

FRECUENCIA DE ALERGIA IGE MEDIADA A ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINE)

DESCRIPCIÓN DE NUESTRA EXPERIENCIA DESDE 2013 A 2016

Romina P. Ranocchia¹, M. Patricia Gentili¹, Lujan Colombo¹, Mauricio Rojas², Claudio Fantini³ y Marta Romero⁴
¹ Área de Inmunología, Fares Taie Instituto de Analisis, Mar del Plata
² Servicio de Alergia, Clínica 25 de Mayo, Mar del Plata
³ Servicio de Alergia, Clínica Colón, Mar del Plata
⁴ Laboratorio de Inmunopatología, Investigación y Docencia, Córdoba.
 Contacto: ranocchia@fares-taie.com.ar

INTRODUCCIÓN



Los AINE a pesar de su eficacia en el tratamiento del dolor y la inflamación son, después de los antibióticos, la segunda causa más frecuente de reacciones alérgicas. Paralelamente al uso cada vez más habitual de los AINE ha sido el aumento de aparición de reacciones adversas, que varían desde erupciones cutáneas o irritación gástrica local de leve a severa, síntomas generalizados e incluso anafilaxias potencialmente mortales, que pueden involucrar mecanismos inmunológicos y no inmunológicos, creando así uno de los mayores retos en el diagnóstico de la alergia. La mayoría de las reacciones adversas a fármacos no son alérgicas y tienen relación con las acciones farmacológicas del medicamento. Aunque diferentes clasificaciones han sido propuestas, según el Consenso Internacional de Alergia (Demoly et al 2014) las reacciones de hipersensibilidad a fármacos (DHRs) engloban todas aquellas reacciones a fármacos que parecen clínicamente alérgicas (involucran mecanismos inmunológicos y no inmunológicos). Más del 7% de la población puede verse afectada por una reacción adversa a fármaco, y en torno al 15% de ellas son DHRs. Se denominan DHRs alérgicas o alergias a fármacos, a aquellas DHRs en las que el sistema inmune adaptativo es responsable de la reacción. En caso contrario nos referimos a DHRs no alérgicas. Luego clasifica a las DHRs clínicamente como inmediatas o no inmediatas/ retardadas en función de su momento de aparición en relación a la toma del fármaco causal. Las DHRs inmediatas son posiblemente secundarias a un mecanismo IgE mediado.

Los AINE son de los fármacos más frecuentemente implicados en las reacciones de hipersensibilidad, que afectan aproximadamente a 0,5 a 1,9% de la población general. Si se toman en consideración las reacciones de pacientes con síntomas respiratorios y con una enfermedad asociada, aunque la prevalencia de la hipersensibilidad a AINE en pacientes asmáticos no se conoce fehacientemente, se ha informado en un rango de 4% a 21% y puede aumentar a 25,6% en los casos con asma y poliposis nasal.

El diagnóstico se basa en cuatro pilares fundamentales, la anamnesis y las pruebas: cutáneas, de provocación (es la prueba de referencia) y la detección "in vitro" de degranulación de basófilos (TDBH) y anticuerpos IgE específicos. Esta última determinación adquiere particular importancia en el caso de pacientes atópicos, teniendo en cuenta que, en esta población, aunque por su condición, no tendrían riesgo mayor de presentar alergia a medicamentos, si podrían presentar reacciones mediadas por IgE de mayor gravedad. Con el fin de evitar los riesgos de los test in vivo es importante utilizar test in vitro. En el uso clínico común, a pesar de que existen comercializados métodos de detección de IgE específica para numerosos fármacos, las pruebas in vitro siguen considerándose menos sensibles que las pruebas in vivo aunque presentan alta especificidad. Como en el caso de las pruebas cutáneas, una IgE circulante negativa NO descarta alergia al fármaco.

MÉTODO



Pacientes: Se realizó un estudio retrospectivo en el período comprendido entre Noviembre del 2013 a Abril del 2016. Un total de 117 de pacientes con sospecha de alergia a AINE (Mujeres, n = 80 y hombres, n =37) entre 4 a 73 años de edad acudieron al Instituto de Análisis Fares Taie y se les realizó la determinación de IGE específica para uno o varios AINE utilizando el método de ELISA.

Evaluación de IgE específica para AINEs mediante ELISA (Enzimoimmuno ensayo en fase sólida). Placas de 96 pocillos para microtécnica fueron sensibilizadas con antígenos (50 µg / ml) según la droga a determinar, diluido en tampón fosfato/ carbonato-bicarbonato durante 2 horas a 37°C. Al día siguiente, las proteínas no unidas se eliminaron mediante cinco lavados con PBS-Tween 20 al 0,1% y las placas se bloquearon con leche de soja /PBS al 0,1% (peso/volumen) y se incubaron durante 2 h con una dilución 1:5 en leche de soja / PBS (1%) de las muestras de sueros de los pacientes. Finalmente, se realizaron cinco lavados y se incubaron con una dilución 1:1000 de anti-IgE humana obtenido en cabra y conjugado con peroxidasa (Sigma) durante 1 hora a 37 ° C. Las placas se lavaron como se describió anteriormente y la presencia de peroxidasa fue revelada con o-fenilendiamina (Sigma). La reacción se detuvo mediante la adición de H₂SO₄ 4N y la densidad óptica se midió a 490 nm con un lector de microplacas (Bio-Rad, Richmond, CA). Una muestra se consideró positiva si su DO fue dos y medio o más desviaciones estándar por encima de la DO media del grupo control.

OBJETIVOS

1. Mostrar la frecuencia de alergia a AINE-IgE mediada en nuestra población de pacientes con sospecha de alergia a AINE en el periodo comprendido entre noviembre de 2013 a abril de 2016.
2. Conocer la distribución por edad de los pacientes que presentan anticuerpos IgE específicos a AINE durante el periodo estudiado.
3. Establecer los AINE más representativos involucrados en los pacientes con presencia de anticuerpos IgE específicos.



RESULTADOS



FRECUENCIA DE PACIENTES CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS IGE ESPECÍFICOS A AINE



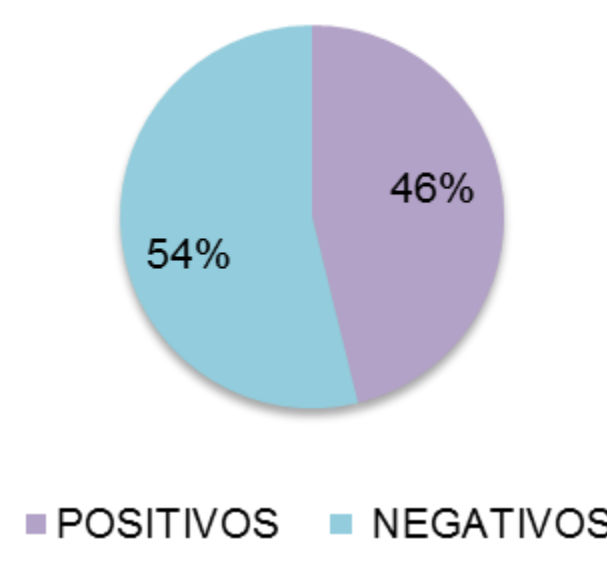
263 Solicitudes de IgE específica de 117 pacientes → 43,2 % pacientes : Presencia de anticuerpos anti IgE a AINE

Edad promedio de los pacientes 41 años (rango de edad de 4-73 años)

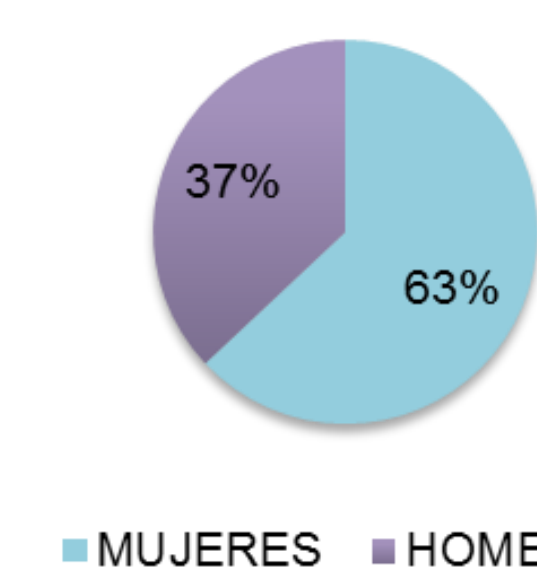


63 % mujeres con anticuerpos IgE anti AINE

Relación mujeres/hombres: 1,7:1



Frecuencia de pacientes con presencia de anticuerpos IgE específicos a AINE

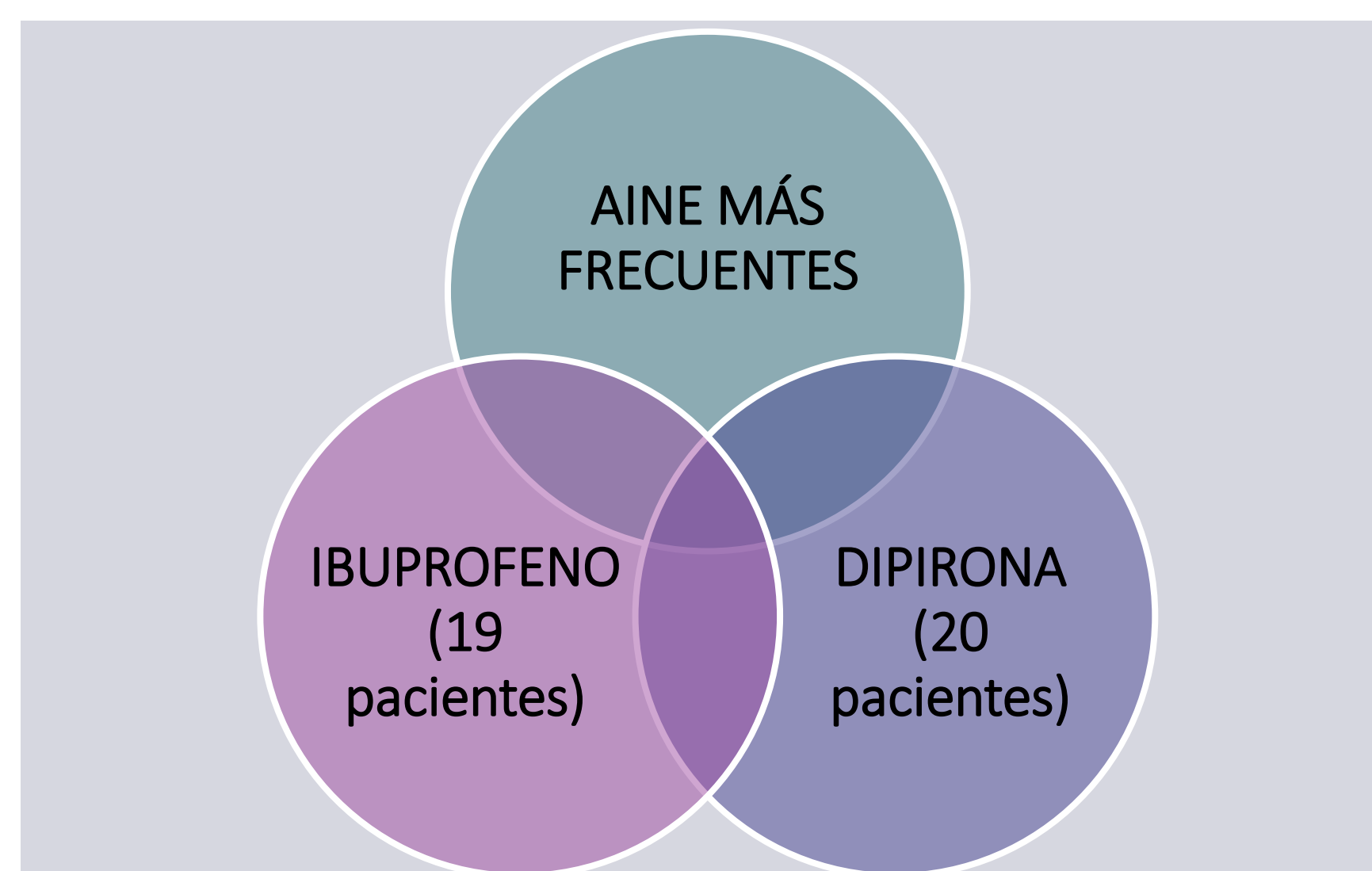
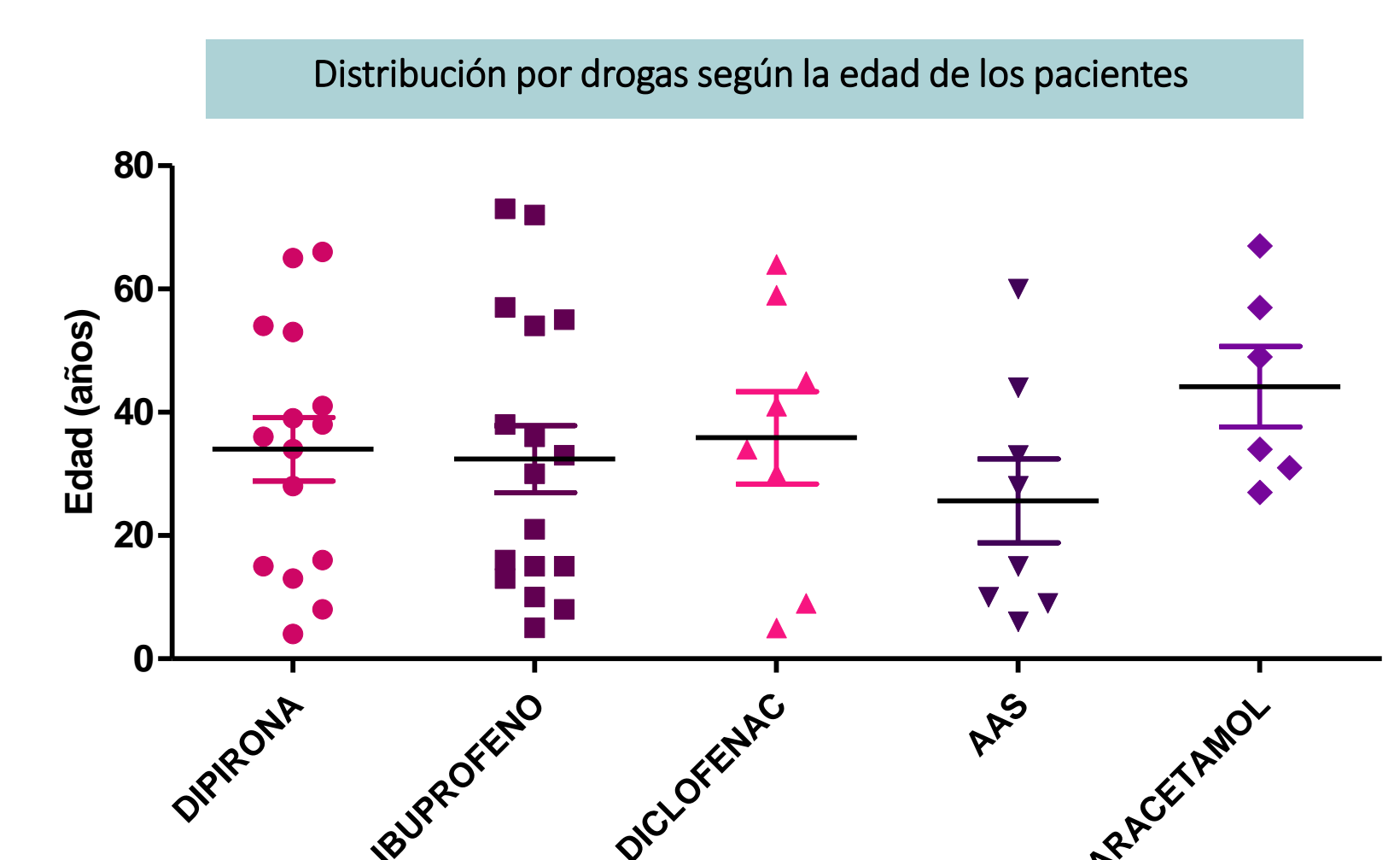
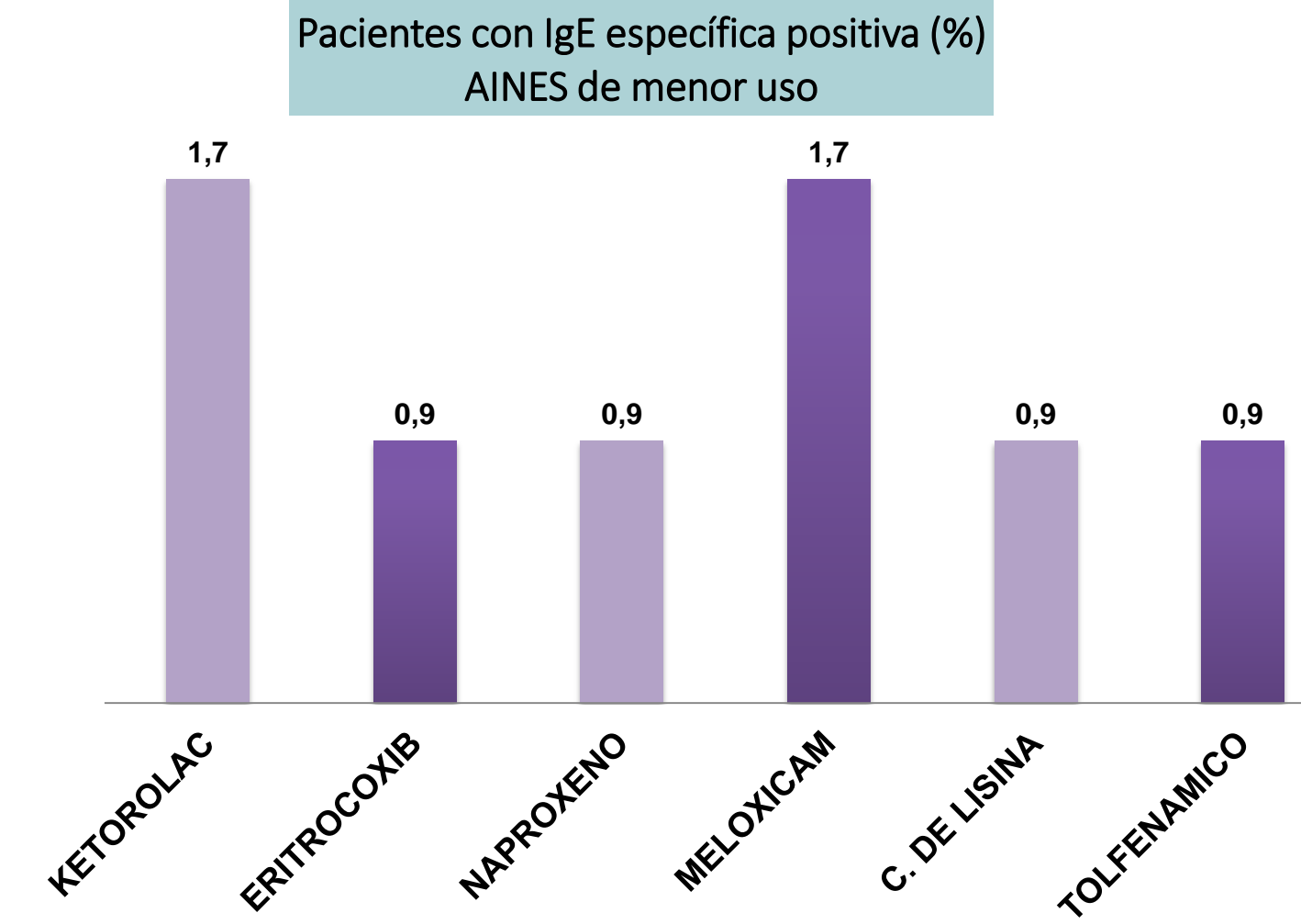
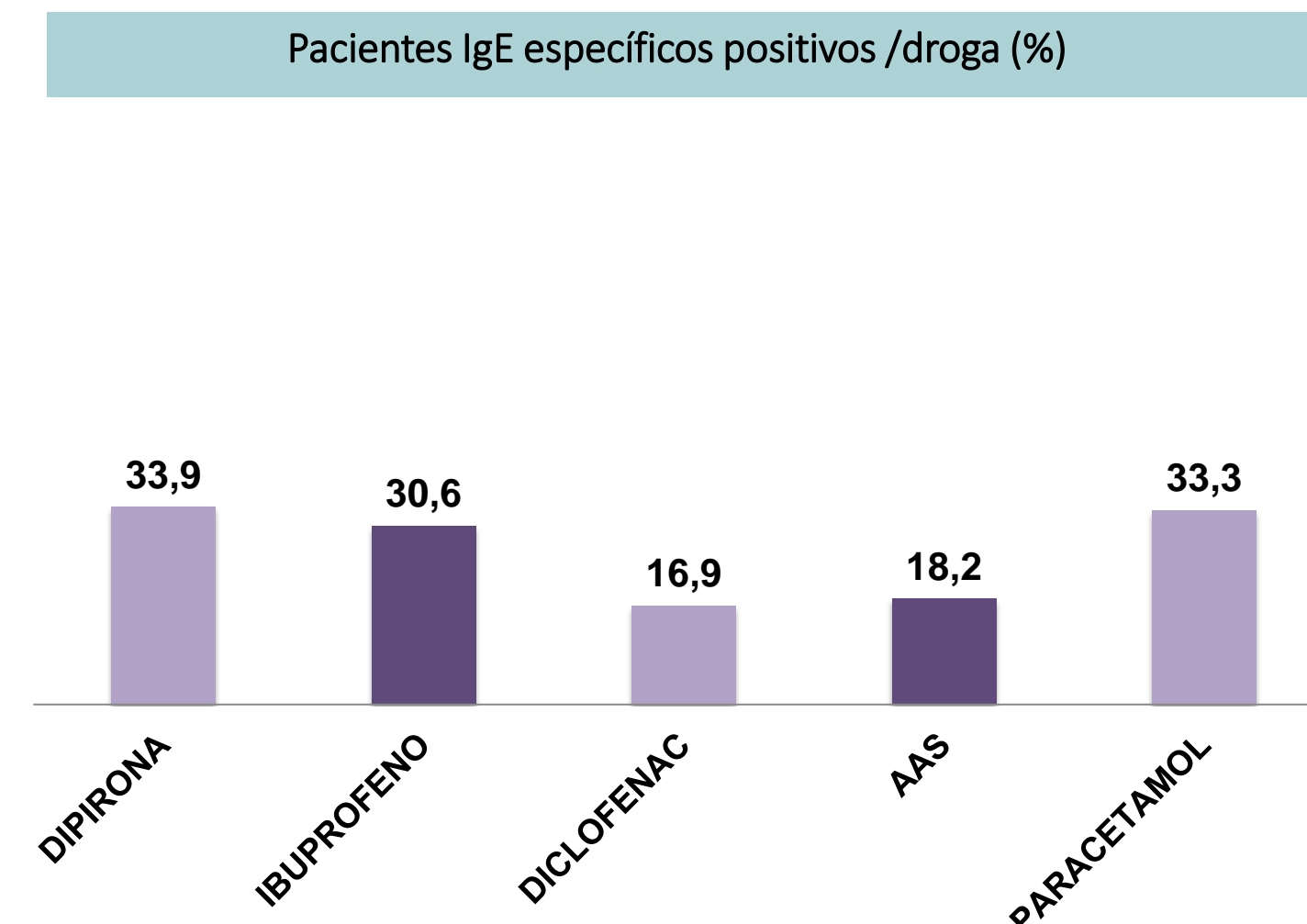
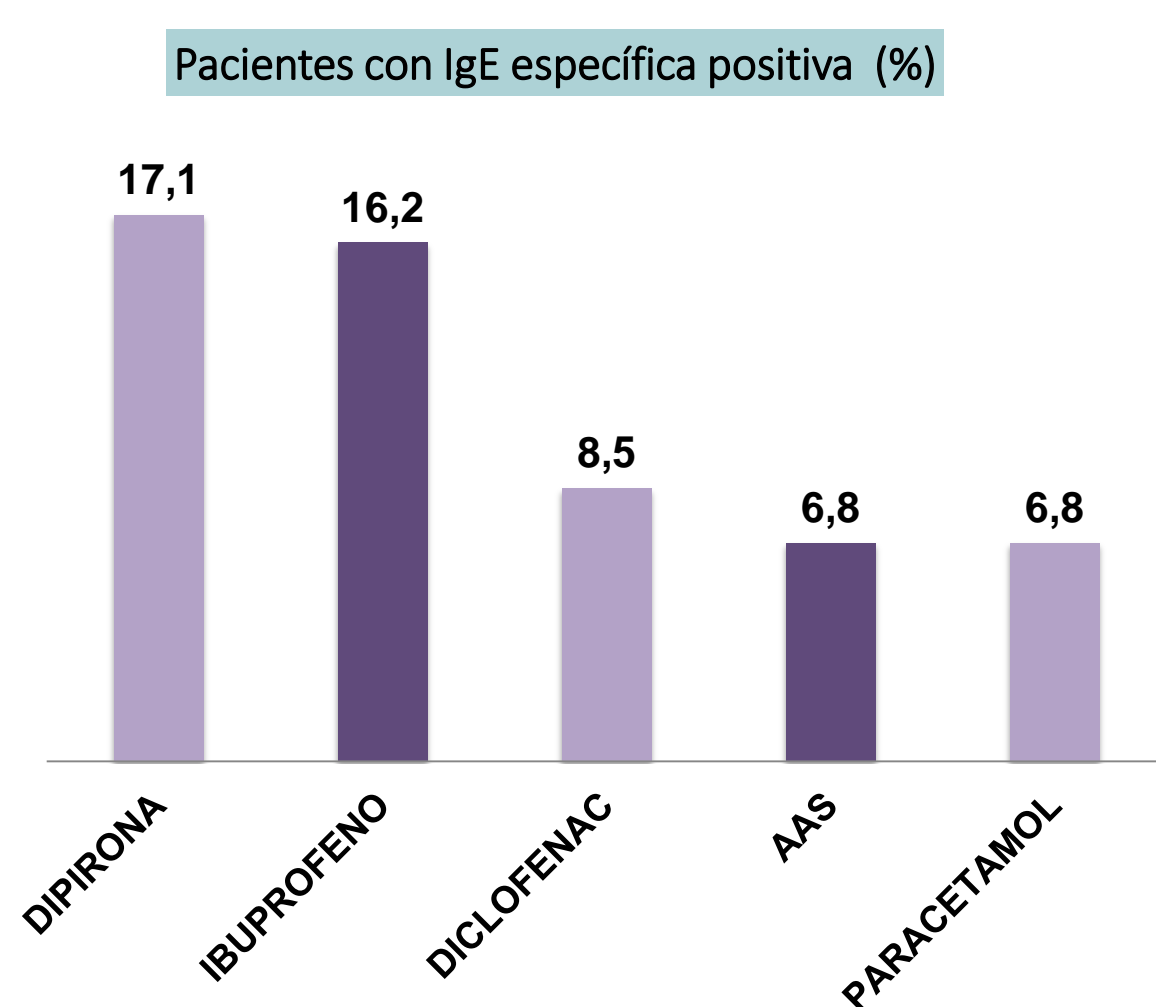


Distribución por sexo de pacientes con anticuerpos IgE específicos a AINE

Tabla 1: Pacientes con presencia de anticuerpos IgE específicos a AINE

Pacientes n=117			
Sexo	Totales (N°)	Ige + AINE (N°)	Ige + AINE (%)
Mujeres	80	34	37
Hombres	37	20	63
Total	117	54	

AINE MÁS REPRESENTATIVOS INVOLUCRADOS EN LOS PACIENTES CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS IGE ESPECÍFICOS.



REACTIVIDAD MÚLTIPLE. PACIENTES CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS IGE ESPECÍFICOS A MAS DE UN AINE

55,6 % de los pacientes fueron positivos a un solo AINE

Tabla 2: Pacientes con anticuerpos IgE específicos para 2 AINE.

PACIENTES	IBUPROFENO	DICLOFENAC	DIPIRONA	AAS	PARACETAMOL	DORIXINA
1	+			+		
2	+		+			
3			+	+		
4			+		+	
5	+	+				
6	+	+				
7		+	+			
8				+		+
9	+			+		
10	+			+		

+ IBUPROFENO

3 combinados con AAS, dos con diclofenac y uno con dipirona.

Todos los pacientes fueron



+ DIPIRONA
combinada con otros AINE

Tabla 3: Pacientes con anticuerpos IgE específicos para 3 AINE.

PACIENTES	IBUPROFENO	DICLOFENAC	DIPIRONA	AAS	PARACETAMOL
1		+	+	+	
2	+		+		+
3		+	+		+
4	+		+	+	

CONCLUSIONES



En nuestra población, durante el periodo comprendido entre 2013-2016, la dipirona y el ibuprofeno, independientemente de la edad, y en acuerdo con la bibliografía son los AINE más comúnmente relacionados a hipersensibilidad mediada por IgE.

La determinación de IgE específica para AINE mediante el método de ELISA aporta una herramienta válida para sustentar el diagnóstico de alergia, aunque al igual que las pruebas cutáneas un resultado negativo no lo excluye.

REFERENCIAS

- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219-1232
- Torres MJ, et al. In vitro test for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016;71:1103-1134
- Demoly P, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420-437
- Torres MJ, et al. Practical guidelines for diagnosing hypersensitivity reaction to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; Vol 24 (5):308-323
- Sim Park H, et al. What we know about nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; Vol 24 (5):308-323