

MANEIG DE LES REACCIONS D'HIPERSENSIBILITAT ALS ANTIINFLAMATORIS NO ESTEROIDALS (AINE)

R Lleonart¹, E Santacana², MD de la Peña², M Corominas¹

¹Unitat d'Al·lèrgologia, Servei de Medicina Interna

²Servei de Farmàcia. Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL

Resum

Els pacients amb reaccions adverses per hipersensibilitat induïdes per AINE representen un col·lectiu heterogeni amb una expressió clínica molt diversa. Els AINE són la primera causa d'hipersensibilitat a fàrmacs. Les reaccions d'hipersensibilitat a AINE són reaccions adverses tipus B (impredictibles que ocorren en individus susceptibles) segons la classificació de l'OMS.

S'ha classificat la hipersensibilitat a AINE d'acord amb els símptomes que produeixen (respiratoris, cutanis, anafilaxi), la latència d'aquests símptomes (immediates i retardades), les malalties concomitants que presenten els pacients (asma, urticària crònica espontània) i el possible mecanisme de la reacció (immunitari amb participació d'IgE o predominantment de cèl·lules T i no immunitari per inhibició de COX-1).

No existeix cap bateria de proves que permeti saber si un pacient, sense haver tingut mai cap reacció, té al·lèrgia a un o diversos medicaments. L'estudi de les reaccions d'al·lèrgia a AINE és complex i s'ha d'individualitzar tant per pacient com per medicament. Davant una possible reacció, els al·lèrgòlegs realitzen, en primer lloc, una anamnesi dirigida que pot aportar molta informació sobre la probabilitat que un pacient tingui al·lèrgia a un medicament. Les proves cutànies o de laboratori ajuden al diagnòstic, però només la prova d'exposició controlada al medicament permet establir el diagnòstic definitiu.

Cal recordar que no existeixen proves de cribratge per saber si una persona és o no al·lèrgica. L'estudi d'al·lèrgia a fàrmacs pot confirmar el diagnòstic, així mateix si l'estudi és negatiu no es descarta una sensibilització en el futur.

Paraules clau: hipersensibilitat a fàrmacs, al·lèrgia a fàrmacs, antiinflamatoris no esteroidals, AINE

Introducció

Els antiinflamatoris no esteroidals (AINE) són un grup extens de fàrmacs amb estructures químiques molt diverses i no necessàriament relacionades entre si que presenten propietats analgèsiques, antipirètiques i antiinflamatòries¹. Degut a l'elevada prevalença de quadres clínics susceptibles de ser tractats amb aquests medicaments, els AINE són un dels grups farmacològics més utilitzats en terapèutica^{2,3}, i dels quals es registra major consum⁴.

Els AINE es poden classificar segons l'estructura química (taula 1) i segons la potència inhibidora dels enzims ciclooxigenasa-1 (COX-1) i ciclooxigenasa-2 (COX-2) (taula 2). Els AINE s'associen amb una sèrie de reaccions adverses, que poden anar des de gastritis lleu a reaccions al·lèrgiques potencialment mortals⁵. Un dubte que es presenta quan hi ha una reacció sospitosa de ser al·lèrgica, és si en aquell pacient s'ha d'evitar només l'administració de l'AINE que li ha produït la reacció o cal que eviti tots els AINE. D'aquí la importància d'arribar a un diagnòstic concret, ja que d'això dependrà que es pugui tractar el pacient amb determinats AINE o s'hagin de buscar fàrmacs alternatius.

Tot i que el consum d'AINE a Espanya va augmentar un 26,50% entre l'any 2000 i el 2012⁶, s'ha observat posteriorment una disminució del 12,13% en el seu consum durant el període de 2013 a 2016⁷. Durant aquest últim període, el subgrup d'AINE derivats de l'àcid propiònic ha estat el de major consum (encara que també ha anat disminuint), i representa un 70,72% del consum total d'AINE el 2016⁷. D'aquest subgrup destaca l'ibuprofèn, que tot i la disminució del seu consum durant el període 2013-2016, continua sent el principi actiu més consumit. En segon i tercer lloc, s'hi troben el naproxèn i el dexketoprofèn, els quals han augmentat el seu consum durant el període 2013-2016⁷. Durant el mateix període, a Catalunya també s'ha registrat una lleugera disminució del consum d'AINE. Coincidint amb les dades anteriors, tot i la disminució observada en el consum d'ibuprofèn durant els últims anys, aquest també destaca com a AINE més consumit a Catalunya; seguit, però, de naproxèn i diclofenac.

Reaccions adverses a AINE

Les reaccions adverses provocades per AINE es classifiquen en les de tipus A i les de tipus B. Les de tipus A estan relacionades amb els efectes del fàrmac; solen ser predecibles, tenen relació amb la dosi, són relativament freqüents i rarament fatals. En canvi, les de tipus B estan relacionades amb la resposta de cada individu, no dels efectes del medicament; són reaccions imprevisibles i menys freqüents, representen un 6-10%⁸, però poden posar en perill la vida del pacient. Les reaccions d'hipersensibilitat s'inclouen dins les de tipus B, i es poden classificar segons si el mecanisme és immunitari, són les reaccions al·lèrgiques (mediades per IgE o per cèl·lules T) o un mecanisme no immunitari no al·lèrgic (per inhibició de COX-1)⁸. Aquestes reaccions no al·lèrgiques, anteriorment eren conegudes com a reaccions d'idiòsincràsia o d'intolerància a AINE. Són reaccions en les quals el desencadenament i la gravetat poden estar condicionats per la

potència inhibidòria que té l'AINE sobre l'enzim COX, i també per la dosi de fàrmac administrada.

En les reaccions mediades per mecanismes immunitaris, la resposta al·lèrgica sol ser contra un sol fàrmac o fàrmacs químicament relacionats (reaccions selectives), al qual el pacient ha d'haver estat exposat com a mínim una vegada. En aquests casos, els pacients toleren altres fàrmacs químicament no relacionats. Per altra banda, les reaccions no mediades immunitàriament estan relacionades amb la inhibició de l'enzim COX-1 i l'alliberament d'histamina i leucotriens⁹. En aquests casos, els pacients presenten reaccions a diversos AINE no relacionats químicament¹⁰. Aquestes reaccions d'hipersensibilitat no immunitària, en què es presenta una intolerància encreuada, són les més freqüents (75% dels casos).

Els AINE són la primera causa de reaccions d'hipersensibilitat a fàrmacs, i els antibiòtics beta-lactàmics són la segona⁸. D'acord amb el grup *European Network of Drug Allergy*, les reaccions d'hipersensibilitat a AINE es poden classificar en 5 subtipus (taula 3) en funció del mecanisme que les produeix i els símptomes clínics que presenta el pacient^{11,12}.

Manifestacions clíniques

Els símptomes que poden presentar els pacients són molt variats, principalment en les reaccions d'hipersensibilitat no immunitària (no al·lèrgica) i en alguns d'aquests casos dependran de la malaltia de base que aquests pacients pateixin. En les reaccions d'hipersensibilitat immunitària (al·lèrgica), les manifestacions clíniques es presenten com a anafilaxi, símptomes cutanis o reaccions retardades que poden afectar diferents òrgans. De totes maneres, a vegades, en la pràctica clínica és difícil diferenciar entre un tipus o altre de reacció.

Taula 1. Classificació dels AINE segons l'estructura química

Saliciliats	àcid acetilsalicílic, acetilsalicilat de lisina
Derivats indolacètics	Indometacina
Derivats arilacètics	aceclofenac, diclofenac, nabumetona, ketorolac
Derivats arilpropiònics	dexibuprofèn, dexketoprofèn, flurbiprofèn, ibuprofèn, ketoprofèn, naproxèn
Oxicams	lornoxícam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam
Fenamats	àcid mefenàmic, àcid niflúmic
Coxibs	celecoxib, etoricoxib, parecoxib
Anilides	paracetamol (acetaminofèn)
Pirazolones	metamizole (dipirona), propifenazona
Altres	isonixina, clonixina (clonixinat de lisina)

Taula 2. Classificació dels AINE segons la potència inhibidora de COX-1 i COX-2

AINE que inhibeixen preferiblement la COX-1	àcid acetilsalicílic, diclofenac, dexketoprofèn flurbiprofèn, ibuprofèn, indometacina, ketoprofèn, ketorolac, àcid mefenàmic, naproxèn, piroxicam.
AINE que inhibeixen preferiblement la COX-2, però també inhibeixen la COX-1	meloxicam, nabumetona
AINE inhibidors selectius de la COX-2	celecoxib, etoricoxib, parecoxib

Reaccions d'hipersensibilitat no immunitària

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

- Malaltia respiratòria exacerbada per AINE (MREA): exacerbació de malalties respiratòries (asma i rinitis). En pacients que ja presenten asma o rinosinusitis crònica concomitant (també poliposi nasal). Els pacients presenten asma no atòpica, poliposi nasal i augment dels seus símptomes en prendre un AINE. L'MREA es coneixia anteriorment com a malaltia de Widal o triada ASA (asma, poliposi nasal i intolerància a l'àcid acetilsalicílic).
- Malaltia cutània exacerbada per AINE (MCEA): en pacients amb urticària crònica s'exacerben els símptomes cutanis tant d'urticària com d'angioedema després de l'administració de l'AINE. La majoria de reaccions cutànies induïdes per AINE són degudes a exacerbacions d'una urticària crònica. Un cop resolta la urticària, el pacient torna a tolerar l'AINE.
- Urticària i/o angioedema induït per AINE (UAIA): l'AINE induïx una urticària i/o angioedema en individus que no presenten una malaltia respiratòria o cutània de base. Sol afectar la cara: papelles, llavis.

Aquestes reaccions es presenten de forma aguda, immediatament o al cap d'unes hores després de l'exposició sistèmica (oral, parenteral) a l'AINE i, generalment, estan en funció de la potència de l'AINE per inhibir la COX-1 i de la dosi administrada. Els AINE tòpics poden causar dermatitis de contacte al·lèrgiques o fotoal·lèrgiques (p. ex. ketoprofèn). Els pacients amb aquest tipus de reaccions solen tolerar l'administració sistèmica del mateix fàrmac, així mateix cal fer una prova d'exposició prèvia per confirmar aquesta tolerància.

Hi ha una forma infantojuvenil d'angioedema palpebral aïllat sense urticària amb patró de reacció a múltiples AINE i que afecta pacients atòpics (sensibilitzats a àcars) amb rinitis i/o asma bronquial^{13,14}. L'angioedema sol ser localitzat amb afectació periorbitària i bilateral. L'àcid acetilsalicílic (AAS) és l'AINE més freqüentment implicat, seguit per l'ibuprofèn i el metamizole. En ocasions, pacients amb aquest tipus d'angioedema poden presentar reacció per la ingesta d'aliments contaminats per àcars.

Reaccions d'hipersensibilitat immunitària

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. Són reaccions mediades per IgE.
- Reacció retardada induïda per AINE selectiu (RTA-S). Les reaccions retardades s'inicien passades les 24 h de l'exposició al fàrmac i es poden manifestar de forma local (exantema fix pigmentari) o ser multisistèmiques: erupció maculopapular, DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), síndrome de Stevens-Johnson, etc. Són reaccions mediades per cèl·lules T.

A vegades pacients al·lèrgics a aliments com ara crustacis, fruits secs o algunes fruites, poden presentar una urticària, angioedema o, fins i tot, anafilaxi si alhora han pres un AINE. Aquests pacients toleren l'AINE si es pren sense els aliments esmentats¹⁴.

Desmuntant mites

La complexitat i el desconeixement del diagnòstic correcte en l'al·lèrgia a AINE ha alimentat una sèrie de mites sense o amb poca evidència científica que han estat assumits sense qüestionar per part de la població i, fins i tot, per alguns professionals de la salut. A continuació exposem alguns d'aquests mites a vèncer¹⁵:

- -Tartrazina (E-102), aquest additiu no té capacitat inhibidora de la COX ni reacció encreuada amb els AINE, per tant els pacients amb hipersensibilitat a AINE no tenen per què evitar-lo.
- -Hidrocortisona. Si bé s'havia apuntat la possibilitat que en alguns pacients amb MREA, el tractament amb hidrocortisona endovenosa pogués induir broncoespasme, s'ha demostrat que aquest corticoide no mostra reactivitat encreuada amb AAS ni amb altres AINE.
- -Aliments rics amb salicilats. S'havia dit que els pacients al·lèrgics als AINE havien d'evitar aliments rics en salicilats

Taula 3. Classificació de les reaccions d'hipersensibilitat a AINE segons el grup *European Network of Drug Allergy*

Tipus de reacció	Manifestacions clíniques	Temps d'aparició de la reacció	Malaltia subjacent	Reactivitat encreuada	Mecanisme d'acció	
Malaltia respiratòria exacerbada per AINE (MREA)	Obstrucció bronquial, dispnea i/o congestió nasal/rinorrea	Agut (immediat o poques hores després de l'exposició al fàrmac)	Asma/rinosinusitis	Sí	No immunitari	Inhibició COX-1
Malaltia cutània exacerbada per AINE (MCEA)	Faves i/o angioedema		Urticària crònica			Inhibició COX-1
Urticària/angioedema induït per AINE (UAIA)	Faves i/o angioedema		Sense malaltia subjacent			Desconegut, probablement Inhibició COX-1
Urticària/angioedema o anafilaxi induïda per un únic AINE (UAIA-S)	Faves i/o angioedema/anafilaxi		Sense malaltia subjacent	No	Immunitari	Mediat per IgE
Reaccions tardanes induïdes per un únic AINE (RTA-S)	Diversos símptomes i òrgans involucrats	D'inici tardà (> 24 h després de l'exposició)	Sense malaltia subjacent	No	Immunitari	Mediat per cèl·lules T

(orenga, canyella, mostassa, pebre, albercoc, maduixa, pruna, pinya en almívar, ametlla, castanya, carxofa, cogombre, etc.). Per tant, els pacients amb hipersensibilitat a AINE no han de restringir cap aliment.

- -Asma i AAS. Alguns professionals prohibeixen l'administració d'AINE a tots els pacients amb asma bronquial. Si bé hi ha una entitat clínica, que és l'MREA, en què l'AAS i altres AINE poden desencadenar crisis de broncoespasme greu, la majoria de pacients amb asma bronquial toleren l'AAS.
- -TTL. Algunes proves *in vitro*, com el test de transformació limfoblàstica (TTL), que s'havia utilitzat bastament per al diagnòstic d'al·lèrgia a AINE no està validat i, per tant, els seus resultats no tenen rellevància clínica.

Què fer davant d'un pacient amb sospita de reacció d'hipersensibilitat a AINE?

La història clínica és fonamental. Algunes vegades ja ens permetrà conèixer si el pacient presenta hipersensibilitat a un grup concret d'AINE o grups d'AINE no relacionats, en funció dels AINE tolerats després d'haver presentat la reacció. En cas de no poder esbrinar aquests aspectes, cal derivar el pacient per a estudi.

Ens podem trobar en tres supòsits:

1. El pacient ha presentat reacció amb un AINE i, posteriorment, ha tolerat AINE de grups químics diferents. En aquests casos cal evitar el grup d'AINE amb el qual suposadament ha fet la reacció i administrar els AINE d'altres grups que ja ha tolerat.
2. Si el pacient ha presentat reaccions suggestives d'hipersensibilitat a dos o més AINE d'estructura química diferent, ens trobarem davant una probable hipersensibilitat no immunitària a AINE. Cal evitar tots els AINE fins que es faci l'estudi per part dels al·lèrgòlegs. Molts d'aquests pacients toleren paracetamol, inhibidors de la COX-1 de baixa potència (tipus meloxicam) i inhibidors de COX-2, però cal fer una prova d'exposició controlada per demostrar aquesta tolerància.
3. El pacient ha presentat reacció amb un sol AINE, però desconeix si en tolera altres. Convé que sigui avaluat per al·lèrgòlegs per tal d'obtenir un diagnòstic acurat.

Diagnòstic

Per a l'estudi diagnòstic de les reaccions al·lèrgiques es compta, a part de la història clínica, amb una sèrie de proves tant *in vivo* com *in vitro* que permeten, la major part de vegades, arribar a un diagnòstic acurat. En el cas de les reaccions al·lèrgiques a fàrmacs l'estudi és més complex, perquè no es tenen per a la major part d'ells, proves diagnòstiques *in vitro* validades i en el cas concret dels AINE, a més, s'ha de diferenciar si el pacient ha presentat una reacció al·lèrgica o no al·lèrgica, és a dir, una reacció amb participació o sense del sistema immunitari.

L'estudi de les reaccions d'hipersensibilitat a AINE, per tant, és complex i s'ha d'individualitzar tant per pacient com per medicament. No existeix cap bateria de proves que permeti saber si un pacient té o no una hipersensibilitat a AINE.

La història clínica tal com s'ha comentat anteriorment és fonamental per fer un diagnòstic correcte. Cal esbrinar si s'han presentat reaccions amb un únic fàrmac o si s'han vist implicats AINE de grups farmacològics diferents, el tipus de reacció i la seva latència. Cal saber si s'ha tolerat posteriorment algun AINE, també quins aliments s'han ingerit les hores prèvies i immediatament posteriors a la presa del fàrmac, ja que en algunes ocasions l'AINE pot actuar com a cofactor d'una al·lèrgia a algun aliment¹⁶.

Les proves *in vivo* no estan lliures de risc i s'han de fer en un medi hospitalari per part d'al·lèrgòlegs experts en la seva interpretació i valoració, i en el tractament d'una possible reacció. Les proves cutànies (prova de la punxada [*prick test*] i intradermoreacció) són útils en cas que se sospiti una reacció d'hipersensibilitat de tipus immunitari, per exemple, en les UAIA-S per pirazolones. En les RTA-S les proves epicutànies poden contribuir al diagnòstic¹⁷. En les reaccions d'hipersensibilitat no immunitària les proves cutànies no són útils.

No s'han validat les proves de detecció d'IgE específica a AINE. El test d'activació de basòfils pot ser una alternativa en les reaccions greus on se sospita que existeix IgE específica a pirazolones¹⁸.

La prova d'exposició controlada constitueix l'estàndard de referència (*gold standard*), tant per arribar al diagnòstic d'hipersensibilitat a un AINE com per comprovar la tolerància a un AINE alternatiu¹⁴. Aquesta prova no està exempta de riscos i el seu benefici s'ha de valorar davant dels riscos de cada pacient i fàrmac.

La guia de l'EAACI 2013 (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) recomana fer la prova d'exposició amb l'AINE implicat si la història clínica no és conclouent i amb AAS per confirmar o excloure una reactivitat encreuada¹³.

Un cop obtingut el diagnòstic

En les reaccions d'hipersensibilitat selectiva, es recomana evitar l'AINE causant de la reacció i altres AINE amb una estructura química similar.

En les reaccions d'hipersensibilitat múltiple, la tolerància a l'AINE sol ser inversament proporcional a la seva potència inhibidora de la COX-1. El paracetamol, els inhibidors predominantment selectius de la COX-2 (meloxicam) i els coxibs es podran indicar si s'ha demostrat tolerància espontània o després d'una prova d'exposició controlada¹⁵.

Un cop fet el diagnòstic d'hipersensibilitat a AINE, s'han d'oferir fàrmacs alternatius al pacient. S'entregarà a tots els pacients un informe escrit que especifiqui els fàrmacs a evitar, els alternatius (taula 4) i la dosi tolerada d'AINE.

En pacients amb hipersensibilitat a AAS es poden realitzar tècniques de dessensibilització consistents en l'administració de

dosis creixents d'aquest fàrmac fins a arribar a la dosi desitjada, que caldrà administrar diàriament. La dessensibilització està indicada:

- Quan el fàrmac és necessari i no hi ha alternatives vàlides, com pot ser el cas de l'AAS com a antiagregant plaquetari¹⁹.

- Quan es busca un efecte terapèutic en el tractament de l'MREA²⁰. Després de la dessensibilització a AAS, s'ha comunicat en alguns casos una millora dels símptomes nasals i d'asma, recuperació de l'olfacte, disminució del nombre de polipectomies i de visites a urgències o dels ingressos hospitalaris per asma.

Punts clau

- La hipersensibilitat a AINE pot ser deguda a diferents mecanismes (participació del sistema immunitari o bé per inhibició de l'enzim COX) i presenta manifestacions clíniques molt variades.
- S'han de distingir les reaccions d'hipersensibilitat de les reaccions adverses predicibles (gastrointestinals, renals, etc.)
- Convé evitar algunes afirmacions àmpliament difoses sense evidència científica com que tots els asmàtics cal que evitin l'AAS.
- El diagnòstic correcte d'hipersensibilitat a AINE és necessari tant per confirmar com per descartar una sospita. Un cop diagnosticada una hipersensibilitat a AINE, cal saber si ho és a un sol AINE o AINE del mateix grup químic o és encreuada amb AINE de grups químics no relacionats.
- La història clínica és fonamental per al diagnòstic correcte, si bé en molts casos serà necessari realitzar proves diagnòstiques *in vivo* de les quals la prova d'exposició controlada ens permetrà arribar al diagnòstic concret.
- En cas que es confirmi la hipersensibilitat a un AINE, cal registrar-ho a la història clínica per tal d'evitar noves exposicions que podrien produir reaccions greus, fins al punt de comprometre la vida del pacient. També cal proporcionar possibles alternatives terapèutiques.

Bibliografia

1. Harirforoosh 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. Juliol 2016. Disponible a: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/SaludSistemaSanitario_100_Tablas1.pdf [Consulta: 24 de juliol de 2017]
5. NSAIDs (including aspirin): Allergic and pseudoallergic reactions. UpToDate. Last updated: Aug 01, 2017. Disponible a: <https://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-allergic-and-pseudoallergic-reactions> [Consulta: 21 de novembre de 2017]
6. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España durante el periodo 2000-2012. Data de publicació: 27 de gener de 2014. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/AINE.pdf> [Consulta: 21 de novembre de 2017]
7. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España durante el periodo 2013-2016. Data de publicació: 22 de setembre de 2017. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiinflamatorios-AINEs-periodo-2013-2016.pdf> [Consulta: 21 de novembre 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, Àvila-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 esteroidals. 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 JJ(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 nonsteroidal 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.

Taula 4. Fàrmacs alternatius en pacients amb reacció d'hipersensibilitat no immunitària a AINE

ANALGÈSICS

Paracetamol, dosis menors a 1.000 mg, si les tolera

Opiacis menors:

Codeïna
Tramadol

Opiacis majors:

Buprenorfina
Fentanil
Meperidina, petidina
Morfina
Oxicodona

ANTIINFLAMATORIS

Meloxicam, si el tolera

Coxibs: celecoxib, etoricoxib, parecoxib, si els tolera

Corticoides

A un clic...

Harmonització farmacoterapèutica

Informes i acords del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut:

- *Estiripentol (Diacomit®)* per al tractament de la síndrome de Dravet.
- *Opicapona (Ongentys®)* per al tractament de la malaltia de Parkinson.
- *Bortezomib (Velcade®)* en combinació amb melfalan i prednisona, per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple que no han rebut tractament previ i que no són candidats a un trasplantament.
- *Lenalidomida (Revlimid®)* en teràpia combinada, per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple que no han rebut tractament previ i que no són candidats a un trasplantament.
- *Adalimumab, infliximab, ustekinumab i vedolizumab* per al tractament de la malaltia de Crohn en pacients adults.

Prestació farmacèutica

- *Butlletí GeCoFarma. Generant coneixement sobre la prestació farmacèutica (març de 2018).* CatSalut.

Recomanacions, informes, avaluacions i guies

- Noves consultes farmacoterapèutiques publicades al *CIM Virtual del CedimCat*, servei en línia de consultes de medicaments per a professionals:
 - Artritis reumatoide, tractament amb etanercept i contracepció oral.
 - Ranitidina i test d'alè en infecció per *Helicobacter pylori*.
 - Metformina en insuficiència renal crònica.

Seguretat en l'ús de medicaments

- *Prevenió d'errors de medicació en centres sociosanitaris.* Butlletí de Prevenió d'Errors de Medicació de Catalunya.
- *Alertes de seguretat de fàrmacs. Newsletter 44 (març de 2018).* Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya.
- *Informació relacionada amb alertes de seguretat de medicaments: àcid valproic.* Àrea del Medicament. Direcció General d'Ordenació Professional i Regulació Sanitària. Servei Català de la Salut. Departament de Salut.

Informació per als vostres pacients

- a) *Informació sobre l'alerta de seguretat relativa a la utilització d'àcid valproic en dones en edat fèrtil.* Àrea del Medicament. Direcció General d'Ordenació Professional i Regulació Sanitària. Servei Català de la Salut. Departament de Salut.

Data de redacció: **Març 2018**

En el pròxim número: **Prescripció d'exercici físic des dels centres de salut**

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

Direcció: Josep Maria Argimon

Subdirecció: Joaquín Delgado

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>

