

Prevalencia y características clínicas de la hipersensibilidad a AINE en la consulta alergológica en Misiones y nordeste de Corrientes, Argentina

Prevalence and clinic characteristics of NSAIDs hypersensitivity among patients in Misiones and northeast of Corrientes, Argentina

Marcelo D. Strass¹

1. Sanatorio Boratti, Posadas, Misiones.

E-mail: strass@cableat.net

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2009;40(1):15-18

Resumen

Antecedentes. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden desencadenar tanto reacciones de hipersensibilidad alérgicas (inmediatas y retardadas) como no alérgicas.

Objetivos. Evaluar la prevalencia de hipersensibilidad a AINE entre pacientes de Misiones y nordeste de Corrientes que asisten a la consulta alergológica.

Material y métodos. Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo consistente en el análisis de 5.600 historias clínicas consecutivas de pacientes atendidos entre enero de 2000 y junio de 2007, residentes en Misiones y nordeste de Corrientes (Argentina). Se detectaron 147 casos (2,62%) con sintomatología de alergia y/o intolerancia a AINE ($\bar{x} \pm DE$: 31,8 \pm 15,8 años; rango: 0-103 años). Noventa (61,2%) eran femeninos y 57 (38,8%) masculinos (relación 1,6:1). En un subgrupo (n=76) con edades comprendidas entre 2 y 76 años, se determinó la edad a la primera manifestación ($\bar{x} \pm DE$: 27,2 \pm 14,6 años). El análisis estadístico se realizó con Epi Info 2000.

Resultados. Ante la exposición, 97 pacientes (66%) refirieron angioedema (AE) generalizado, 56 (38,1%) urticaria, 25 (17%) AE facial, 18 (12,2%) crisis de asma, 5 (3,4%) rinoconjuntivitis y 18 (12,2%) dificultad respiratoria. Tres casos (2%) presentaron edema de glotis y otros 3 (2%) shock anafiláctico. En 51 (34,7%) se presentaron juntos dos o más de los síntomas antes citados y en 29 (19,7%) hubo asociación de síntomas cutáneos y respiratorios. Seis pacientes requirieron internación. No se comunicaron casos de hipersensibilidad alérgica demorada. Noventa y nueve (67,3%) reaccionaron con aspirina (AAS), 68 (46,3%) con dipirona, 49 (33,3%) con ibuprofeno, 24 (16,3%) con diclofenac, 20 (13,6%) con paracetamol y 31 (21,1%) con otros AINE. AAS también fue el primer gatillante entre menores de 18 años, a pesar de que su administración no es recomendada en este grupo etario. Setenta pacientes (47,6%) habían reaccionado con un solo AINE, 77 (52,4%) con dos o más, y 16 (10,9%) con más de cuatro. Las enfermedades atópicas y la urticaria crónica frecuentemente coexistieron, pero en las mismas proporciones que en los pacientes tolerantes.

Conclusiones. La prevalencia de sensibilidad a AINE en la consulta alergológica en la región es inferior al 3%. Predominaron las manifestaciones cutáneas sobre las respiratorias o sistémicas y mayoritariamente no fueron severas. Se encontró una frecuencia ligeramente mayor en el sexo femenino y se presentaron a cualquier edad de la vida. No se encontró relación con atopia. Fue más frecuente la intolerancia (hipersensibilidad no alérgica) que la alergia a los AINE, y la aspirina fue el principal fármaco gatillante.

Palabras claves: alergia, intolerancia, hipersensibilidad, asma, urticaria, aspirina.

Summary

Background. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID's) can trigger both allergic (immediate and delayed) and non-allergic hypersensitivity reactions.

Objetives. To assess the prevalence of sensitivity to NSAID's among patients of the region who were attended by an allergist.

Materials and Methods. A retrospective descriptive study, performed from January 2000 to June 2007, analyzing 5,600 medical records of consecutive patients, residents of Northeast Corrientes and Misiones (Argentina) was performed. We detected 147 cases (2.62%) who developed symptoms of allergy and / or intolerance to NSAIDs ($\bar{x} \pm SD$: 31.8 \pm 15.8 years; range 0-103 years). Ninety (61.2%) were female and 57 (38.8%) male (ratio 1.6:1). We determined the age at first manifestation in a subgroup (n = 76) ranged from 0 to 76 years old ($\bar{x} \pm SD$: 27.2 \pm 14.6 years). Statistical analysis was performed with EPI INFO 2000.

Results: After exposure, 97 patients (66%) experienced widespread angioedema, 56 (38.1%) urticaria, 25 (17%) facial angioedema, 18 (12.2%) asthma attacks, 5 (3.4%) rhinoconjunctivitis and 18 (12.2%) respiratory difficulty. Three cases (2%) had laryngospasm and another 3 (2%) anaphylactic shock. Fifty one (34.7 %) presented together two or more of the symptoms before mentioned and in 29 (19.7 %) there was association of cutaneous and respiratory symptoms. Six patients required hospitalization. There were not reported cases of allergic delayed hypersensitivity. Ninety-nine (67.3%) reacted with aspirin (ASA), 68 (46.3%) with dipyron, 49 (33.3%) with ibuprofen, 24 (16.3%) with diclofenac, 20 (13.6%) with acetaminophen and 31 (21.1%) with other NSAIDs. ASA also was the first trigger between children and teenagers of less than 18 years, in spite of the

fact that administration is not recommended in this group. Seventy patients (47.6%) had reacted with a single NSAID, 77 (52.4%) with two or more, and 16 (10.9%) with more than four. Atopic diseases and chronic urticaria often coexisted but in the same proportions that in the tolerant patients.

Conclusions: The prevalence of sensitivity to NSAIDs among patients of the region who were attended by an allergist is less than 3%. There was predominance of cutaneous on respiratory or systemic manifestations and, mostly, were not severe. The frequency of appearance was slightly higher in females and they presented at any age of life. No relationship was found with atopia. Intolerance (non allergic hypersensitivity) was implicated more frequently than allergy to these drugs, and aspirin was the main trigger in our population.

Keywords: allergy, intolerance, hypersensitivity, asthma, hives, aspirin.

Introducción

De manera simple, la sensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se puede dividir en dos grandes grupos: *alergia* (presencia de IgE específica, reacción generalmente limitada a una única droga y dosis independiente) e *intolerancia* o *idiosincrasia* (mecanismo no totalmente conocido, ausencia de IgE específica, desencadenada generalmente por dos o más AINE y dosis dependiente) [1]. Clínicamente las manifestaciones son indistinguibles, pero se habla de reacciones “alérgicas” en el primer caso y de “pseudalérgicas” en el segundo. La clasificación propuesta por el Comité de Nomenclatura de la Organización Mundial de Alergia (WAO) [2] es más profunda y diferencia la *hipersensibilidad alérgica* de la *no alérgica*. En la primera, incluye a su vez, a las *reacciones inmediatas* (mediadas por IgE: urticaria, angioedema y anafilaxia alérgica) y las *demoradas* (mediadas por linfocitos). Estas últimas, comprenden, en piel: dermatitis y fotodermatitis por contacto, exantema fijo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y pustulosis eritematosa generalizada aguda; y en otros órganos: nefritis, hepatitis, neumonitis por hipersensibilidad o meningitis aséptica. Las dos últimas son excepcionales y están publicadas como casos clínicos, nunca se han asociado con aspirina (AAS) o paracetamol y suelen darse en pacientes con tratamientos prolongados [3]. La *hipersensibilidad no alérgica* comprende a la *enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina* (asma, rinosinusitis, poliposis nasal e hipersensibilidad a AAS), urticaria-angioedema (en pacientes con urticaria crónica o sin ella) y la *anafilaxia no alérgica*. [4]

Objetivos

Evaluar la prevalencia de hipersensibilidad a AINE entre los pacientes que asisten a la consulta alergológica privada en Misiones y nordeste de Corrientes, Argentina.

Material y métodos

Métodos y diseño

El estudio es descriptivo y retrospectivo, basado en la revisión de 5.600 historias clínicas consecutivas de pacientes que fueron atendidos a nivel privado entre enero de 2000 y junio de 2007.

Población

Incluyó a pacientes de todas las edades. Todos eran residentes de la provincia de Misiones o nordeste de Corrientes. En un subgrupo se pudo determinar la edad de comienzo (primera manifestación). Las características demográficas se detallan en la **Tabla 1**.

Criterios de inclusión

Referencia por parte del paciente (o sus padres) en el momento de la realización de la historia clínica de haber presentado algún tipo de sintomatología compatible con alergia y/o intolerancia tras recibir algún tipo de AINE.

Criterios de exclusión

Efectos colaterales habituales de los AINE (p. ej., epigastralgia, discrasias sanguíneas, etc.) y casos considerados “dudosos” por la historia clínica (p. ej., manifestaciones inespecíficas) que no pudieron ser confirmados posteriormente (p. ej., porque no regresaron a la consulta o porque no se pudo realizar una prueba de provocación).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos a través de las historias clínicas fueron cargados y se realizó el cálculo de las proporciones utilizando el programa Epi Info 2000.

Resultados

Entre las 5.600 historias clínicas, se detectaron inicialmente 174 casos que refirieron algún tipo de manifestación ante la exposición, pero se descartaron 27 por estar englobados dentro de los criterios de exclusión. Varios de ellos fueron niños.

La prevalencia de sensibilidad a AINE fue de 2,62% (n=147) y la relación femenino/masculino 1,6:1.

Tabla 1. Características demográficas.

Sensibilidad a AINE	N	%	Edad	Años
Positivos	147	2,62	Rango	0-103
Negativos	5.453	97,38	Media ± DE	31,8±15,8
Sexo	N	%	Edad 1ª manifest (n=76)	Años
Femenino	90	61,2	Rango	2-76
Masculino	57	38,8	Media ± DE	27,2±14,6

En cuanto a los síntomas referidos por los pacientes ante la exposición, predominaron las manifestaciones cutáneas (**Figura 1**). Noventa y siete pacientes (66%) refirieron angioedema (AE) generalizado, 56 (38,1%) urticaria, 25 (17%) AE limitado a la región facial. Sólo 18 (12,2%) refirieron que la exposición les desencadenó crisis de asma. Cinco (3,4%) manifestaron síntomas rinoconjuntivales y 18 (12,2%) dificultad respiratoria. Tan sólo 3 casos (2%) presentaron edema de glotis y otros 3 (2%) shock anafiláctico. En 51 (34,7%) pacientes se presentaron juntos dos o más de los síntomas antes citados y en 29 (19,7%) hubo asociación de síntomas cutáneos y respiratorios. Fueron 6 los casos que requirieron internación. No se comunicaron casos de hipersensibilidad alérgica demorada.

En cuanto al tipo de AINE involucrado, 99 pacientes (67,3%) refirieron reacción con AAS, 68 (46,35%) con dipirona, 49 (33,3%) con ibuprofeno, 24 (16,3%) con diclofenac, 20 (13,6%) con paracetamol y 31 (21,1%) con otros AINE diferentes (clonixinato de lisina, piroxicam, coxibs, etc.) (**Figura 2**).

Las reacciones se presentaron en todas las fajas etarias, pero 36 casos (24,5%) fueron en menores de 18 años. Dentro de éstos, el 80% de las reacciones fueron desencadenadas por AAS (n=29). La rinitis coexistió en 109 casos (74,1%), el asma bronquial en 70 (47,6%), otras atopías (alergia a veneno de himenópteros, dermatitis atópica y de contacto) en 6 (4,1%), reacción con otras drogas (no AINE) en 13 (8,8%) y urticaria crónica en 13 (8,8%). En 24 (16,3%) no se encontró ninguna patología coexistente (**Figura 3**). Las proporciones de estas patologías dentro del grupo en estudio fueron similares a las encontradas entre 147 historias clínicas consecutivas de individuos tolerantes a los AINE (datos no mostrados). Solamente a 32 casos (18,4%) se les llegó a realizar pruebas cutáneas con una batería de aeroalergenos, resultando 26 positivos (81,2% de los testificados) para al menos un alérgeno y 6 (18,8%) negativos.

En cuanto a la cantidad de AINE a los que reaccionó el paciente, 70 (47,6%) lo había hecho con uno solo, no pudiéndose en este grupo diferenciar solamente por interrogatorio los casos correspondientes a alergia de aquellos que estaban presentando las primeras manifestaciones de intolerancia. En cambio, la mayoría (52,4%) había tenido reacción con dos o más AINE (n=77). (**Figura 4**). Dentro de este grupo, el 10,9% (n=16) refirió haber presentado reacción con 4 o más AINE diferentes antes de que se le realizara el diagnóstico de intolerancia.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a sexo y edad de presentación entre los que tuvieron manifestaciones respiratorias *versus* cutáneas, ni entre los que presentaron reacción con un solo AINE (¿alergia?, ¿inicio de la intolerancia?) *versus* con 2 o más de estas drogas (intolerancia).

Discusión

La prevalencia de hipersensibilidad a AINE en la población general oscila entre 0,3 y 0,9% [5] y entre los pacientes que acuden a la consulta alergológica puede ser variable en función de si para su diagnóstico se utilizan parámetros exclusivamente clínicos o pruebas de provocación.

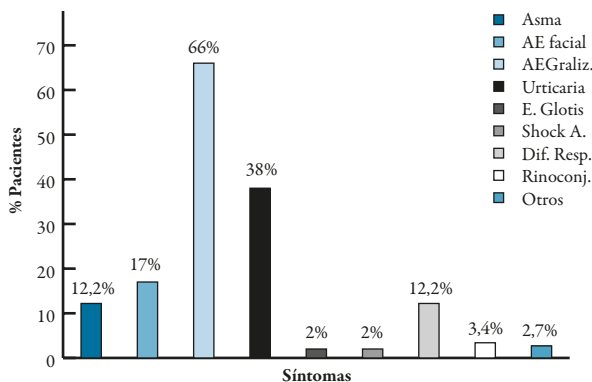


Figura 1. Síntomas referidos ante la exposición a AINE.

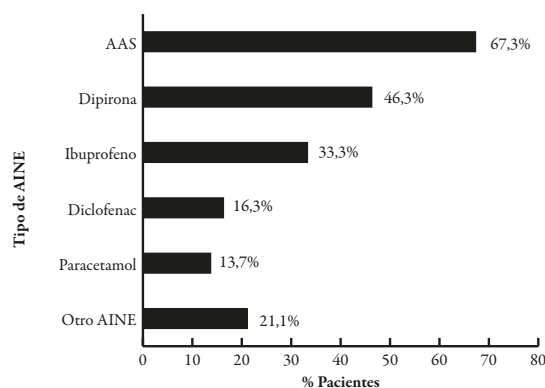


Figura 2. AINE que provocaron los síntomas.

Giraldo y cols. [6], utilizando métodos clínicos detectaron una prevalencia de 3%. Chafee y Settupane [7] un 4,3%, que aumentó a 6,8% cuando utilizaron la provocación. En pacientes asmáticos, Castillo y Picado [8] encontraron una prevalencia de intolerancia del 16% por criterios clínicos y del 19% cuando usaban el test de provocación oral.

En el presente estudio, la prevalencia en la consulta alergológica fue menor al 3% evaluada por métodos clínicos. No se realizaron provocaciones con fines diagnósticos. La prueba de provocación sólo fue utilizada en algunos pacientes puntuales para evaluar tolerancia a ciertos AINE habitualmente recomendados para estos casos por su menor frecuencia de reacción (paracetamol, coxibs, nimesulida, meloxicam) y sólo cuando se podían brindar adecuadas condiciones de seguridad a los pacientes. Dado que el número de estos casos fue pequeño, no se pudo realizar análisis estadístico.

En niños, la mayoría de las manifestaciones atribuidas a drogas corresponden a una patología subyacente [9]. Esto explicaría por qué, en este grupo etario, muchos casos reportados durante la realización de la historia clínica no soportaron los criterios de inclusión del presente estudio.

En cuanto a los síntomas desencadenados por la exposición a los AINE, Jenneck y cols. [10], en una revisión actualizada informan

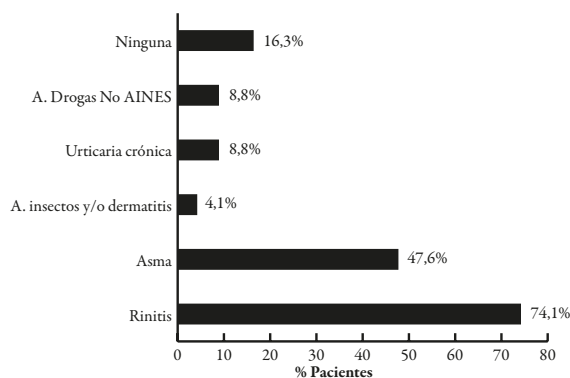


Figura 3. Patologías asociadas en pacientes que reaccionaron a AINE.

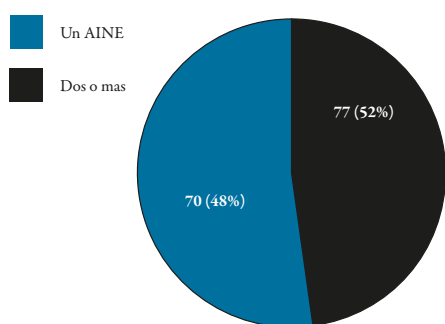


Figura 4. Cantidad de AINE a los que reaccionó el paciente.

que las manifestaciones cutáneas son más comunes que las respiratorias. Rosario y Ribeiro [11] demuestran, además, que el angioedema es el síntoma cutáneo más frecuente individualmente y que el asma se desencadena en un 14% de los casos expuestos. El estudio que aquí se presenta muestra datos muy similares.

La droga que más frecuentemente desencadena reacción varía en función del uso en la población. En la mayoría de los trabajos, incluido el presente, corresponde a AAS, pero también se ha comunicado que la dipirona es un gatillante igual de habitual. Los porcentajes de reacción informados para acetaminofeno también son estadísticamente similares al aquí encontrado [11].

Por otra parte, a pesar de que la administración de apirina no es recomendada en menores de 18 años (salvo situaciones específicas), fue el gatillante principal en este grupo etario.

Algunos trabajos publicados parecen mostrar una relación entre atopía y sensibilidad a AINE [12]. Aparentemente, las asociaciones encontradas podrían simplemente estar debidas a la alta prevalencia de enfermedades atópicas entre la población estudiada [13]. En el presente estudio, no se encontró relación con atopía.

En el grupo de pacientes sensibles a dichos medicamentos, las enfermedades atópicas y la urticaria crónica frecuentemente coexistieron, pero estadísticamente en las mismas proporciones que entre los que acuden a la consulta alergológica y son tolerantes.

Conclusiones

Es el primer estudio que evalúa las características clínicas de la hipersensibilidad a AINE en la consulta alergológica en la región y su prevalencia (2,62%). La droga más comúnmente implicada fue el ácido acetilsalicílico (AAS). Predominaron las manifestaciones cutáneas sobre las respiratorias, aunque en algunos casos se presentaron asociadas y en su mayoría no fueron severas. Se encontró una frecuencia ligeramente mayor en el sexo femenino y se presentaron a cualquier edad de la vida. Al contrario de algunas comunicaciones, no se encontró relación con atopía. Más de la mitad de los pacientes manifestó reacción con dos o más antiinflamatorios, por lo que se puede concluir que la intolerancia es más frecuente que la alergia a AINE. Es necesario que todos los profesionales de la salud estén familiarizados con estas patologías y los casos presuntivos de alergia a drogas sean remitidos a un alergólogo para su evaluación.

Referencias bibliográficas

- Namazy JA, Simon RA. Sensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:542-550.
- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-836.
- Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW (eds). *Allergy – Principles and Practice*, 5th ed. St. Louis: C.V. Mosby; 1998, pp. 1225-1234.
- Sánchez-Borges M. *WAO Journal* 2008;1:29-33.
- Settipane GA. Aspirin sensitivity and allergy. *Biomed Pharmacother* 1988;42:493-498.
- Giraldo B, Blumenthal MN, Spink WW. Aspirin intolerance and asthma. A clinical and immunological study. *Ann. Inter Med* 1969;71:479-496.
- Chaffe FH, Settipane GA. Aspirin intolerance. Frequency in an allergic population. *J. Allergy Clin Immunol* 1974;53:193-199.
- Castillo JA, Picado C. Prevalence of aspirin intolerance in asthmatics treated in a hospital. *Respiration* 1986;50:153-157.
- Falcao H, Lunet N, Gomes E, Cunha L, Barros H. Drug allergy in university students from Port, Portugal. *Allergy* 2003;58:1210.
- Jenneck C, Juergens U, Buecheler M, Novak N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of aspirin intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:13-21.
- Rosário NA, Ribeiro AC. Achados clínicos da sensibilidade a analgésicos e antiinflamatórios não-hormonais. *Rev Assoc Med Bras* 2000;46(3):201-206.
- Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:101-106.
- Karakaya G, Demir AU, Kalyoncu AF. From analgesic intolerance to analgesic induced asthma: are there some determinants? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:229-237.