>. Esta prueba no está exenta de riesgos y su beneficio se debe valorar ante los riesgos de cada paciente y fármaco.

La guía de la EAACI 2013 (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) recomienda hacer la prueba de exposición con el AINE implicado si la historia clínica no es concluyente y con AAS para confirmar o excluir una reactividad cruzada<sup>13</sup>.

## Una vez obtenido el diagnóstico

En las reacciones de hipersensibilidad selectiva, se recomienda evitar el AINE causante de la reacción así como otros AINE con estructura química similar.

En las reacciones de hipersensibilidad múltiple, la tolerancia al AINE suele ser inversamente proporcional a su potencia inhibitoria de la COX-1. El paracetamol, los inhibidores predominantemente selectivos de la COX-2 (meloxicam) y los coxibs se podrán indicar si se ha demostrado tolerancia espontánea o después de una prueba de exposición controlada<sup>15</sup>.

Una vez realizado el diagnóstico de hipersensibilidad a AINE, se han de ofrecer fármacos alternativos al paciente. Se entregará a todos los pacientes un informe escrito que especifique los fármacos a evitar, los alternativos (tabla 4) y la dosis tolerada de AINE.

En pacientes con hipersensibilidad a AAS se pueden realizar técnicas de desensibilización consistentes en la administración de dosis crecientes de este fármaco hasta llegar a la dosis deseada, que se deberá administrar diariamente. La desensibilización está indicada:

- Cuando el fármaco es necesario y no hay alternativas válidas, como puede ser el caso del AAS como antiagregante plaquetario<sup>19</sup>.

- Cuando se busca un efecto terapéutico en el tratamiento de la EREA<sup>20</sup>. Después de la desensibilización a AAS, en algunos casos se ha comunicado una mejoría de los síntomas nasales y de asma, recuperación del olfato, disminución del número de polipetomías y de visitas a urgencias o de los ingresos hospitalarios por asma.

## Puntos clave

- La hipersensibilidad a AINE puede ser debida a diferentes mecanismos (participación del sistema inmunitario o por inhibición de la enzima COX) y presenta manifestaciones clínicas muy variadas.
- Se deben restringir las reacciones de hipersensibilidad de las reacciones adversas predecibles (gastrointestinales, renales, etc.)
- Conviene evitar algunas afirmaciones ampliamente difundidas sin evidencia científica como que todos los asmáticos deben evitar el AAS.
- El diagnóstico correcto de hipersensibilidad a AINE es necesario tanto para confirmar como para descartar una sospecha. Una vez diagnosticada una hipersensibilidad a un AINE, se debe saber si lo es a un solo AINE, a AINE del mismo grupo químico o si es cruzada con AINE de grupos químicos no relacionados.
- La historia clínica es fundamental para el diagnóstico correcto, si bien en muchos casos será necesario realizar pruebas diagnósticas *in vivo* de las que la prueba de exposición controlada nos permitirá llegar al diagnóstico concreto.
- En caso de que se confirme la hipersensibilidad a un AINE, debe registrarse en la historia clínica con tal de evitar nuevas exposiciones que podrían producir reacciones graves, hasta el punto de comprometer la vida del paciente. También es necesario proporcionar posibles alternativas terapéuticas.

## Bibliografía

1. Hariforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Sci.* 2013;16:821-47.
2. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015;8:105-18.
3. McGettigan P, Henry D. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *PLoS Med.* 2013; 10 (2): e1001388.
4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. La salud y el sistema sanitario en 100 tablas. Datos y Cifras España. Julio 2016. Disponible en: [https://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/SaludSistemaSanitario\\_100\\_Tablas1.pdf](https://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/SaludSistemaSanitario_100_Tablas1.pdf) [Consulta: 24 de julio de 2017]
5. NSAIDs (including aspirin): Allergic and pseudoallergic reactions. UpToDate. Last updated: Aug 01, 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-allergic-and-pseudoallergic-reactions> [Consulta: 21 de noviembre de 2017]
6. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. Fecha de publicación: 27 de enero de 2014. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/AINE.pdf> [Consulta: 21 de noviembre de 2017]
7. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España durante el periodo 2013-2016. Fecha de publicación: 22 de septiembre de 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiinflamatorios-AINEs-periodo-2013-2016.pdf> [Consulta: 21 de noviembre de 2017]
8. Doña I, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Fernández TD, Mayorga C, et al. Trends in Hypersensitivity Drug Reactions: More drugs, More Response Patterns, More Heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:143-53.
9. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:913-21.
10. 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. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:86-95.
11. 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.
12. Ortega N, Doña I, Moreno E, Audicana M, Barasona M, Berges-Gimeno M. Practical guidelines for diagnosing hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24:308-23.
13. 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;17:182-8.
14. Quiralte J, Ávila-Castellano R, Cimbollek S. A phenotype-based classification of NSAIDs hypersensitivity: New patients, new challenges. *Allergy.* 2014;69:814-5.
15. Gaig P, Corominas M, Guspi R, Garcia-Ortega, Cerdà MT, Giner MT, et al. Protocol d'estudi d'al·lèrgia a fàrmacs de l'SCAIC: antiinflamatoris no esteroïdals. Capítol 18. Octubre 2011.
16. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012; 67:1316-8.
17. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69:420-37.
18. Ortega Rodríguez NR, Quiralte Enriquez J, Fraj Lázaro J, Palacios Colom L. Reacciones adversas a los AINE: alergia, intolerancia. A: Peláez Dávila A, González IJ(Ed.) Tratado de alergología (tom II), Madrid: 2007, 1461-1473.
19. Cortellini G, Romano A, Santucci A, Barbaud A, Bavbek S, Bignardi D, et al. Clinical approach on challenge and desensitization procedures with aspirin in patients with ischemic heart disease and non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy.* 2017;72:498-506.
20. White AA1, Stevenson DD. Aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33:211-22.

**Tabla 4. Fármacos alternativos en pacientes con reacción de hipersensibilidad no inmunitaria a AINE**

### ANALGÉSICOS

Paracetamol, dosis menores a 1.000 mg, si lo tolera

Opiáceos menores:

Codeína  
Tramadol

Opiáceos mayores:

Buprenorfina  
Fentanil  
Meperidina, petidina  
Morfina  
Oxicodona

### ANTIINFLAMATORIOS

Meloxicam, si lo tolera

Coxibs: celecoxib, etoricoxib, parecoxib si los tolera

Corticoides

## En un clic...

### Harmonización farmacoterapéutica

#### Informes y acuerdos del Programa d'harmonització farmacoterapéutica del Servei Català de la Salut:

- Estiripentol (Diacomit®) para el tratamiento del síndrome de Dravet.
- Opicapona (Ongentys®) para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- Bortezomib (Velcade®) en combinación con melfalan y prednisona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han recibido tratamiento previo y que no son candidatos a un trasplante.
- Lenalidomida (Revlimid®) en combinación con melfalan y prednisona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han recibido tratamiento previo y que no son candidatos a trasplante.
- Adalimumab, infliximab, ustekinumab y vedolizumab para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes adultos.

### Prestación farmacéutica

- Butlletí GeCoFarma. *Generando conocimiento sobre la prestación farmacéutica (marzo de 2018)*. CatSalut.

### Recomendaciones, informes, evaluaciones y guías

- Nuevas consultas farmacoterapéuticas publicadas en el CIM Virtual del CedimCat, servicio en línea de consultas de medicamentos para profesionales
  - Artritis reumatoide, tratamiento con etanercept y contracepción oral.
  - Ranitidina y test del aliento en infección por *Helicobacter pylori*.
  - Metformina en insuficiencia renal crónica.

### Seguridad en el uso de medicamentos

- Prevención de errores de medicación en centros sociosanitarios. Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya.
- Alertas de seguridad de fármacos. Newsletter 44 (marzo de 2018). Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya.
- Información relacionada con alertas de seguridad de medicamentos: ácido valproico. Àrea del Medicament. Direcció General d'Ordenació Professional i Regulació Sanitària. Servei Català de la Salut. Departament de Salut.

### Información para vuestros pacientes

- Información sobre la alerta de seguridad relativa en la utilización de ácido valproico en mujeres en edad fértil. Àrea del Medicament. Direcció General d'Ordenació Professional i Regulació Sanitària. Servei Català de la Salut. Departament de Salut.

Fecha de redacción: **Marzo 2018**

En el próximo número: **Prescripción del ejercicio físico desde los centros de salud**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Direcció:** Josep Maria Argimon

**Subdirecció:** Joaquín Delgadillo

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejós, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, M. Àngels Parada, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Ester Saperas

**Suport tècnic:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud

a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica,**

**Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament,** Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

