



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



## **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

REACCIONES ALÉRGICAS GENERADAS POR EL USO  
DE PARACETAMOL, ASPIRINA E IBUPROFENO.

### **TESINA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

### **CIRUJANA DENTISTA**

P R E S E N T A:

CINTHIA LORENA CHÁVEZ PASCACIO

TUTOR: C.D. MIGUEL PÉREZ GARZÓN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## *Agradecimientos*

*A mi abuelita por brindarme todo su amor y tiempo, por ayudarme a llegar hasta aquí, este logro es suyo.*

*A mi hermana Karla, por todo su apoyo incondicional, por ser una gran persona y ayudarme a siempre seguir adelante.*

*A Diana, Francisco, Jesús y Christian, por siempre estar presentes.*

*A mi padre, por brindarme la vida y ser parte de este proceso.*

*A Sebastián, por ser mi compañero en este viaje, y brindarme la fortaleza necesaria para no rendirme.*

*A mis pequeños peludos que me acompañaron siempre e hicieron más ameno este proceso.*

*A mis ángeles en el cielo, que nunca me dejan sola.*

*A Dios y al Universo, por ponerme siempre en el lugar adecuado para seguir aprendiendo.*

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>2. CAPÍTULO 1. ALERGÍA O HIPERSENSIBILIDAD</b> .....	<b>2</b>
2.1 Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad .....	2
2.2 Hipersensibilidad tipo I o anafiláctica .....	3
2.3 Hipersensibilidad tipo II .....	6
2.4 Hipersensibilidad tipo III .....	7
2.5 Hipersensibilidad tipo IV .....	8
2.6 Mecanismos de la reacción alérgica .....	10
<b>3. CAPÍTULO 2. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS</b> .....	<b>12</b>
3.1 Clasificación .....	12
3.2 Fisiopatología .....	13
3.3 Factores de riesgo .....	15
<b>4. CAPÍTULO 3. AINES</b> .....	<b>18</b>
4.1 Mecanismo de acción de los AINES .....	18
4.2 Acciones farmacológicas .....	22
4.3 Farmacocinética.....	23
4.4 Clasificación .....	24
<b>5. CAPÍTULO 4. REACCIONES ALÉRGICAS A PARACETAMOL, ASPIRINA E IBUPROFENO</b> .....	<b>26</b>
5.1 Generalidades.....	26
5.2 Paracetamol .....	26
5.3 Ibuprofeno .....	29
5.4 Aspirina .....	31
5.5 Hipersensibilidad alérgica a AINES .....	33
5.6 Clasificación reacción inmunitaria a AINES .....	35

5.7 Hipersensibilidad no alérgica .....	39
5.8 Diagnóstico .....	41
5.9 Tratamiento .....	45
5.10 Reacciones alérgicas en odontología .....	48
<b>6. Conclusiones .....</b>	<b>54</b>
<b>7. Referencias bibliográficas .....</b>	<b>55</b>

## INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos son uno de los medicamentos más utilizados para el tratamiento del dolor leve a moderado que incluye al paracetamol, el ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, entre otros y que además no necesitan contar con una receta médica para ser adquiridos. Estos medicamentos se encuentran después de los antibióticos entre las causas más comunes a reacciones adversas a medicamentos, entre las que se incluyen las reacciones de hipersensibilidad.

Este documento tiene como objetivo describir los tipos de reacciones de hipersensibilidad a fármacos, detalladamente a AINES más comunes como son paracetamol, ibuprofeno y aspirina , describir las manifestaciones clínicas más comunes, y también describir aquellas reacciones que pueden ser confundidas con alergia pero que no tienen una relación inmunológica, sino más bien una reacción cruzada o exacerbada por dicho medicamento. Se describirá también los tipos de hipersensibilidad tomando en cuenta su mecanismo inmunológico y los mecanismos de acción de los AINE y de forma específica de los tres tipos de AINE anteriormente mencionado. La finalidad es brindar información detallada sobre diagnóstico, tratamiento, prevención y manejo odontológico.

En esta revisión se encontró el protocolo a seguir ante una reacción alérgica a fármacos, específicamente a AINES, las complicaciones que se pueden presentar y también como descartar reacciones cruzadas con otros medicamentos.

## CAPÍTULO 1. ALERGIA O HIPERSENSIBILIDAD

Se conoce como reacción alérgica o de hipersensibilidad al proceso por el que un individuo reconoce como extraña una sustancia, denominada alérgeno, que siendo inocua para la mayoría de la población, induce en éste una respuesta desproporcionada de su sistema inmunológico y da lugar a una serie de manifestaciones clínicas características.<sup>1</sup>

La Hipersensibilidad suele deberse a un desequilibrio entre los mecanismos efectores de las respuestas inmunitarias y los mecanismos de control.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden desencadenarlas antígenos ambientales exógenos o antígenos propios endógenos. Los antígenos exógenos son los que están en el polvo, polen, alimentos, los fármacos, microbios y varias sustancias químicas. Algunas de las reacciones más frecuentes a los antígenos ambientales producen el grupo de enfermedades conocido como alergia, mientras que las reacciones a antígenos propios da lugar a las enfermedades autoinmunes.<sup>2</sup>

### 2.1 Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad pueden clasificarse en función del mecanismo inmunitario que medie la enfermedad. Esta clasificación sirve para distinguir la forma en que la respuesta inmunitaria causa lesión tisular y enfermedad, y las manifestaciones clínico patológicas acompañantes.<sup>2</sup>

Características:

Las reacciones de hipersensibilidad presentan una serie de características comunes:

Todas son respuestas inmunológicas secundarias, es decir, la reacción consta de dos fases:

a) Fase de sensibilización o primer contacto con el antígeno, durante la cual se induce la respuesta inmunológica, pero no aparecen síntomas.

b) Fase de reacción que se produce en posteriores contactos con el antígeno. La interacción del antígeno con los productos de la respuesta inmunitaria (linfocitos y anticuerpos) origina los síntomas de la reacción. La clasificación más extendida es la de Gell y Commbms (1963) que describe 4 tipos de reacciones según su mecanismo inmunológico.<sup>3</sup> (Tabla I).

Tabla I. Clasificación de Gells y Commbms

Hipersensibilidad	Mecanismos inmunitarios patológicos	Ejemplos
Tipo I	Inmunoglobulina E (IgE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anafilaxia</li> <li>• Asma mediada por IgE</li> <li>• Rinitis mediada por IgE</li> <li>• Fiebre del heno</li> <li>• Dermatitis atópica</li> <li>• Urticaria</li> </ul>
Tipo II	Inmunoglobulina M (IgM) Inmunoglobulina G (IgG)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia hemolítica autoinmune</li> <li>• Púrpura trombocitopénica autoinmunitaria</li> <li>• Eritroblastosis fetal</li> <li>• Síndrome de Goodpasture</li> <li>• Enfermedad de Graves</li> <li>• Miastenia <i>gravis</i></li> </ul>
Tipo III	Inmunocomplejos circulantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> <li>• Glomerulonefritis postestreptocócica</li> <li>• Panarteritis nudosa</li> <li>• Enfermedad del suero</li> <li>• Reacción de Arthus</li> </ul>
Tipo IV	Linfocitos T CD4 <sup>+</sup> Linfocitos TCD8 <sup>+</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis de contacto</li> <li>• Reacción de Mantoux</li> <li>• Artritis reumatoide</li> <li>• Enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn, CUCI)</li> <li>• Esclerosis múltiple</li> </ul>

Enfermedades por hipersensibilidad más representativas de cada una de las categorías de la clasificación de Gell y Coombs.

Tomada de Cuevas- Castillejos H, Cuevas-Castillejos J. [Internet]. [Citado 1 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediatr/sp-2012/sp124f.pdf>

## 2.2 Hipersensibilidad del tipo I o anafiláctica

Se refiere a las reacciones que presentan los individuos hacia una diversidad de antígenos presentes en el medio ambiente (ácaros, polen, pelos de animales, alimentos y medicamentos). Este tipo de reacción a menudo se le denomina alergia y los antígenos que la desencadenan alérgenos.<sup>4</sup>

La hipersensibilidad tipo I es una reacción inmunitaria rápida, que desencadena la unión de un antígeno a un anticuerpo IgE situado en la superficie de los mastocitos.

Los mastocitos se unen a la IgE por sus receptores específicos para la Fc. Al contactar con el alérgeno, la IgE se une en la superficie celular induciendo la desgranulación y liberación de mediadores por el mastocito.<sup>5</sup> Son las sustancias liberadas durante este proceso, las responsables de síntomas y signos como el broncoespasmo, los estornudos, la rinorrea, la congestión nasal, urticaria y angioedema, cólicos abdominales, diarrea, hipotensión y en los casos más graves, shock anafiláctico.

Durante la fase de sensibilización, se sintetiza IgE contra alérgenos esta facilidad anormal de sintetizar IgE frente a alérgenos ambientales, se denomina atopia. Esta condición viene determinada genéticamente, y se observa en aproximadamente un 20% de la población.

La lesión la producen los linfocitos Th2, anticuerpos IgE, mastocitos y otros leucocitos.<sup>6</sup>

Activación de linfocitos TH2:

Luego del ingreso al organismo, los alérgenos son captados por células dendríticas (ubicadas en epitelio nasal, bronquial, tejido linfoide de mucosas digestivas, etc.). Estas células procesan los antígenos en su interior, migran hacia los linfonodos regionales, donde presentan los péptidos derivados del alérgeno en una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad clase II a un linfocito T naïve o virgen. Este proceso también ocurre en las mucosas respiratorias de pacientes asmáticos, y digestiva de pacientes con alergia alimentaria.<sup>7</sup> La presencia de interleuquina 4 (IL4), y la ausencia de estímulos inflamatorios de la inmunidad innata (como ocurre en los procesos infecciosos), permiten la activación de los factores de transcripción STAT6 y GATA-3. Este último es el principal regulador de la diferenciación de este linfocito hacia un fenotipo TH2, y potencia la expresión de los genes de las interleuquinas 4, 5 y 13 (IL4, IL5 e IL13). Estas citoquinas son las responsables de que las células plasmáticas (linfocitos B) que reconocen el mismo alérgeno, hagan un cambio en el isotipo de cadenas pesadas de las inmunoglobulinas que secretan y comiencen a producir IgE. Además, la IL5

juega un rol importante en la activación y quimiotaxis de eosinófilos, y la IL13 es capaz de estimular la hipersecreción mucosa bronquial.

#### Fases de la respuesta

Las células efectoras del daño en la hipersensibilidad inmediata son los mastocitos, basófilos y eosinófilos, que comparten la característica común de poseer gránulos citoplasmáticos ricos en mediadores preformados y su capacidad sintetizar de novo mediadores lipídicos y citoquinas.

La primera fase de las respuestas de hipersensibilidad mediadas por IgE (denominada reacción inmediata), tiene características clínicas bien definidas: eritema, edema y prurito cutáneos; estornudos y rinorrea; tos, broncoespasmo, edema y secreción mucosa en el tracto respiratorio inferior; náuseas, vómitos, diarrea, cólicos, e hipotensión. Todos estos síntomas son inducidos por los mediadores preformados (histamina, triptasa, proteoglicanos) y los mediadores lipídicos (prostaglandinas y leucotrienos). Pasadas 6 a 24 horas puede producirse una segunda ola de síntomas y signos, conocida como la reacción de fase tardía de las respuestas de hipersensibilidad tipo I. Esta se caracteriza por el edema e influjo de leucocitos, por acción de citoquinas sintetizadas de novo (IL1, IL3, IL4, IL5, IL6, IL13 y factores de crecimiento) y liberadas varias horas después de que los mastocitos y basófilos se han activado. Su rol fundamental es la amplificación de la respuesta inflamatoria alérgica.

Cuando el estímulo antigénico es persistente (como puede ser la exposición continua a alérgenos ambientales como los ácaros del polvo de habitación), esta respuesta se transforma en una respuesta inflamatoria crónica, donde predomina la infiltración eosinofílica, el daño a los tejidos y su reparación por tejido fibrótico (remodelación de la vía aérea en el asma). Siguiendo la nueva clasificación por mecanismos inmunes involucrados, esta fase de las respuestas TH2 corresponde a un mecanismo de hipersensibilidad tipo IVb.

### 2.3 Hipersensibilidad tipo II

También llamada citotóxica dependiente de anticuerpos: el anticuerpo está dirigido contra los antígenos de las propias células del individuo (células diana) o antígenos extraños.

Corresponde a un mecanismo de daño de tipo humoral, mediado por inmunoglobulinas de tipo G o M (IgG e IgM), con capacidad de opsonizar, reclutar leucocitos y de activar el complemento, gatillando así respuestas inflamatorias, o de inducir cambios funcionales a nivel de receptores celulares.<sup>6</sup>

Algunos ejemplos de lugares donde encontramos antígenos que pueden inducir hipersensibilidad de tipo II son los siguientes:

- Membranas de eritrocitos o plaquetas
- Endotelio de los vasos sanguíneos
- Membrana basal del glomérulo renal
- Alveolos pulmonares
- Receptores de membrana<sup>8</sup>

Esta forma de hipersensibilidad, incluye tres variantes:

- 1.- La destrucción por complemento de células opsonizadas con anticuerpos
- 2.-La destrucción por fagocitosis de células opsonizadas con anticuerpos
- 3.-La destrucción de células opsonizadas con anticuerpo por células citotóxicas con receptores para anticuerpo<sup>4</sup>

Algunos ejemplos de hipersensibilidad tipo II según los mecanismos de daño se muestran en la tabla II.

Tabla II. Ejemplos y mecanismos de daño en enfermedades mediadas por un mecanismo de hipersensibilidad tipo II

Enfermedad	Autoantígeno	Mecanismo efector
Anemia hemolítica autoinmune	Antígenos del grupo Rh Antígeno I	Opsonización y fagocitosis de eritrocitos
Púrpura autoinmune	Glicoproteína gpIIb:IIIa (integrina)	Opsonización y fagocitosis de plaquetas
Vasculitis ANCA+	Proteínas de los gránulos de los neutrófilos (MPO, PR3)	Degranulación de neutrófilos e inflamación
Pénfigo vulgar	Cadherina (proteína de la unión intercelular de queratinocitos)	Activación de proteasas y rotura de las adhesiones intercelulares
Sd de Goodpasture	Proteína colágena de la membrana basal glomerular y alveolar	Inflamación mediada por complemento y FcR
Enfermedad de Graves	Receptor de TSH	Estimulación del receptor de TSH
Miastenia Gravis	Receptor de acetilcolina	Inhibición de la unión de acetilcolina a su receptor y reducción del n° de receptores
Anemia perniciosa	Factor intrínseco	Neutralización del factor y menor absorción de vitamina B12

Tabla tomada de Jessica Salinas L. Mecanismos de daño inmunológico. Rev Med Clin Condes. 1 de julio de 2012; 23(4):458-63.

## 2.4 Hipersensibilidad tipo III

Esta forma de daño provocado por una reacción de tipo humoral, resulta cuando se producen complejos antígeno anticuerpo capaz de activar el sistema del complemento.

Los antígenos que forman los inmunocomplejos pueden ser exógenos o endógenos. Usualmente se trata de complejos Ag-Ac solubles formados en exceso de antígeno, estos complejos poco a poco se van depositando en tejidos de contención sanguínea o plasmática tales como los endotelios vasculares, las membranas sinoviales, membrana basal de glomérulos renales y la región dermo-epidérmica de la piel, desde donde inician la activación del sistema de complemento. La activación del complemento trae como consecuencia una serie de cambios inflamatorios que finalmente son causa de daño tisular.

El daño iniciado por el depósito de complejos Ag-Ac con antígenos exógenos puede ser causa de daño autoinmune, ya que los antígenos del tejido lesionado pueden pasar a la circulación y estimular a su vez la respuesta inmunitaria.<sup>4</sup>

Ejemplos de antígenos que provocan hipersensibilidad tipo III

- Antígenos tumorales
- Antígenos propios como ADN, histonas o cuerpos apoptóticos
- Proteínas de suero que provienen de transfusiones o trasplantes<sup>8</sup>

Variedades clínicas

Fenómeno de Arthus: Es una variedad experimental que se produce al inocular localmente en piel o mucosas un antígeno a un paciente que posee gran cantidad de anticuerpos frente al mismo. Los anticuerpos se combinan con el antígeno en el punto de inoculación, formando inmunocomplejos que precipitan y desencadenan la lesión en la puerta de entrada. La reacción se caracteriza por una inflamación local con gran infiltrado de neutrófilos, necrosis tisular y vasculitis necrosante.

Enfermedad del suero: Se produce cuando el antígeno es inyectado directamente en el torrente circulatorio. Se forman inmunocomplejos circulantes que se depositan a distancia del punto de formación desencadenando la lesión. Los depósitos más frecuentes son las paredes de los vasos, el glomérulo renal y la membrana sinovial de las articulaciones.

Las lesiones se caracterizan por la presencia de vasculitis con depósito de inmunoglobulinas y complemento (ej. lupus eritematoso diseminado)<sup>3</sup>

## 2.5 Hipersensibilidad tipo IV o celular

Este tipo de respuesta de hipersensibilidad, también conocida como respuesta de hipersensibilidad retardada, involucra mecanismos celulares de daño. Los efectos aparecen después de 18 a 72 horas de la exposición al antígeno. Requiere la activación del sistema inmune innato y a continuación la del adaptativo.<sup>8</sup>

#### Reacciones tipo IVa

Estas reacciones involucran la activación de linfocitos TH1, los cuales producen grandes cantidades de interferón gamma (INF $\gamma$ ), principal citoquina activadora de macrófagos. Estas últimas células liberan enzimas lisosomales, especies reactivas del oxígeno, óxido nítrico y más citoquinas pro-inflamatorias (como TNF $\alpha$ , IL1), lo cual daña el tejido localmente y atrae un rico infiltrado celular de neutrófilos y monocitos. Frecuentemente estas reacciones son crónicas, y los tejidos dañados son reemplazados por tejido conectivo, llevando a la fibrosis. El INF $\gamma$  también estimula a linfocitos CD8<sup>8</sup> en sus actividades citotóxicas, por lo que lo habitual es encontrar una combinación de reacciones tipo IVa con IVc, como en el caso de las dermatitis de contacto.

#### Reacciones tipo IVb

Estas corresponden a la fase tardía de las respuestas inmunes mediadas por linfocitos TH2 (ver mecanismo de daño tipo I): la elevada tasa de IL5 producida induce una inflamación eosinofílica en los tejidos. Este tipo de reacciones alérgicas es el que se observa en asma y rinitis alérgicas, en dermatitis atópica y en algunos tipos de exantemas maculopapulares inducidos por fármacos.

#### Reacciones tipo IVc

En este tipo de reacciones, son los propios linfocitos (CD4 y CD8) los efectores del daño: por sus acciones citotóxicas, mediadas por perforinas y granzimas y por contacto de moléculas Fas y FasL, lisan diversos tipos celulares como queratinocitos o hepatocitos. Este mecanismo es clave en varios tipos de enfermedades ampollares, como la necrolisis epidérmica tóxica por fármacos.

#### Reacciones tipo IVd

Corresponde a inflamaciones neutrofílicas, como las observadas en las pustulosis exantemáticas agudas (inducida por fármacos), o la enfermedad

de Behçet. Los linfocitos producen la quimioquina CXCL8 que atrae neutrófilos y GM-CSF que evita su apoptosis.<sup>9</sup>

## 2.6 Mecanismo de acción de la reacción alérgica

La inducción y expresión del estado alérgico requiere de la participación de varios tipos de células que funcionan de manera orquestada y que incluyen en forma predominante a las células presentadoras de antígeno (APC), las células TH2, células B, células cebadas, los fibroblastos y los eosinófilos.

Células presentadoras de antígeno y las células Th2. Los antígenos que penetran al organismo a través de las mucosas y la piel son capturados por las células fagocíticas, quienes las procesan y presentan a las células T. La activación de las células B en general, requiere de varias señales derivadas a) de su contacto con el antígeno b) de su contacto con las citocinas producidas por las células T, c) de la interacción de sus moléculas CD40 y B7(CD80) con sus ligandos.

Cuando las células activadas son las células Th2, se promueve la producción de las citocinas IL-4, IL-5, IL-6, IL10, e IL-13, entre otras. Las citocinas IL-4 y la IL-13, regulan el cambio de clase en las células B en favor de las inmunoglobulinas IgG4 e IgE. Los pacientes alérgicos tienen niveles elevados de IgE, una inmunoglobulina que se enlaza con gran afinidad a los receptores FC-épsilon presentes en la superficie de las células cebadas y basófilos.

Células Cebadas (CC): Las células cebadas o mastocitos se encuentran distribuidas en todo el cuerpo, tienen en su membrana receptores de alta afinidad por las inmunoglobulinas IgE, y gran cantidad de gránulos citoplasmáticos.

La activación de las células cebadas ocurre cuando los anticuerpos IgE unidos a los receptores FcεRI interaccionan con el alérgeno homólogo. El contacto con el antígeno dispara en las CC una serie de cambios morfológicos y bioquímicos que provocan la desgranulación de las células

cebadas y la liberación de sus mediadores preformados, la activación de proteínas traductoras de señales , dentro de las que se encuentra una fosfolipasa citoplasmática (FL-A2) que hidroliza a fosfolípidos de membrana para producir ácido araquidónico (AA). El AA metabolizado por la vía de la lipooxigenasa genera leucotrienos (LT), mientras que por la vía de la ciclooxigenasa produce prostaglandinas, ambos tienen efectos proinflamatorios.

Los eosinófilos: La IL-5 producida por las células cebadas y por las células Th2, y la eotaxina producida por los fibroblastos activados, atraen eosinófilos a los sitios de inflamación, y los activan. La activación de estas células da como resultado la liberación del contenido de sus gránulos y la síntesis de otros mediadores. Los mediadores liberados de las células cebadas y de los eosinófilos, aunque son químicamente diferentes, tienen efectos similares y son causa de vasodilatación, musculoconstricción, broncoconstricción.

El resultado de la respuesta inmunitaria puede ser de protección o de daño. Normalmente, tanto la generación de la respuesta inmunitaria como de su operación, pero más esta última se acompañan de cambios inflamatorios de variada magnitud y extensión, siendo los más severos los responsables del daño evidente que calificamos como hipersensibilidad.<sup>4</sup>

## **CAPÍTULO 2. REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS**

Una reacción adversa (RA) es cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar en dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas; este término incluye también todas las consecuencias clínicas perjudiciales derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de medicamentos, incluyendo las causadas por el uso fuera de las condiciones autorizadas y las causadas por errores de medicación.<sup>10</sup>

Las reacciones a fármacos pueden ocurrir tanto por un mecanismo mediado por IgE como por un mecanismo no mediado por IgE. La alergia a fármacos es un tipo de reacción adversa a los medicamentos y comprende una gama de reacciones de hipersensibilidad mediadas por distintos mecanismos inmunológicos con diversas manifestaciones clínicas.<sup>11</sup>

Las reacciones alérgicas a medicamentos (RA) son eventos adversos que no son el resultado de propiedades toxicológicas conocidas del fármaco, sino que resultan de reacciones inmunológicas al mismo o sus metabolitos<sup>12</sup>

### **3.1 Clasificación**

Las reacciones a fármacos se clasifican en predecibles o tipo A e impredecibles o tipo B. Las primeras son predecibles y dependientes de la dosis y están relacionadas con las acciones farmacológicas del medicamento. Comprenden: toxicidad, efectos colaterales inmediatos y tardíos, efectos secundarios o indirectos (relacionados con el fármaco o con la enfermedad), e interacciones medicamentosas. Las reacciones de tipo B o impredecibles ocurren en individuos susceptibles, son independientes de la

acción farmacológica del fármaco administrado y de la dosis. Comprenden la intolerancia, la idiosincrasia, la alergia y la pseudoalergia.<sup>13</sup>

- Intolerancia. Disminución del umbral de acción farmacológico del medicamento. (Ej. Temblor por dosis mínimas de salbutamol).

- Idiosincrasia. Esta genéticamente determinada y consiste en una reacción anormal al fármaco, por presentar una deficiencia enzimática o anomalías en el metabolismo del medicamento.

- Reacción de hipersensibilidad (alergia). Respuesta anormal frente un medicamento producido por un mecanismo inmunológico. Es necesaria una fase previa de sensibilización.

- Reacción pseudoalérgica o anafilactoide. Clínicamente indistinguible de las reacciones alérgicas, pero producido por mecanismo no inmunológico, por liberación inespecífica de histamina y otros mediadores. No precisa una sensibilización previa.<sup>14</sup>

De acuerdo con el tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y el comienzo de la reacción pueden clasificarse en:

- 1) Inmediatas: Comienza en la primera hora tras la exposición. Los cuadros clínicos más frecuentes son: urticaria, angioedema, asma, hipotensión, edema laríngeo y anafilaxia.

- 2) Acelerada: Comienzan entre 1 y 72 horas tras la exposición. Las manifestaciones clínicas son similares a las producidas por las inmediatas.

- 3) Tardías: Ocurren después de 72 horas de iniciado el fármaco. Comprenden el rash morbiliforme, anemia hemolítica, la neutropenia, la trombocitopenia y la enfermedad del suero, la fiebre y la dermatitis exfoliativa.

De acuerdo con el mecanismo inmunológico implicado o respuesta de hipersensibilidad se pueden agrupar según la clasificación de Gell y Coombs<sup>13</sup>, mencionadas en el capítulo 1.

### 3.2 Fisiopatología

Existen tres teorías fisiopatológicas para explicar las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos:

Hipotesis de haptenos y prohaptenos: Muchos medicamentos poseen una masa molecular menor a 1.000 daltons y son incapaces de inducir una respuesta inmune en su estado nativo. Para convertirse en inmunógenos deben unirse de forma covalente a proteínas de alto peso molecular, y deben ser procesadas y presentadas como antígenos a las células presentadoras de antígeno (CPA).<sup>13</sup>

Los haptenos y los prohaptenos necesitan dos elementos para inducir una respuesta inmune: deben poder activar al sistema inmune innato, es decir, ser inmunogénicos y al sistema inmune adaptativo, es decir, ser antigénicos.

Lo más frecuente es que la inmunogenicidad se dé a través de una vía indirecta. En esta vía, el hapteno puede unirse covalentemente a proteínas celulares y modificarlas, generando una señal de peligro. Si esta señal ocurre dentro de una APC, esta activación provoca el aumento de expresión de moléculas coestimuladoras como CD86 o CD40 en la superficie celular. Los haptenos también estimulan al sistema inmune adaptativo (antigénicos). Los complejos formados entre el hapteno y su proteína transportadora constituyen neoantígenos que son procesados por las APC y presentados a las células T para inducir sensibilización. Estos complejos también pueden ser antigénicos para las células B e inducir una respuesta humoral.<sup>15</sup>

Hipótesis del peligro: Esta se basa en el concepto de que el sistema inmune necesita más que un antígeno para producir una reacción inmune. Constituyen señales de peligro: la expresión de moléculas de coestimulación por parte de las CPA, el estrés oxidativo o la muerte celular, las células llevan al sistema inmune hacia una respuesta activa.<sup>13</sup>

Concepto p-i (Interacción farmacológica): señala que ciertos medicamentos se pueden unir directamente, específicamente y reversiblemente a algunos receptores de células T. De esta manera, pueden generar una respuesta de hipersensibilidad sin necesidad de ser procesados por las células presentadoras de antígenos o de sensibilización previa.

El concepto p-i sostiene que un medicamento químicamente inerte, incapaz de unirse covalentemente a una proteína, puede desencadenar una respuesta inmune al unirse a un receptor inmunológico, tal y como lo hace con otros receptores o proteínas para ejercer su acción farmacológica. Esta interacción entre el medicamento y el receptor inmunológico es reversible y puede, bajo determinadas circunstancias, activar células inmunes con especificidad para antígenos peptídicos, provocar su expansión y generar reacciones inflamatorias de diferentes tipos.<sup>15-16</sup>

### 3.3 Factores de riesgo en alergia a medicamentos

Se han identificado diversos factores que pueden influenciar la inducción de respuestas inmunes específicas contra las drogas y la producción de reacciones clínicas contra estas.

Dichos factores pueden clasificarse así:

Dependientes del medicamento: Ruta de administración: la parenteral es la más peligrosa.

Grado de exposición: a mayor dosis, mayor riesgo

Dependientes del individuo: La edad, los factores genéticos, presencia de enfermedades concomitantes y la historia de reacciones previas a drogas constituyen los principales factores de riesgo.<sup>13</sup>

Sexo femenino: Por motivos mal conocidos, las mujeres tienden a presentar con mayor frecuencia que los hombres alergia a los medicamentos, tanto para reacciones de tipo inmediato como tardío.<sup>17</sup>

Historia previa de reacciones alérgicas a medicamentos: Una historia previa de reacciones alérgicas a uno o más fármacos aumenta el riesgo de desarrollar otras alergias medicamentosas, incluso con fármacos no relacionados.

Las reacciones no inmunes frente a AINES pueden aparecer en AINES sin relación estructural entre sí; ya que, el mecanismo que las produce está en relación con la alteración de la vía metabólica de inhibición de la ciclooxigenasa tipo 1 (COX-1) que es propia de la acción de estos fármacos. Se explicará en el capítulo siguiente.

El término “alergia a múltiples medicamentos” debe aplicarse a personas que han experimentado reacciones inmunológicas (de cualquier tipo de Gell y Coombs), bien documentadas, frente a dos o más fármacos no relacionados químicamente, y parece relacionarse con un aumento de la capacidad de respuesta de sus células T frente a sustancias farmacéuticas.<sup>18</sup>

Exposición recurrente a fármacos: Tratamientos repetidos con los mismos fármacos favorecen la alergia a fármacos.

Tipo de HLA: Hay pruebas de propensión familiar a desarrollar reacciones de hipersensibilidad graves a medicamentos concretos en presencia de ciertos tipos de alelos HLA-B; por ejemplo, el SJS/TEN por carbamazepina, en pacientes chinos de la etnia Han se asocia a la presencia de HLA-B\*1502(5). Otros alelos HLA-B se han asociado a reacciones graves por otros fármacos, entre ellos el alopurinol y el abacavir.

Algunas situaciones clínicas: En los pacientes con linfocitos anormales o atípicos, se presentan con mayor frecuencia reacciones a aminopenicilinas (por ejemplo: infecciones por virus de Epstein-Barr, por virus herpes, leucemias...). Los pacientes con inmunodeficiencia adquirida (SIDA) tienen con frecuencia reacciones por sulfamidas y otros fármacos. La infección por HIV crea un entorno inflamatorio que favorece la alergia medicamentosa.

Atopia: Los pacientes con enfermedades atópicas no tienen riesgo mayor de presentar alergia a medicamentos, pero sí pueden presentar reacciones mediadas por IgE de mayor gravedad.

Edad: La edad no es un factor de riesgo independiente para la alergia a medicamentos, pero los datos se confunden dados los diferentes patrones terapéuticos usados en las distintas edades.<sup>17</sup>

Fármacos más frecuentes implicados en la patología alérgica<sup>14</sup>

-Antibióticos

-AINES

## CAPÍTULO 3. AINES

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, son un grupo de medicamentos que pertenecen a diversas clases químicas, tienen en común ser ácidos orgánicos débiles y capacidad de inhibir con mayor o menor potencia a la ciclooxigenasa (COX) o sintetasa de prostaglandinas y a la sintetasa de tromboxanos , esta acción permite explicar su utilidad terapéutica como analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios.<sup>19</sup>

### 4.1 Mecanismo de acción de los AINES

#### Bases fisiopatológicas

##### 1) Metabolismo del ácido araquidónico

El ácido araquidónico (AA) forma parte de los fosfolípidos de las membranas celulares liberándose mediante la activación de la fosfolipasa, en respuesta a varios estímulos. Tras su liberación es degradado por las ciclooxigenasas y la lipoxigenasa,(Figura1)en derivados oxigenados (esencialmente ácidos grasos poliinsaturados) llamados genéricamente eicosanoides. La ciclooxigenasa (prostaglandin sintetasa) es un sistema enzimático que transforma el AA en prostaglandina (PG) G<sub>2</sub> que mediante una peroxidasa se convierte en PGH<sub>2</sub>. Posteriormente y según tipo de célula y sus enzimas específicas, se producirá preferentemente, prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) en el endotelio vascular, prostanoides (PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub>) en el riñón y las células cebadas (PGD<sub>2</sub>), o bien tromboxanos (TXA<sub>2</sub>) en las plaquetas por predominio de la sintetasa de tromboxano). La lipooxigenasa es una vía alternativa que se activa fundamentalmente en los leucocitos (neutrófilos, eosinófilos , mononucleares, macrófagos y células cebadas). Convierte el AA en derivados hidroperóxidos que se transforman posteriormente en leucotrienos, lipoxinas y otros productos.<sup>20</sup>

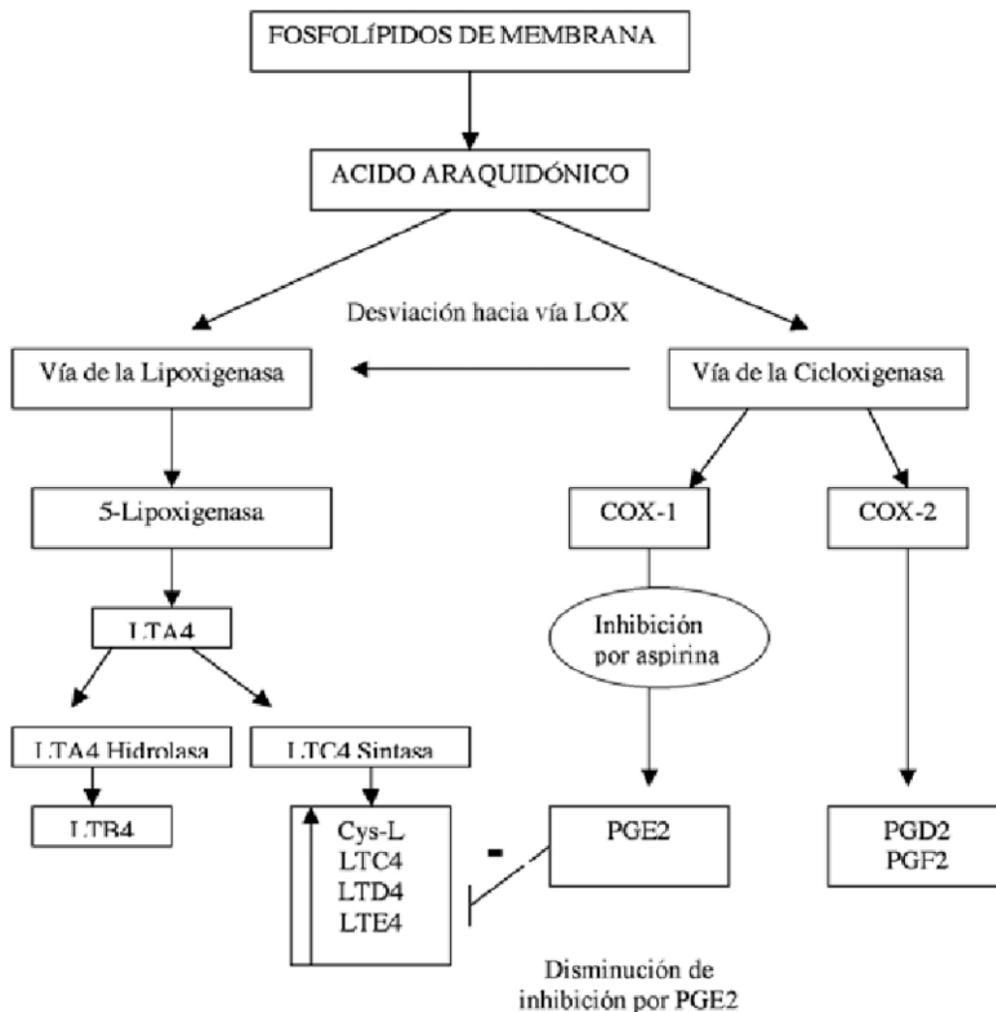


Figura 1. Metabolismo del ácido araquidónico  
 Tomada de Metabolismo del ácido araquidónico y modificaciones causadas... [Internet]. ResearchGate. [citado 26 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Metabolismo-del-acido-araquidonico-y-modificaciones-causadas-por-la-aspirina-1\\_fig2\\_273271230](https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Metabolismo-del-acido-araquidonico-y-modificaciones-causadas-por-la-aspirina-1_fig2_273271230)

## 2) COX

Es una enzima la cual está encargada de sintetizar a las prostaglandinas y tromboxanos, existen dos isoformas de la ciclooxygenasa:

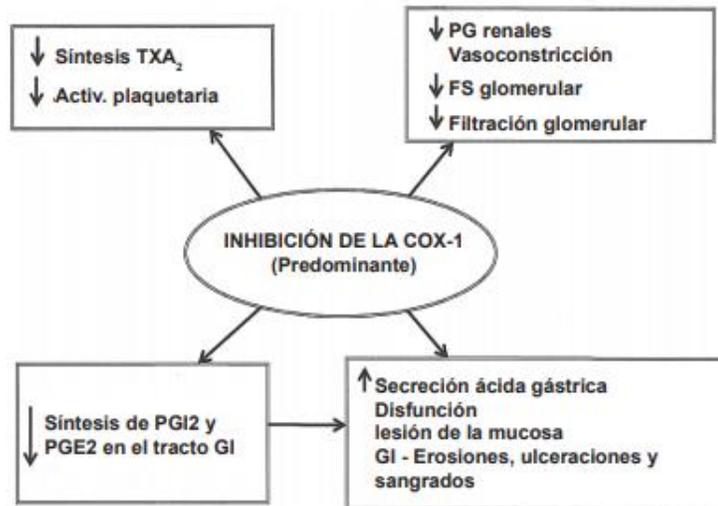
La COX 1 o constitutiva, que se encuentra en los tejidos y cuya inhibición se relaciona con los efectos adversos de los AINES, se expresa liberando prostaglandinas esenciales (las llamadas constitutivas) que desempeñan sus funciones fisiológicas y homeostáticas(Figura 2).(protección de la mucosa gástrica, riñón, plaquetas, endotelio vascular)<sup>21-22</sup>.

La COX 2 o inducible, que al inhibirse produce los efectos terapéuticos de los AINES(Figura.3), en contraposición, la COX-2 es casi indetectable en los tejidos normales pero aparece rápidamente tras la exposición de éstas a agentes como lipopolisacáridos o citocinas proinflamatorias, regulando así la producción de los prostanoideos que participan en la inflamación. Se trata de una forma «inducible», es decir, que parece manifestarse en algunas células liberando las llamadas prostaglandinas inflamatorias o inducibles como respuesta a ciertos estímulos nocivos que conducen a la aparición de los mecanismos inflamatorios y la amplificación de las señales dolorosas en las áreas inflamadas.

Todos los AINE tienen en común su mecanismo de acción: la mayoría de ellos actúa inhibiendo de forma estereoespecífica y competitiva la enzima ciclooxigenasa (COX). Algunos de ellos lo hacen de forma reversible, mientras que otros lo hacen de forma irreversible destruyendo la capacidad catalítica de la enzima que no podrá ser recuperada hasta que la célula sintetice sus nuevas moléculas. Cuanto más potente es la inhibición de la COX, mejor efecto antiinflamatorio.

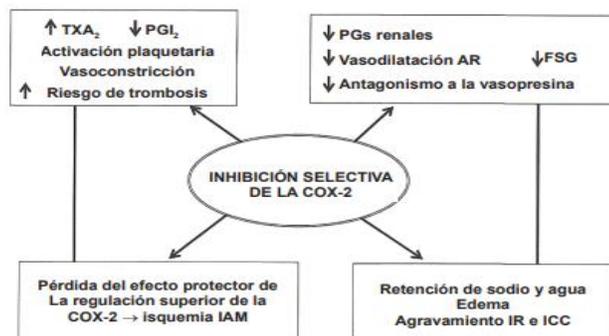
El problema derivado del uso de este tipo de fármacos es que la gran mayoría de los AINE actualmente disponibles en el mercado poseen una acción inespecífica, es decir, inhiben de forma no selectiva la actividad enzimática de ambas isoformas o, en todo caso, en mayor medida la COX-1, lo que da lugar a la aparición de los efectos indeseables característicos de este grupo de fármacos.<sup>23</sup>

Figura 2. - Representación de los efectos relacionados a la inhibición de COX-1. COX - ciclo-oxigenase; PG - prostaglandina; TX - tromboxano; GI – gastrointestinal.



Tomada de Batlouni M. Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales. :9.

Figura 3. - Representación de los efectos relacionados a la inhibición de la COX-2. COX - ciclo-oxigenase; PG - prostaglandina; TX - tromboxano; GI - gastrointestinal; AR - arteriolar renal; FSG - flujo sanguíneo glomerular; IAM - infarto agudo de miocardio; ICC - insuficiencia cardiaca; IR - insuficiencia renal.



Tomada de Batlouni M. Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales. :9.

## 4.2 Acciones farmacológicas

Los AINE comparten, en mayor o menor grado, tres tipos de actividades farmacológicas: analgésica, antipirética y antiinflamatoria.

El efecto farmacológico varía para cada principio activo en relación con la intensidad de la inhibición de la enzima (irreversible, competitivo-estereoespecífica, o no competitiva), la capacidad para llegar a los tejidos o con la existencia de diferentes tipos de ciclooxigenasa.<sup>20</sup>

**Acción analgésica:** La actividad analgésica de los AINE es de intensidad media/moderada (nunca llegan a igualar en potencia a los analgésicos opiáceos) y tiene lugar a nivel periférico. Los prostanoideos provocan una hipersensibilización de las terminaciones nerviosas aferentes nociceptivas frente a los mediadores del dolor (especialmente bradicinina). Es por ello que los AINE son especialmente eficaces en todos aquellos dolores asociados con procesos inflamatorios y otras situaciones donde participen de forma destacada las prostaglandinas.

**Acción antiinflamatoria:** La capacidad de los AINE para inhibir la inflamación es variable dependiendo de su espectro de acción, del tipo de proceso inflamatorio, de su acción inhibidora de la ciclooxigenasa y de su acción amortiguadora de otras respuestas celulares independientes de su acción anti-COX.<sup>23</sup>

Para ser más específicos, estos fármacos inhiben la biosíntesis y liberación local de las prostaglandinas a concentraciones terapéuticas, lo que quiere decir que existe una correlación razonable entre la actividad enzimática y la potencia terapéutica. Esto explica el efecto antiinflamatorio de los AINEs, pero también el efecto analgésico y antipirético, ya que las prostaglandinas son mediadores bioquímicos que están presentes tanto en la inflamación como en el dolor y la fiebre.<sup>24</sup>

Así, la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos bloquea las actividades vasodilatadoras y quimiotácticas, interfiriendo en la fase inicial de la inflamación. Pero los AINE interfieren también en las diversas

funciones de los neutrófilos, las células más abundantes y que desempeñan un papel más relevante en las fases agudas de los procesos inflamatorios.

Acción antipirética: Determinados estímulos (pirógenos, restos celulares, anticuerpos) son capaces de provocar la síntesis de interleucina-1 por parte de los macrófagos y esto, a su vez, estimula la producción de prostanoídes (especialmente PGE<sub>2</sub>) en el centro termorregulador del hipotálamo. Este aumento de las PGE<sub>2</sub> hipotalámicas hace crecer el punto de control de la temperatura corporal. La inhibición de la COX mediada por los AINE permite retornar el punto de control térmico corporal a su valor fisiológico mediante la activación de mecanismos que favorecen la eliminación del calor (vasodilatación, sudación).<sup>23</sup>

Efecto antiplaquetario: La alteración de la función plaquetaria es también un rasgo común de los AINE al evitar la formación del agregante tromboxano A<sub>2</sub> en las plaquetas. Por esta razón prolongan el tiempo de hemorragia. Este efecto, en especial de la aspirina se ha utilizado en el tratamiento profiláctico de diversas situaciones de riesgo tromboembólico. Las plaquetas solo tienen COX-1, que convierte el ácido araquidónico TXA<sub>2</sub>, por lo tanto los inhibidores de la COX-1 son capaces de producir este efecto antiplaquetario.<sup>25</sup>

#### 4.3 Farmacocinética

Todos los AINE son absorbidos rápidamente y casi por completo con la administración oral. La absorción ocurre por difusión pasiva en el estómago y en la zona superior del intestino delgado.

Como estos fármacos son ácidos débiles no son ionizados en el medio ácido de la mucosa gástrica, en este estado los AINES son lípidos solubles y difunden rápidamente dentro de las células gástricas, donde el pH es muy alto y la droga se disocia, de esta forma el AINES, se convierte en un ión atrapado dentro de las células gástricas.

Esta alta concentración local contribuye al efecto adverso gastrointestinal y administrando antiácidos se retarda la absorción, pero la misma cantidad de

droga es absorbida. Una gran fracción de la dosis del medicamento es absorbida en el intestino delgado a pesar de esta circunstancia.

Las uniones proteicas sirven como una reserva y solo la droga libre es activa, esto es capaz de producir los efectos terapéuticos o tóxicos y disponibles para el metabolismo o la eliminación.

Los AINES se distribuyen de manera uniforme por todo el organismo y en particular aquellos que desarrollan un proceso inflamatorio: probablemente a causa de sus características ácidas. Esta débil acidificación de las drogas afecta la concentración diferencial en el plasma y los tejidos; sólo las moléculas no ionizadas son liposolubles y capaces de difundir a través de las membranas biológicas. Por lo tanto si hay una disminución del pH sérico, aumenta la fracción del AINEs no ionizada y el movimiento de la droga desde el plasma hasta los tejidos.

Se metabolizan a nivel del hígado y se produce una recirculación entero hepática, esto contribuye a la persistencia de los niveles sanguíneos terapéuticos.

Además de las concentraciones plasmáticas, también alcanzan importantes niveles en el líquido sinovial.

Casi todas estas drogas se eliminan a nivel renal, como metabolitos. Sin embargo, su biotransformación es específica para cada fármaco debido a su naturaleza química.<sup>26</sup>

#### 4.4 Clasificación

Inhibidores no selectivos de la COX

Derivados del ácido salicílico: aspirina, salicilato de sodio, acetilsalicilato de lisina, salsalato.

Derivados del paraaminofenol: paracetamol, propacetamol, fenazopiridona

Derivados de la pirazolonas: metamizol, propifenazona, fenilbutazona.

Derivados del ácido propionico: Ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno.

Derivados del ácido acético:

Indolacéticos: indometacina, oximetacina

Pirrolacéticos: ketorolaco

Fenilacéticos: diclofenaco

Derivados del ácido enólico: piroxicam

Inhibidores selectivos de la COX-2

Oxicams: meloxicam

Sulfoanilida: nimensulida

Indolacéticos: etodolaco

Coxibs: colecoxib <sup>25</sup>

## CAPÍTULO 4. Alergia a paracetamol, aspirina e ibuprofeno

### 5.1 Generalidades

Los antiinflamatorios no esteroideos son la segunda causa de reacciones adversas a medicamentos después de los beta-lactámicos, en la población general es de 0,1% a 0,3% y la prevalencia de anafilaxia inducida por ellos es de 0,01%.<sup>27</sup>

El ser alérgico a AINE conlleva que, tras su administración, se experimente una reacción que puede afectar a un solo órgano, como la piel, el aparato respiratorio o el digestivo, o a dos o más de ellos, lo que se conoce como anafilaxia. Estas reacciones pueden aparecer en pocos minutos o tras varias horas después de la administración del fármaco, y pueden ser muy graves.

Dentro del espectro de reacciones de hipersensibilidad a AINE, se puede ser, en grandes líneas, o bien alérgico a un único grupo (por ejemplo arilpropiónicos, pirazonas etc.) o a todos ellos, lo que se denomina «intolerancia a aspirina y resto de AINE».<sup>28</sup>

### 5.2 Paracetamol

El paracetamol es un fármaco muy eficaz como analgésico y antipirético que no se considera un AINE ya que no posee acción antiinflamatoria y que en general es bien tolerado y seguro en dosis terapéuticas.

Estructura química y actividad:

El paracetamol (N-acetil-p-aminofenol), es el metabolito activo de la fenacetina, analgésico derivado de la anilina.

Farmacocinética:

El paracetamol se absorbe rápidamente por el intestino delgado. La velocidad de absorción depende del vaciado gástrico. Es metabolizado por el hígado principalmente por tres rutas a) conjugación con glucoronido b) conjugación con sulfato c) oxidación por los sistemas de oxidasas de función mixta.<sup>25</sup>

El pico de concentración plasmática se presenta después de 30 a 60 minutos de su administración por vía oral y su vida media es de dos horas, una pequeña proporción del fármaco presenta N hidroxilación por el citocromo P450 hasta formar Nacetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), un metabolito potencialmente tóxico, que en condiciones normales es detoxificado mediante conjugación con el glutatión y grupos sulfhidrilos.

Por N-hidroxilación por CYP450 a N-acetil-benzoquinoneimina que se elimina a través del glutatión hepático. Cuando se agota el glutatión hepático tiene reacción con grupos sulfhidrilo que en unión con proteínas hepáticas aumenta el calcio intracelular con activación de la endonucleasa y fragmentación de DNA y necrosis hepática (altas dosis). Su conjugación a ácido glucurónico en 60%, con ácido sulfúrico 35% y con cisteína 3.

Distribución: En todos los líquidos corporales

Eliminación: Por vía urinaria. El 90 % de la dosis ingerida la elimina el riñón en 24 horas, principalmente como glucurónidos (60 a 80%) y sulfuconjugados de (20 a 30%). Menos de 5% se elimina sin modificar. Con sobredosis de paracetamol, el mismo metabolito oxidativo puede producir lesión hepática (necrosis), y la produce, en menor grado, en el riñón.<sup>29</sup>

Sus acciones analgésicas y antipiréticas son semejantes a las del ácido acetilsalicílico y, aunque no posee la potencia antiinflamatoria de los salicilatos, se ha utilizado satisfactoriamente en aquellos pacientes que presentan alergia o intolerancia a la aspirina. Desde el punto de vista clínico ha demostrado una acción antipirética y analgésica rápida y eficaz en lactantes, niños, adolescentes y adultos. El mecanismo exacto de acción del paracetamol se desconoce, aunque se sabe que actúa a nivel central. Se cree que aumenta el umbral al dolor, inhibiendo las ciclooxigenasas en el SNC, enzimas que participan en la síntesis de las prostaglandinas. Sin embargo, el paracetamol no inhibe las ciclooxigenasas en los tejidos periféricos, por lo que carece de actividad antiinflamatoria. También parece

inhibir la síntesis y/o los efectos de varios mediadores químicos que sensibilizan los receptores del dolor a los estímulos mecánicos o químicos. Los efectos antipiréticos del paracetamol bloquean el pirógeno endógeno en el centro hipotalámico regulador de la temperatura, inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas. El calor es disipado por vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo periférico y sudación.<sup>30</sup>

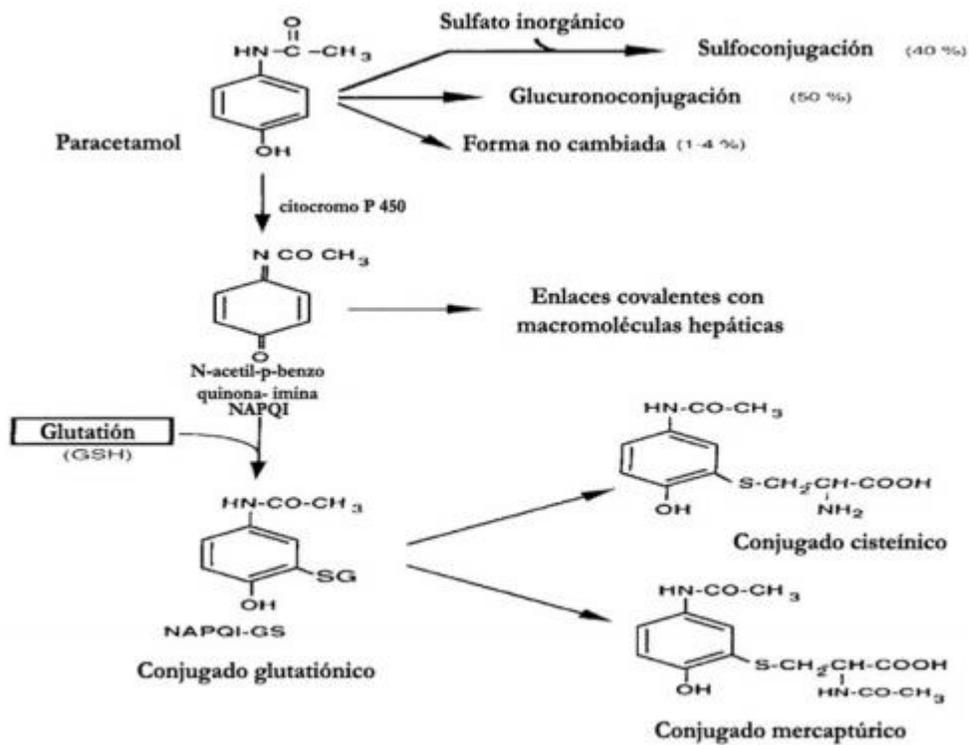


Figura 4. Metabolismo del paracetamol

Tomada de Calvo G. Intoxicación aguda por sobredosis de paracetamol.2018 :31.

Indicaciones: Es un medicamento ampliamente usado como un analgésico no opioide para tratar el dolor leve y/o moderado de origen no visceral, particularmente en cirugía ambulatoria. Es frecuente combinarlo con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos u opioides especialmente para control del dolor somático severo postoperatorio con bastante éxito

Dosis: Adultos: La dosis normal para analgesia y el control de la fiebre es de 325 a 1,000 mg cada cuatro horas, hasta un máximo de 4 gramos al día.

Pacientes con insuficiencia renal: Se recomienda aumentar el intervalo de administración a seis horas en los pacientes con daño renal moderado (tasa de filtración glomerular entre 10 a 50 ml/min), y a ocho horas en los pacientes cuya tasa de filtración glomerular sea menor de 10 ml/min.<sup>31</sup>

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad
- Insuficiencia hepática<sup>32</sup>

Efectos secundarios:

En dosis terapéuticas los efectos secundarios son pocos aunque algunas veces aparecen reacciones alérgicas cutáneas.

Las dosis tóxicas (10-15g) provocan hepatotoxicidad potencialmente mortal.<sup>33</sup>

### 5.3 Ibuprofeno

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico y un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. El ibuprofeno inhibe la actividad de la ciclooxigenasa I y II, lo que resulta en una disminución de la formación de precursores de prostaglandinas y tromboxanos. Esto conduce a una disminución de la síntesis de prostaglandinas, por la prostaglandina sintasa, el principal efecto fisiológico del ibuprofeno. El ibuprofeno también provoca una disminución en la formación de la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>, por la tromboxano sintasa, inhibiendo así la agregación plaquetaria.<sup>34</sup>

Farmacología del ibuprofeno: El ibuprofeno se presenta en comprimidos con una potencia de 200 a 800 mg. La dosis habitual es de 400 a 800 mg tres veces al día. Es casi insoluble en agua con un pKa de 5,3. Se absorbe bien por vía oral; las concentraciones séricas máximas se alcanzan en 1 a 2 horas después de la administración oral. Se biotransforma rápidamente con una vida media en suero de 1.8 a 2 horas. El fármaco se elimina por completo en 24 horas después de la última dosis y se elimina por metabolismo. El

fármaco se une a proteínas en más del 99%, se metaboliza ampliamente en el hígado y se excreta poco sin cambios.

Aunque se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (90-99%), las interacciones de desplazamiento no son clínicamente significativas, por lo que no es necesario alterar la dosis de anticoagulantes orales e hipoglucemiantes orales. Más del 90% de la dosis ingerida se excreta en la orina como metabolitos o sus conjugados, los principales metabolitos son compuestos hidroxilados y carboxilados.<sup>35</sup>

Dosis :200 – 400 mg cada 6 horas vía oral

Indicaciones:

Enfermedades reumáticas, como artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante. Dolor de baja a moderada intensidad. Dismenorrea.

Contraindicaciones y precauciones:

Contraindicado en casos de hipersensibilidad al ibuprofeno o al ácido acetilsalicílico, en pacientes con hemorragia gastrointestinal, úlcera péptica, insuficiencia hepática o renal, durante el embarazo y la lactancia. La administración simultánea de corticosteroides, suplementos de potasio o de alcohol aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales. Puede incrementar el efecto hipoglucémico de la insulina. Hace que aumenten los efectos de los anticoagulantes. Reduce o revierte el efecto antihipertensivo de los diuréticos.

Reacciones adversas:

Frecuentes: molestias y dolor gástrico, náusea, pirosis, vértigo, dermatitis alérgica.

Poco frecuentes: vómito, indigestión, flatulencia, estreñimiento, diarrea, anorexia, cefalea, nerviosismo, zumbidos de oídos.

Raras: gastritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, somnolencia, dificultad para dormir, confusión, depresión mental, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, cistitis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia, reacciones anafilácticas.<sup>36</sup>

## 5.4 Aspirina

Aspirina es el nombre comercial del ácido acetilsalicílico; se clasifica como un fármaco analgésico no esteroideo (AINE).

El AAS es el AINE más antiguo y se usa ampliamente para tratar el dolor de leve a moderado, la cefalea, la mialgia y la artralgia.<sup>37</sup>

Absorción: Se absorben con rapidez en su mayor parte en la zona alta del intestino delgado, aunque también en menor proporción en el estómago. La rapidez de absorción depende de muchos factores, como la disolución de las tabletas, el pH gástrico y el tiempo de vaciamiento gástrico, en plasma es posible identificar niveles en menos de 30 min. La presencia de alimentos retrasa la absorción.<sup>29</sup>

Distribución: Los salicilatos se distribuyen por los tejidos y líquidos corporales por difusión pasiva dependiente de pH. Cruzan bien la barrera placentaria. La aspirina se absorbe como tal, pero se hidroliza en plasma, hígado, mucosa gastrointestinal y hematíes y al 30% de la ingestión se detecta en forma acetilada un 27% y el resto en forma de salicilato

Metabolismo y excreción: Los salicilatos se metabolizan en muchos tejidos, aunque el retículo endoplasmático y la mitocondrias hepáticas son los lugares. En hígado se transforma en ácido salicilurico, glucuronido fenólico y glucuronido acilo. La eliminación se da por vía urinaria en forma de ácido salicílico libre 10%, ácido salicilurico 75%, glucuronido fenólico 10%.<sup>25</sup>

Mecanismo de acción

Inhibición de la síntesis de las prostaglandinas a través de su acción inhibitoria sobre COX1 y COX2.<sup>29</sup> A diferencia de otros AINE, el AAS actúa de forma irreversible por acetilación del sitio activo del residuo de serina en la COX-1 y la COX-2. La acetilación de la COX-1 destruye la actividad de la ciclooxigenasa, evitando la formación de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina derivados de la COX-1.<sup>38</sup>

Bloquea la agregación plaquetaria de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) de manera irreversible y estimula la vasodilatación mediante la liberación de óxido nítrico.<sup>29</sup> El AAS se utiliza a dosis bajas diarias como antitrombógeno para la profilaxis y el tratamiento ulterior de los síndromes coronarios agudos y el ictus isquémico.

Recuérdese que el AAS es antitrombógeno por la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa, que impide la biosíntesis de TXA<sub>2</sub> en las plaquetas. En la hora siguiente a la administración del AAS, la actividad de la COX-1 en las plaquetas existentes se destruye de forma irreversible. Las plaquetas, que son anucleadas, no pueden sintetizar proteína nueva. Por tanto, las enzimas COX-1 acetiladas de forma irreversible no pueden sustituirse por proteínas recién sintetizadas y la actividad ciclooxigenasa plaquetaria es inhibida de forma irreversible durante la supervivencia de la plaqueta circulante (unos 10 días). Aunque el AAS también inhibe de forma irreversible la COX-1 y la COX-2 de las células endoteliales vasculares, éstas pueden sintetizar nueva ciclooxigenasa y, por tanto, reanudar la síntesis de PGI<sub>2</sub>. Por tanto, una única administración de AAS disminuye durante varios días la cantidad de tromboxano que puede formarse, desplazando el equilibrio TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> hacia la vasodilatación, la inhibición plaquetaria y la antitrombogenicidad mediada por la PGI<sub>2</sub>.

La inhibición de la COX-2 mediada por el AAS impide la formación de prostaglandinas. A diferencia de la COX-1, que es totalmente inactivada por el AAS, la COX-2 modificada por el AAS conserva una parte característica de su actividad catalítica y puede formar un nuevo producto, el 15-(R)-HETE, a partir del ácido araquidónico. Por analogía con la biosíntesis de las lipoxinas (v. fig. 42-5), la 5-LOX convierte el 15-(R)-HETE en 15-epi-lipoxinas, que son estereoisómeros relativamente estables (epímeros en el carbono 15) de lipoxinas que en general se llaman lipoxinas activadas por el AAS (ATL, aspirin-triggered lipoxins). Las 15-epi-lipoxinas imitan las funciones de

las lipoxinas como antiinflamatorios. Pueden representar otro mecanismo endógeno de la antiinflamación y su producción interviene, al menos en parte, en los efectos antiinflamatorios del AAS. El desarrollo de análogos de las 15-epi-lipoxinas podría dar lugar a antiinflamatorios sin los efectos adversos asociados a la inhibición de la COX-1.

El AAS es, en general, bien tolerado. Sus principales efectos adversos son la gastropatía y la nefropatía comunes a todos los AINE. El tratamiento a largo plazo con AAS puede producir una ulceración y hemorragia digestiva, nefrotoxicidad y lesión hepática. Los AINE deberían utilizarse con precaución, o no utilizarse, en pacientes con insuficiencia renal y cardíaca. Dos toxicidades exclusivas son la hiperreactividad de las vías respiratorias inducida por el AAS en asmáticos (la llamada asma sensible al AAS) y el síndrome de Reye. La prevalencia de sensibilidad al AAS entre pacientes con asma es de un el 10 %. La exposición al AAS en estos pacientes produce congestión ocular y nasal, además de obstrucción grave de las vías respiratorias. Los pacientes sensibles al AAS también pueden ser reactivos a otros AINE, como la indometacina, naproxeno, ibuprofeno, ácido mefenámico y fenilbutazona. Una posible etiología de la sensibilidad al AAS/AINE en asmáticos es que la exposición a estos fármacos aumenta las concentraciones de leucotrienos, que intervienen en la patogenia del asma.<sup>38</sup>

Dosis y vía de administración: Oral.

Adultos mayores de 14 años:

Analgésico y antipirético: 500 mg cada 3 horas, 500 mg cada 8 horas, 500 mg a 1 g cada 6 horas.

Antirreumático: 3.5 a 5.5 g al día en dosis divididas.

Antiagregante plaquetario: 500 mg a 1 g al día en una sola dosis.

### 5.5 Hipersensibilidad alérgica a AINES

Cuando en la anamnesis se objetivan reacciones a más de un grupo químico distinto puede establecerse un diagnóstico clínico de intolerancia a los AINE.

En cambio, cuando la reacción se debe a un solo grupo químico de AINE se cataloga como hipersensibilidad selectiva, en la que se sospecha que existe un mecanismo mediado por IgE subyacente, aunque en pocas ocasiones se ha podido demostrar.

En el cuadro clínico de intolerancia a los AINE, el mecanismo de base es farmacológico, debido a una alteración del metabolismo del ácido araquidónico. En estos casos, al inhibirse la enzima ciclooxigenasa 1 por el efecto del antiinflamatorio, en los individuos genéticamente predispuestos se produce un descenso de la prostaglandina E2, que conlleva un aumento de la síntesis de leucotrienos que a su vez inducen la liberación, de mediadores de basófilos, mastocitos, y eosinófilos.<sup>39</sup>

Una entidad a tener en cuenta es la implicación de los AINE en las reacciones alérgicas son las producidas por alimentos. En este escenario hay 2 opciones: se puede tratar de una alergia alimentaria latente que se desenmascara con la administración concomitante de un AINE, que actúa como cofactor; o bien que el paciente tenga dos alergias distintas<sup>27</sup>, al alimento y al AINE respectivamente. Los «cofactores» son aquellos elementos que favorecen la reacción alérgica a un alimento, disminuyendo el umbral de tolerancia habitual; o sea la misma cantidad del alimento previamente tolerada en ausencia del cofactor, desencadena una reacción alérgica en su presencia. Los cofactores más frecuentes son alcohol, ejercicio físico, AINE, infecciones.<sup>28</sup>

Presentación clínica en pacientes: Los cuadros de alergia a antiinflamatorios se pueden clasificar en dos grandes grupos. La importancia de esta clasificación radica en que determina el enfrentamiento terapéutico sobre estos pacientes; en otras palabras no es indiferente si el paciente pertenece al grupo inmunológico o al grupo no inmunológico.

1. Grupo no inmunológico El grupo más frecuente corresponde a los pacientes no inmunológicos, denominados también “intolerantes a los

antiinflamatorios”. En este grupo predomina un mecanismo principalmente enzimático secundario al aumento relativo de leucotrienos, y que clínicamente tiene dos grandes grupos de formas de presentación. Un primer grupo conocido como “cutáneo” cursa con reacciones tanto cutáneas como sistémicas, caracterizadas por urticaria, angioedema y anafilaxia. El segundo grupo conocido como “respiratorio” comprende a los pacientes asmáticos, con sinusitis y poliposis nasosinusal.

2. Grupo Inmunológico Menos frecuente que el grupo anterior, corresponde a aquellos pacientes que tienen una reacción inmunológicamente mediada, algunos por células como las toxicodermias, y los otros probablemente por inmunoglobulina E (IgE). La demostración de este mecanismo es difícil y los pacientes presentan síntomas como urticaria, angioedema y anafilaxia. Dentro de las toxicodermias hay algunas más frecuentes que otras: las dermatitis de contacto en pacientes que utilizan cremas que contienen antiinflamatorios, el eritema fijo por drogas, muy frecuente sobre todo en la consulta dermatológica, además exantemas maculopapulares morbiliformes y eritema multiforme menor.<sup>40</sup>

## 5.6 Clasificación de las reacciones inmunológicas a AINES

Las reacciones inmunológicas a los AINES pueden subdividirse en inmediatas (mediadas por inmunoglobulina E) y tardías (mediadas por linfocitos)

Reacciones inmediata

1.-Urticaria y angioedema: Reacciones cutáneas mediadas por IgE de tipo urticaria (imagen 1) y angioedema han sido descritas para, acetaminofén y ácido acetilsalicílico.<sup>29</sup>

La liberación de mediadores mastocitarios por distintos estímulos induce cambios vasculares con vasodilatación, aumento de la permeabilidad de capilares y vénulas, con extravasación de fluido y un reflejo nervioso que

condicionan la aparición del edema y eritema. La afectación de la dermis superficial condiciona la aparición de habones mientras que la afectación de la dermis profunda induce a la aparición de angioedema .<sup>41</sup> (imagen2)



Imagen 1. Urticaria



Imagen 2. Angioedema

URTICARIA Y ANGIOEDEMA [Internet]. [citado 28 de marzo de 2021]. Disponible en: <http://fisiosalumnosui1.blogspot.com/2014/11/urticaria-y-angioedema.html>

2.- Anafilaxia alérgica. La anafilaxia es una reacción grave de hipersensibilidad sistémica o generalizada que pone en riesgo la vida. Su inicio es súbito e inesperado, por lo que la muerte puede ocurrir en minutos o pocas horas después ante la exposición de un desencadenante conocido o desconocido.

La vía «clásica» de anafilaxia corresponde a una reacción de hipersensibilidad de tipo I de acuerdo a la clasificación de Gell y Coombs, en la cual, en respuesta a la exposición al alérgeno a través de linfocitos T y citocinas de linfocitos Th2 (tales como IL-4 e IL-5), se lleva a cabo la producción de IgE por las células B y su posterior fijación a los receptores de alta afinidad para la IgE (FcεRI) en las membranas de la superficie de los mastocitos y basófilos.<sup>42</sup>

La anafilaxia se caracteriza por el compromiso de múltiples sistemas (tabla III). A nivel cutáneo se presenta como urticaria y angioedema, cuando este compromete la glotis se manifiesta como disfagia alta o disfonía, destaca la

presencia de prurito palmoplantar. Los síntomas cutáneos se presentan en cerca del 90% de las anafilaxias.

Tabla III. Manifestaciones clínicas anafilaxia

	GRADO CUTÁNEO	GASTROINTESTINAL	RESPIRATORIO	CARDIOVASCULAR
I	Eritema Urticaria Angioedema (AE)			
II	Eritema Urticaria Angioedema (AE) (no obligatorio)	Náuseas Cólicos Dolor abdominal	Rinorrea Estridor laríngeo Disnea Sibilancias	Mareo Taquicardia
III	Eritema Urticaria AE (no obligatorio)	Vómitos Diarrea Dolor abdominal Incontinencia	AE laríngeo Broncoespasmo Cianosis	Taquicardia Cianosis Hipotensión PAS <90 mm Hg Pérdida de conciencia

Tabla tomada de Toche P. Anafilaxia. Rev. Med Clin Condes. 1 de mayo de 2011;22(3):265-9.

3.-Reacciones tardías Estas reacciones incluyen un conjunto de manifestaciones clínicas que involucran órganos y sistemas específicos.<sup>29</sup>

Estos incluyen reacciones de hipersensibilidad de tipo IV mediadas por células (linfocitos T) que involucran órganos y sistemas específicos.<sup>43</sup>

Erupciones fijas por medicamentos: Caracterizadas por placas eritematosas que recurren en el mismo sitio anatómico cada vez que el medicamento es administrado. Como causa de estas reacciones se ha incriminado el metamizol, piroxicam, paracetamol, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, entre otros.

Necrolisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson y pustulosis exantemosa aguda generalizada: Son reacciones cutáneas graves que pertenecen al espectro del tipo eritema multiforme de las erupciones

ampollosas y pueden ser desencadenadas por AINES. El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es una erupción mucocutánea difusa grave que causa máculas eritematosas o purpúricas, ampollas o lesiones diana con un desprendimiento de piel no superior al 10%, acompañado de manifestaciones sistémicas, que se produce de 1 a 8 semanas después de la administración de medicamentos incriminados. La necrólisis epidérmica tóxica (NET) implica un desprendimiento de piel del 30% o más, mientras que el desprendimiento de entre el 10% y el 30% se aplica al término síndrome de superposición SJS-TEN. Entre los AINES, los oxicams, la fenilbutazona y la oxifenbutazona han sido frecuentemente asociados con estos cuadros clínicos.

La pustulosis exantematosa generalizada aguda es una enfermedad rara caracterizada por una erupción pustulosa de inicio rápido que afecta a la mayor parte del cuerpo. Las lesiones típicas son pústulas estériles generalizadas, no foliculares, del tamaño de una cabeza de alfiler sobre un fondo eritematoso que se asocian con fiebre y neutrofilia. Las características histopatológicas incluyen edema papilar, un infiltrado perivascular dérmico superior mixto y una pústula subcorneal esponjiforme. En el tejido están presentes células T CD4 y CD8 HLA-DR positivas activadas, interleucina-8, interleucina-5 y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos. Los AINE asociados con la pustulosis exantemática generalizada aguda con mayor frecuencia son ibuprofeno, fenilbutazona, naproxeno, ácido acetilsalicílico, valdecoxib y celecoxib.

Dermatitis por contacto: El contacto con los AINE puede inducir lesiones vesiculares, eritematosas, edematosas y con prurito, y dermatitis por fotocontacto, una respuesta cutánea exagerada o anormal a la luz. Presente en ibuprofeno. Se ha observado reactividad cruzada entre algunos AINE químicamente relacionados.

Erupciones maculopapulares

Neumonitis: Algunos AINES, como el ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y naproxen, pueden producir neumonitis alérgica.<sup>13</sup> Es una entidad pulmonar que se caracteriza por la presencia de una respuesta inflamatoria monocelular en forma difusa del parénquima pulmonar y la vía aérea pequeña secundaria a la exposición de una gran variedad de partículas.<sup>44</sup>

Nefritis: En raras ocasiones, en pacientes de edad avanzada con riñones normales, los AINE pueden desencadenar un espectro de nefritis ("nefropatía AINE"), que incluyen nefritis tubular, intersticial, tubulointersticial aguda o subaguda, nefritis intersticial crónica con necrosis papilar y nefritis tubulointersticial combinada con síndrome nefrótico. Los AINE también pueden producir glomerulopatías como nefropatía por cambios mínimos, glomerulonefritis membranosa y esclerosis focal.<sup>13</sup>

### 5.7 Hipersensibilidad no alérgica

Compuesto por manifestaciones a nivel del tracto respiratorio, la piel e hipersensibilidad generalizada (anafilaxia no alérgica)

#### Hipersensibilidad respiratoria

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) es una entidad crónica comúnmente caracterizada por asma bronquial, rinosinusitis crónica (RSC) con pólipos nasales y reacción de hipersensibilidad de la vía aérea a la aspirina, así como a otros inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa (COX). Se encuentra dentro del amplio espectro de reacciones de hipersensibilidad inducida por los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).<sup>45</sup>

Las reacciones asmáticas inducidas por los AINE se producen en el 5 al 20% de los pacientes asmáticos adultos. La patogenia exacta de la EREA no está clara, pero se cree que envuelve factores ambientales y genéticos que pueden desembocar en una situación de inflamación crónica en la vía respiratoria superior e inferior, desestabilizada por la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Hay fuentes que sugieren que las

infecciones víricas pueden jugar un papel en su fisiopatogenia o incluso una respuesta inmune desproporcionada a las toxinas del estafilococo. La principal causa a nivel molecular es la desregulación del ácido araquidónico en su paso a eicosanoides: prostaglandinas (principalmente prostaglandina D2 –PGD2–) y leucotrienos (leucotrieno E4 –LTE4–)<sup>8</sup>. El ácido araquidónico se transforma en prostaglandinas a través de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 principalmente) y en leucotrienos a través de reacciones catalizadas por la enzima lipooxigenasa. De esta manera, la inhibición de la COX-1 intracelular por cualquier AINE, disminuye la síntesis de PGD2 y aumentan los niveles del ácido araquidónico metabolizado por la vía de la lipoxigenasa. Esta situación aumenta los niveles proinflamatorios de los LTE4 y reduce los niveles antiinflamatorios de las PGD2, inclinando la balanza hacia la clínica de broncoconstricción en pacientes asmáticos, la producción de moco y la hipervascularización de la mucosa. Se demuestra, además, que a mayor inhibición de la COX-1, mayor incidencia y gravedad de la clínica respiratoria. La obstrucción bronquial aparece en 30-80 minutos después de la toma del fármaco, puede acompañarse de síntomas extrabronquiales, nasales, oculares, cutáneos o gástricos. La EREA es un factor de riesgo para padecer asma crónica grave.<sup>46</sup>

**Hipersensibilidad cutánea:** El patrón cutáneo de reacciones cruzadas inducidas por AINE incluye urticaria de reacción cruzada y angioedema en pacientes con o sin urticaria idiopática crónica (UIC). Los mecanismos no se comprenden completamente, pero en pacientes con UIC se ha demostrado la inhibición de la COX-1

**Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA):** en pacientes con urticaria crónica se exacerbaban 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.<sup>47</sup>

Anafilaxia no alérgica: Anteriormente conocida como reacción anafilactoide o pseudoalérgica, se observa en pacientes con reactividad cruzada y presumiblemente está mediada por la inhibición de la COX-1.<sup>13</sup>

## 5.8 Diagnóstico de las alergias

### Historia clínica

Debemos obtener una descripción lo más detallada del cuadro clínico; así, si la reacción fue cutánea, intentaremos establecer el tipo de lesión, la localización, la existencia o no de prurito, la afectación de mucosas, la presencia de descamación y si quedó una lesión residual. Si la clínica fue respiratoria, intentaremos saber si hubo broncoespasmo o laringoespasmo, o bien si se trató de una rinoconjuntivitis. Es muy importante establecer si hubo afectación sistémica o del estado general para diagnosticar las reacciones anafilácticas. Intentaremos, a través de la anamnesis y de los informes que aporte, saber cómo se trató su reacción y cómo evolucionó. Con todo ello, concluiremos si la historia nos parece indicativa, y estableceremos si la gravedad nos va a permitir realizar una prueba de provocación o no.

Asimismo, es fundamental interrogar acerca de la cronología y, también, debemos conocer el nombre del/los fármaco/s implicado/s, la dosis, la vía de administración, y el período de latencia desde el inicio de la administración; también es necesario saber si posteriormente ha vuelto a consumir con buena tolerancia algún fármaco del mismo tipo.<sup>48</sup>

Una historia clínica detallada permitirá sospechar el mecanismo patogénico involucrado y definirá el protocolo de estudio para seguir. Debe incluir las manifestaciones clínicas que llevaron al uso del fármaco, los síntomas previos y ulteriores a la toma, el tiempo transcurrido hasta el inicio de los síntomas y los medicamentos concomitantes. Se debe interrogar sobre

trastornos crónicos subyacentes, como asma bronquial, rinosinusitis crónica, pólipos nasales, urticaria y/o angioedema crónicos. Si bien la historia clínica no predice con exactitud la aparición de reacciones futuras, los episodios que involucren síntomas respiratorios y/o anafilaxia tienen un valor predictivo mayor que la presencia de síntomas cutáneos aislados.

Laboratorio: Se dispone de un número limitado de pruebas in vitro, tales como test de activación de basófilos (basophil activation test; BAT, por sus siglas en inglés), prueba de estimulación de antígeno celular (cellular antigen stimulation test; CAST, por sus siglas en inglés), test de transformación linfocitaria, enzyme-linked immunospot assay (ELISpot); sin embargo, su sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos no están bien establecidos.

Si se sospecha anafilaxia, para su confirmación, se puede medir la triptasa sérica. Debe realizarse dentro de las 2-5 horas del inicio de la reacción y ser repetida a los 2-7 días para conocer la cifra basal.

Pruebas cutáneas: La prueba cutánea de lectura inmediata (PCLI) o prick test es útil ante síntomas como urticaria, angioedema y/o anafilaxia inducidos por un solo AINE (selective non-steroidal antiinflammatory drugs induced urticaria/angioedema or anaphylaxis; SNIUAA, por sus siglas en inglés), en los que se sospecha un mecanismo mediado por IgE. Se ha utilizado para el diagnóstico de reacciones inmediatas a dipirona y paracetamol en los niños. La prueba intradérmica puede ser más sensible. Una prueba cutánea negativa no excluye el diagnóstico. Para confirmar la negatividad, se debe realizar una provocación oral. Las formulaciones de medicamentos y la concentración para las pruebas cutáneas en los niños deben validarse más. En las reacciones retardadas, se pueden considerar las pruebas intradérmicas con lectura tardía. Aunque las pruebas de parches con AINE específicos no han sido suficientemente estandarizadas, pueden ser útiles para reacciones tardías, en particular, en casos de dermatitis de contacto y eritema fijo por drogas.<sup>49</sup>

Pruebas intraepidérmicas (prick test): se suelen realizar siguiendo las recomendaciones de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica. La lectura del resultado se realiza a los 15min.<sup>48</sup>

El prick-test intenta reproducir las reacciones alérgicas mediadas por IgE. La reacción inmediata se produce entre 15 y 20 minutos y se caracteriza por un habón o pápula rodeado por un halo eritematoso. Hay veces que el habón no es redondeado y presenta unas prolongaciones a modo de patas, que se denominan pseudópodos, dando una forma irregular al contorno del habón. De forma muy ocasional, con esta técnica se producen reacciones tardías (horas después), que se caracterizan por eritema e induración en la zona de las pruebas cutáneas. Se hacen evidentes 1-2 horas después, con un pico a las 6-12 horas, desapareciendo entre 24-48 horas.

Un resultado positivo en las pruebas demuestra sólo la presencia de IgE específica o sensibilización. Una prueba positiva no indica necesariamente que haya enfermedad alérgica. Además hay que contar que pueden existir resultados falsos positivos o negativos que dificulten todavía más la interpretación de los resultados tal como mostramos en la Tabla 8. La lectura e interpretación definitiva de los resultados debe ser realizada por un médico experimentado, que correlacione las sensibilizaciones detectadas con las manifestaciones clínicas, y que evalúe la posibilidad de falsos positivos y negativos en los resultados.<sup>50</sup>

Intradermorreacción: se realizan si el prick fue negativo. Se producen más falsos positivos y hay mayor posibilidad de reacciones sistémicas que con las pruebas intraepidérmicas<sup>12</sup>. Se considera que esta prueba es más sensible, pero menos específica, que la prueba intraepidérmica. Se realiza la lectura inmediata a los 15–20min, pero en el caso de reacciones no inmediatas se debe realizar una lectura a las 48 y 72h.<sup>48</sup>

Prueba de provocación controlada: Para confirmar el diagnóstico de hipersensibilidad a AINE en los niños, la prueba de provocación controlada (PPC) sigue siendo el estándar de oro. En la mayoría de los casos, un

procedimiento abierto o simple ciego es suficiente para establecerlo. Se puede realizar para confirmar la hipersensibilidad a un determinado AINE, con otros AINE que no sean causales (generalmente, prueba de desafío con aspirina) para confirmar o excluir la reactividad cruzada y con el fármaco alternativo con más probabilidad de ser tolerado. Debe ser realizada por un especialista experimentado.

La PPC es útil para identificar una droga alternativa tolerada y/o el AINE responsable de una reacción alérgica. Tiene un valor predictivo negativo muy alto (del 97,8 %), por lo que su negatividad permite el uso seguro de la droga involucrada. El valor predictivo positivo es cercano al 100 %. Está contraindicada en los pacientes que presentaron anafilaxia, necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson y en los asmáticos con flujo espiratorio forzado en el primer segundo (forced expiratory volume in one second; FEV1, por sus siglas en inglés). Algunas drogas, entre las que se destacan antihistamínicos,  $\beta_2$  agonistas inhalados, anticolinérgicos, corticoides y antileucotrienos, pueden enmascarar la reacción, por lo que deben ser suspendidas antes de realizar la PPC. Se requerirán pruebas de la función pulmonar previas a la administración de cada nueva dosis. Deben ser efectuadas por equipos experimentados en un entorno apropiado que garantice la seguridad de los pacientes.<sup>49</sup>

El test de provocación debe ser indicado y realizado por un profesional médico, pudiendo realizarse por vía oral, bronquial o nasal, e involucra una hospitalización transitoria manteniendo siempre una estricta supervisión sobre el paciente. Finalmente la tolerancia a otros antiinflamatorios, de otra clase o grupo, permite confirmar el diagnóstico de una alergia selectiva a antiinflamatorios.<sup>40</sup>

Tabla IV. Métodos diagnósticos: ventajas y desventajas

Método diagnóstico	Ventajas	Desventajas
IgE sérica específica	Útil para reacciones a un solo AINE.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Panel limitado de medicamentos.</li> <li>No está validada.</li> <li>No accesible.</li> </ul>
BAT	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensibilidad del 60 %-VPP del 100 %.</li> <li>Elevada reproducibilidad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No validada.</li> </ul>
CAST	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensibilidad del 38 %.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No existe antígeno adecuado.</li> <li>Interpretación del resultado: requiere dilución acorde para no inducir una reacción irritativa (falsos positivos).</li> <li>No estandarizada.</li> <li>Su negatividad no excluye el diagnóstico.</li> </ul>
PCLI o <i>prick test</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Técnica sencilla, segura.</li> <li>Sensibilidad moderada baja para reacciones de tipo inmediato a los medicamentos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falsos negativos por técnica irregular o porque la reacción fue por metabolitos del fármaco.</li> <li>La lectura debe realizarse en 2 tiempos.</li> </ul>
TPA	Útil en reacciones retardadas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falsos negativos por técnica irregular o porque la reacción fue por metabolitos del fármaco.</li> <li>La lectura debe realizarse en 2 tiempos.</li> </ul>
PPC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirma el diagnóstico.</li> <li>Descarta alergia al fármaco.</li> <li>Evita la exclusión de AINE por largos períodos.</li> <li>Permite la búsqueda alternativa farmacológica en asmáticos con intolerancia a AAS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requiere que el paciente se encuentre clínicamente estable al momento de su realización.</li> <li>No puede realizarse durante el embarazo o con comorbilidades (enfermedad cardíaca, hepática o renal grave).</li> <li>Necesita personal médico entrenado para efectuar el protocolo en la unidad hospitalaria.</li> <li>Puede reproducir reacciones graves.</li> <li>En los menores, requiere el consentimiento de los padres.</li> <li>No puede realizarse en pacientes con anafilaxia previa.</li> </ul>

IgE: inmunoglobulina E; BAT: prueba de activación de basófilos; CAST: determinación de sulfidoleucotrienos específica de antígeno; PCLI: prueba cutánea de lectura inmediata; TPA: test de parche atópico; PPC: prueba de provocación controlada; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; VPP: valor predictivo positivo; AAS: ácido acecil salicílico.

Tomada de Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos en pediatría Comité Nacional de Alergia. Arch Argent Pediat [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 27 de marzo de 2021];118(1). Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n1a39.pdf>

## 5.9 Tratamiento

En los pacientes con reacciones alérgicas o selectivas a un fármaco, se evitará el fármaco responsable y aquellos relacionados químicamente. Estos pacientes pueden tolerar otros AINE no relacionados químicamente, con independencia de su capacidad para inhibir la COX-1. En los pacientes con intolerancia cruzada, deberán tomarse en cuenta los diferentes grados de selectividad en relación con la inhibición de la COX-1 y la COX-2.

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. 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 y la dosis tolerada de AINE.<sup>47</sup>

Cuando la administración de un AINE es imprescindible, como en el caso de pacientes que requieren antiagregación o tratamiento antiinflamatorio crónico con AINE (enfermedades coronarias, como el Kawasaki, y/o enfermedades reumatóides), se puede realizar un proceso de desensibilización.<sup>49</sup>

La desensibilización está indicada (tabla v): Cuando el fármaco es necesario y no hay alternativas válidas, como puede ser el caso del AAS como antiagregante plaquetario. Cuando se busca un efecto terapéutico en el tratamiento de la EREA20. 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 polipectomías y de visitas a urgencias o de los ingresos hospitalarios por asma.<sup>47</sup>

Tabla V. Criterios para la desensibilización en reacción a antiinflamatorios no esteroideos

INDICACIONES PARA REALIZAR DESENSIBILIZACIÓN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesidad urgente de profilaxis o tratamiento de una determinada enfermedad.</li> <li>• La droga es irremplazable y más efectiva que otras potenciales drogas alternativas o con mecanismo único.</li> <li>• Drogas con reacción cruzada inevitable.</li> <li>• Reacciones previas a la droga que no han sido documentadas como graves, por ejemplo, exantema maculopapular o erupciones.</li> <li>• Los beneficios potenciales de la desensibilización son mayores que los riesgos.</li> </ul>
CONTRAINDICACIONES RELATIVAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantema pustuloso agudo generalizado.</li> <li>• Insuficiencia hepática o renal grave preexistente.</li> <li>• Enfermedad cardiovascular hemodinámicamente grave e inestable.</li> <li>• Tratamiento simultáneo con drogas que interfieran el tratamiento.</li> </ul>
CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuando la droga ha producido reacciones de hipersensibilidad retardada que han puesto en peligro la vida: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, vasculitis sistémica, ulceraciones graves de las mucosas.</li> <li>• Drogas que inducen desórdenes autoinmunes.</li> <li>• Drogas que inducen síntomas generales graves, como artritis, linfadenopatías, hepatitis, nefritis, neumonía, citopenias o eosinofilia grave.</li> </ul>

Tomada de Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos en pediatría Comité Nacional de Alergia. Arch Argent Pediat [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 27 de marzo de 2021];118(1). Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n1a39.pdf>

## Antihistamínicos

Constituyen el grupo más genuino de la farmacoterapia de las enfermedades alérgicas. Se han reconocido 4 tipos de receptores de histamina. Los

receptores H1 y H2 están presentes en un amplio abanico de células (endoteliales, epiteliales, del músculo liso, neuronas y células del sistema inmune) y, cuando se activan, estimulan las diferentes fases de la reacción alérgica, lo que se traduce en broncoconstricción, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, prurito e inflamación. Los antihistamínicos-H1 (AH1) estabilizan el receptor en estado inactivo (agonistas inversos), inhibiendo la acción de la histamina; los antihistamínicos-H2 actúan fundamentalmente inhibiendo la secreción gástrica. Los receptores H3 y H4 están menos extendidos, pero se sabe que son inductores del prurito y de las distintas fases de la reacción inflamatoria inmune. El papel potencial de los antagonistas de dichos receptores no se conoce completamente. Los AH1 son los fármacos más frecuentemente utilizados.<sup>51</sup>(tabla VI).

Tabla VI. Antihistamínicos

Principales antihistamínicos H <sub>1</sub> (AH <sub>1</sub> )		
Grupo químico	AH <sub>1</sub> clásicos	AH <sub>1</sub> segunda generación
Etanolaminas	Difenhidramina Dimenhidrinato Carbinoxamina Clemastina	
Etilendiaminas	Pirilamina Tripeleinamina Oxatomida Antazolina	
Alquilaminas	Bromfeniramina Clorfeniramina Dexclorfeniramina Dimetindeno, doxilamina Triprolidina	
Piperazinas	Clorciclizina, hidroxizina, meclozina, flunarizina	Cetirizina
Fenotiazinas	Dimetotiazina, prometazina, tietilperazina, trimeprazina	Mequitazina
Piperidinas	Ciproheptadina, ketotifeno	Azatidina, ebastina, fexofenadina, loratidina, terfenadina
Varios	Cinarizina, fenindamina, pizotifeno	Azelastina, levocabastina, mizolastina

Tomada de Antihistamínicos H1 | Farmacia Profesional [Internet]. [citado 30 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antihistaminicos-h1-13073277>

## Anafilaxia

En aquellos pacientes que presentan una reacción anafiláctica, el fármaco de elección en el tratamiento inmediato de la anafilaxia es la Epinefrina (adrenalina). Su utilización es indicada en pacientes con disnea, disfagia o disfonía. En la figura 5 se describe el protocolo de medicación a seguir ante una reacción anafiláctica.

Como tratamiento coadyuvante se recomienda poner al paciente de espalda con las piernas elevadas y administrar oxígeno.<sup>52</sup>

## Prevención

Luego de la confirmación diagnóstica es importante realizar un detallado informe escrito para prevenir futuras reacciones. Estas indicaciones deben ser comprendidas por el paciente, y ser difundidas en el ambiente familiar, social y lúdico. Se deberá identificar específicamente la droga involucrada, las marcas comerciales que la contienen y si existen reacciones cruzadas con alimentos a fines de evitar la ingesta de ellos.

Debe especificar los síntomas que provocan la reacción, la indicación de la medicación inicial en caso de anafilaxia.<sup>49</sup>

## 5.10 Reacciones alérgicas en odontología

Las atopías orales comprenden una gran variedad de síntomas y signos en ocasiones difíciles de diferenciar de otras reacciones adversas. Es importante conocer los materiales dentales y otras sustancias de uso estomatológico causantes de enfermedades clínicas que se presentan en la mucosa.

En el caso de los medicamentos los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), junto con los betalactámico y anestésicos locales son los que con mayor frecuencia se asocian a episodios de este tipo. Estos grupos de medicamentos son los más utilizados en la terapéutica de procesos infecciosos y dolorosos de la cavidad bucal.

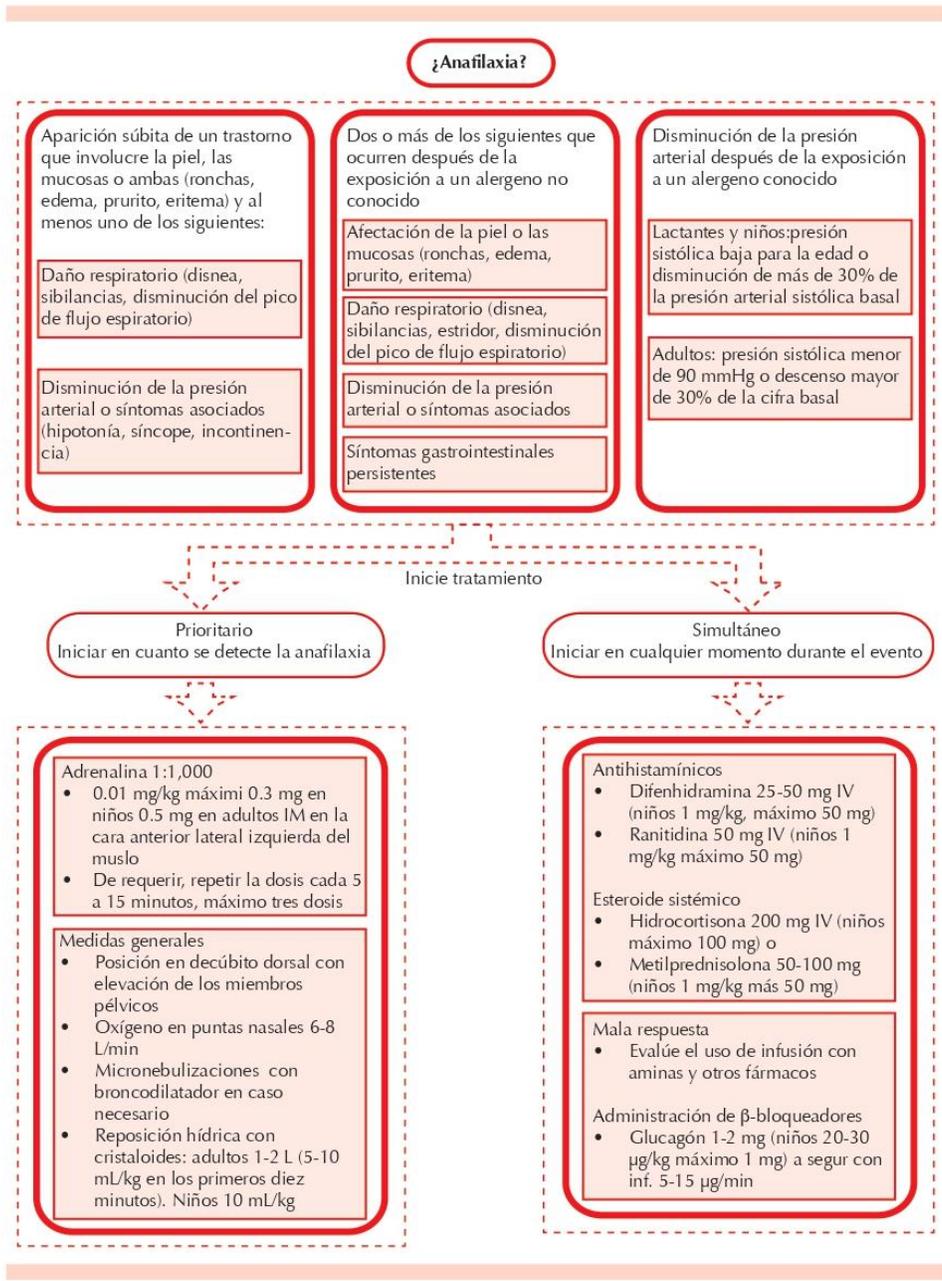


Figura 5. Detección y tratamiento anafilaxia

Tomada de Galindo V, O'Farrill PM, S, Almeraya P. Anafilaxia secundaria a pruebas cutáneas Prick-to-Prick para alimentos y sus factores de riesgo. RAM. 1 de enero de 2014;61(1):24-31.

- Alergia a anestésicos locales La incidencia actual de alergias a anestésicos locales es extremadamente baja, inferior al 1%, pero de cualquier forma es importante siempre considerarla por el amplio uso que tienen los anestésicos locales en los procedimientos estomatológicos y la escasez de alternativas en caso de que el paciente sea realmente alérgico a los anestésicos. Las manifestaciones alérgicas más frecuentes a los anestésicos son las reacciones cutáneas y el compromiso respiratorio; en estos casos la evaluación por un especialista en alergología es esencial. Generalmente las reacciones alérgicas por anestésicos locales son provocadas por los anestésicos de tipo éster, los de tipo amida son considerados más inocuos, sustancias preservantes y antioxidantes contenidas en el cárpule de anestesia como el ácido para-amino benzoico, el metilparaben y el metabisulfito de sodio son los principales responsables de estas reacciones de hipersensibilidad a los anestésicos locales de tipo amida, según se informa en la literatura científica.

- Alergia a los betalactámicos Las penicilinas y las cefalosporinas son los dos grupos de antimicrobianos más empleados en los procesos infecciosos de la cavidad bucal. Ambos grupos producen reacciones de hipersensibilidad, de aparición inmediata (2-30 min.) y de gravedad variable, desde erupciones cutáneas hasta la reacción anafiláctica, que puede ser mortal; su incidencia es del 1-5% (incluye todos los tipos). Afortunadamente, las reacciones anafilácticas solo aparecen en el 0.2% de los pacientes y son mortales en el 0.001% de los casos. Estos datos son importantes para averiguar, mediante un interrogatorio cuidadoso, la veracidad de una probable "alergia a la penicilina", denunciada por un elevado porcentaje de pacientes. La existencia de hipersensibilidad puede demostrarse mediante pruebas cutáneas que deben ser valoradas por personal especializado. Existe además la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad cruzada, se ha descrito el 5-10% de

reacciones a las cefalosporinas en pacientes alérgicos a las penicilinas; las manifestaciones clínicas son idénticas a las producidas por penicilinas.

**Alergia a los Aines** Como grupo los AINEs son uno de los mayores responsables de reacciones de hipersensibilidad a fármacos, solo por detrás de anestésicos y antibióticos. Las reacciones de hipersensibilidad a AINEs adoptan formas variadas (rinitis alérgica, erupciones diversas, asma bronquial, hipotensión o choque anafiláctico) y aparecen en el 1-2% de la población general, aunque su prevalencia es mucho más elevada (del orden del 25-30%) en pacientes asmáticos o con urticaria crónica. Pueden ser de carácter inmunológico (infrecuentes, de mecanismo mediado por IgE o linfocitos T sensibilizados). A su vez, pueden ser de presentación aguda (inmediata o en unas horas tras la exposición) o diferida (más de 24h o días tras la exposición). Entre las de presentación aguda predominan la rinorrea, la vasodilatación facial, el asma bronquial (habitualmente en conexión con antecedentes previos de rinitis vasomotora instaurada en la edad adulta, congestión nasal crónica, pólipos nasales y ataques de asma), el angioedema y el choque anafiláctico; pueden ser producidas por cualquier AINE y son cruzadas entre ellos. En tales casos, es preferible utilizar como analgésicos y antiinflamatorios los salicilatos no acetilados, el dextropropoxifeno o el paracetamol. Entre las de presentación diferida destacan las reacciones dérmicas leves (por ejemplo, hasta el 10% con prurito, erupciones cutáneas inespecíficas), pero más graves son el eritema multiforme, que puede llegar a alcanzar la gravedad del síndrome de StevensJohnson, la púrpura y la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), excepcional, pero muy grave, y asociada a la administración de diversos AINEs (piroxicam, didofenaco y paracetamol). La administración de ibuprofeno puede producir de manera aguda un angioedema palpebral característico.

El manejo para reacciones leves debe ser la suspensión del fármaco y remitir al paciente al alergólogo, en el caso de los AINES se debe cambiar de AINE

por un selectivo de la COX 2 o bien en el caso del paracetamol disminuir la dosis administrada.<sup>53</sup>

### Shock anafiláctico

En la tabla VII se enuncia el protocolo a seguir ante una reacción de anafilaxia.

1. Anafilaxia localizada (sin manifestaciones respiratorias ni cardiovasculares):  
— Tratamiento: administración de antihistamínicos (difenhidramina o dexclorfeniramina) por vía oral.
  
2. Anafilaxia localizada (con únicamente manifestaciones respiratorias pero no cardiovasculares):  
— Tratamiento:
  - Colocar al paciente sentado.
  - Administración de oxígeno (2-3 litros/minuto)
  - Inyectar 0,5 ml de adrenalina IV, IM o SC. En niños dosis más bajas.
  - Administrar antihistamínicos (difenhidramina o dexclorfeniramina) vía IV. (En dosis de 5 mg)
  - Inyectar aminofilina en ampollas de 240 mg vía IV.
  - Utilizar hidrocortisona de 200 a 500 mg vía IV.
  
3. Shock anafiláctico:  
— Tratamiento:
  - Colocar al paciente en Trendelenburg.
  - Permeabilizar vía aérea.
  - Administración de oxígeno (2-3 litros/minuto).
  - Inyectar 0,5 ml de adrenalina IV, IM o SC. En niños dosis más bajas.
  - Utilizar expansores del plasma.
  - Administrar simpático miméticos como la fenilefrina o etilefrina.
  - Administrar antihistamínicos (difenhidramina o dexclorfeniramina) vía IV. (En dosis de 5 mg)
  - Administrar hidrocortisona de 200 a 500 mg vía IV.
  - RCP si procede.

Tomada de. Salcedo J. Complicaciones en Odontología: reacción de hipersensibilidad tipo I o anafilaxia. Shock anafiláctico [Internet]. Gaceta Dental. 2009 [citado 1 de abril de 2021]. Disponible en: <https://gacetadental.com/2009/03/complicaciones-en-odontologa-reaccin-de-hipersensibilidad-tipo-i-o-anafilaxia-shock-anafilctico-31611/>

A pesar de llevar a cabo un correcto tratamiento de la anafilaxia es imprescindible ponerse en contacto con un servicio de urgencias de un hospital cercano y trasladar al paciente en un vehículo de apoyo vital básico o avanzado. Para hacer fluido este tipo de acciones es importante tener anotado en un lugar cercano y visible todos aquellos teléfonos de interés que

nos puedan servir de ayuda, como servicio de urgencias, ambulancias, farmacias, etc.<sup>54</sup>

## Conclusión

- Los aines son los medicamentos más utilizados en la consulta dental junto con los anestésicos locales y los antibióticos, una de las reacciones adversas más importantes que se presentan son las reacciones de hipersensibilidad tipo I ya que puede desencadenar reacciones de anafilaxia. Se debe reconocer a los pacientes más susceptibles a desencadenar una reacción alérgica o pseudoalérgica por síntomas como asma, pólipos nasales, historias previas de reacciones a fármacos, etc., permitiendo administrar el aine más adecuado según sus condiciones.
- El ácido acetil salicílico deberá ser el analgésico menos utilizado en odontología ya que su riesgo beneficio en esta área es baja, y la posibilidad de pseudoalergia y síndrome de Reye más alto. El paracetamol a pesar de que no tiene efecto antiinflamatorio, tiene menos reacciones adversas, siempre y cuando se utilice en tiempo y dosis indicadas ya que es hepatotóxico por lo que puede ser utilizado en aquellos procedimientos poco invasivos que requieren solo analgesia. El Ibuprofeno tiene potencia media en analgesia, inflamatoria, antipirética y baja posibilidad de hipersensibilidad. Cada odontólogo deberá comprender el proceso de inflamación, hipersensibilidad, riesgos y beneficios de cada tipo de aine, para poder brindar un mejor tratamiento a cada paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alergias y antialérgicos. Causas, tipos y tratamiento [Internet]. [citado 18 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13059410>
2. Patología estructural y funcional. En: Patología estructural y funcional. 9th ed. España: Elsevier; 2015. p. 200.
3. Aznar JVB. Manual de Alergia Clínica. Elsevier España; 2003.
4. Rojas-Espinosa Ó. Inmunología (de memoria). Ed. Médica Panamericana; 2006.p 263.
5. Arnaiz-Villena A, Regueiro JR, López-Larrea C. Inmunología. Editorial Complutense; 1995. 316 p.
6. Jessica Salinas L. Mecanismos de daño inmunológico. Rev Med Clin Condes. 1 de julio de 2012; 23(4):458-63.
7. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1 de febrero de 2010; 125(2):S73-80.
8. Olarreaga IO, Navalón JAA. Inmunología Básica Para Medicina. Elsevier Health Sciences; 2018.p 119.
9. Abbas AK, Lichtman AH. Inmunología Celular Y Molecular. Harcourt Brace de España, S.A.; 2004. 560 p.
10. Gutiérrez-Islas E, Báez-Montiel BB, Turabián JL, Bolaños-Maldonado M, Herrera-Ontañón JR, Villarín Castro A, et al. Los pacientes con reacciones adversas a medicamentos presentan una mayor prevalencia de alteraciones emocionales. Aten Primaria. diciembre de 2012;44(12):720-6.

11. González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Monge-Ortega OP, González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Monge-Ortega OP. Reacciones adversas inmunitarias y no inmunitarias a fármacos de uso perioperatorio. Revista alergia México. marzo de 2019;66(1):99-114.
12. Nagao-Dias AT, Barros-Nunes P, Coelho HLL, Solé D. Reações alérgicas a medicamentos. Jornal de Pediatria. agosto de 2004;80(4):259-66.
13. Cardona R., Serrano C. Alergia abordaje clínico, diagnóstico y tratamiento 1ª.ed. Editorial Médica Panamericana, 2010.
14. Fagoaga EG, Bacaicoa MTL. Reacción Adversa a Medicamentos [internet] [citado el 11 febrero 2021]. Disponible en : <http://www.cfnavarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro%20electronico%20de%20temas%20de%20Urgencia/20.Dermatologia%20y%20Alergia/Reacciones%20adversas%20medicamentosas.pdf>
15. Yuil JR, Castro MR. EL CONCEPTO P-I: UNA NUEVA TEORÍA INMUNOLÓGICA SOBRE LAS REACCIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A FÁRMACOS. Rev Med Cient [Internet]. 2011 [citado 16 de marzo de 2021];24(1). Disponible en: <https://www.revistamedicocientifica.org/index.php/rmc/article/view/250>
16. Pichler WJ. The p-i Concept: Pharmacological Interaction of Drugs With Immune Receptors. World Allergy Organ J. 15 de junio de 2008;1(6):96-102.
17. Alergia a medicamentos. Conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra [Internet]. [citado 8 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2013-11/alergia-medicamentos-conceptos-basicos-y-actitud-seguir-por-el-pediatra/>
18. Daubner B, Groux-Keller M, Hausmann OV, Kawabata T, Naisbitt DJ, Park BK, et al. Multiple drug hypersensitivity: normal Treg cell function

but enhanced in vivo activation of drug-specific T cells. *Allergy*. 2012; 67(1): 58-66

19. Patiño NM. *Farmacología medica / Medical Pharmacology*. Ed. Médica Panamericana; 2008. 994 p.
20. Valdivieso A. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (II): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos no opioides. [Internet]. [citado 24 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/48-2-19.pdf>
21. Goetz Moro M, Vargas Sánchez PK, Lupepsa AC, Baller EM, Nobre Franco GC, Goetz Moro M, et al. Biología de la ciclooxigenasa en la función renal - Revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Nefrología*. junio de 2017;4(1):27-37.
22. Garrote A, Bonet R. Antiinflamatorios no esteroideos tópicos. *Farmacia Profesional*. 1 de julio de 2017;31(4):13-5.
23. Garrote A, Bonet R. El papel de los AINE en el tratamiento analgésico. *Offarm*. 1 de febrero de 2003;22(2):56-62.
24. Barrientos A, Chacón C, Luces G, Ilusión Romero PN, Salazar de Plaza E. Empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. *Acta Odontológica Venezolana*. marzo de 2009;47(1):249-58.
25. Fernández PL. Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica* (eBook online). Ed. Médica Panamericana; 2015. 1404 p.
26. Martínez E, Garrido O. Farmacocinética: antiulcerosos y antiinflamatorios. 2013;80(1):41-53
27. Cardona R, Ramírez RH, Reina Z, Escobar MF, Morales E. Allergy and intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: successful desensitization in three cases. *Biomédica*. 2009;29(2):181-90.
28. Blanco D, Ruiz Sancho V, Barranco R, Fernández C, Bobolea I. Hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos, alergia a alimentos y síndrome de activación mastocitaria: relevancia del

estudio alergológico completo y breve revisión del tema, a propósito de 2 casos. *Semergen*. 1 de octubre de 2018;44(7):506-8.

29. Kassian A. *Farmacología del dolor : antiinflamatorios no esteroideos*. Mexico, D.F Planeación y Desarrollo Editorial, 2016.
30. Paracetamol solución oral (acetaminofén). *Revista Cubana de Farmacia*. septiembre de 2015;49(3):0-0.
31. Paracetamol [Internet]. [citado 8 de abril de 2021]. Disponible en: [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/Paracetamol.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Paracetamol.htm)
32. Guevara U. *Cirugía y Cirujanos*. Academia Mexicana de Cirugía; 2005. 108 p.
33. Rang H., Dale M., Ritter J., Henderson G., Flower R. *Farmacología*. 7ª Ed. Barcelona: Elsevier 2012.
34. PubChem. Ibuprofen [Internet]. [citado 9 de abril de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3672>
35. Bushra R, Aslam N. An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J*. julio de 2010;25(3):155-1661.
36. Ibuprofeno: Analgésico • Antiinflamatorios • Antiartríticos • Antirreumáticos | *Vademécum Académico de Medicamentos | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical* [Internet]. [citado 9 de abril de 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552&sectionid=90371297>
37. Golan D. *Principios de la Inflamación y Farmacología Inmunitaria*. 3rd Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
38. Badimon L, Vilahur G. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol*. 2 de enero de 2013;13:8-15.

39. Muñoz MG, Garrido JLS. Diagnóstico, Monitorización Y Tratamiento Inmunológico de Las Enfermedades Alérgicas: Sociedad Española de Inmunología. Elsevier Health Sciences; 2018. 112 p.
40. Toche P. Alergia a antiinflamatorios no esteroidales. Medwave [Internet]. 1 de octubre de 2010 [citado 9 de abril de 2021];10(09). Disponible en: <http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/4774>
41. Prurito, urticaria y angiodema.pdf [Internet]. [citado 9 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro%20electronico%20de%20temas%20de%20Urgencia/20.Dermatologia%20y%20Alergia/Prurito,%20urticaria%20y%20angiodema.pdf>
42. Sienra-Monge JLL, Navarrete-Rodríguez EM, Flores UC-, Lezana-Fernández MA, Baeza-Bastarrachea RA, Baeza-Bacab MA, et al. Anafilaxia en niños y adultos: prevención, diagnóstico y tratamiento. Revista Conamed. 2019;24(3) :107-164.
43. Sánchez-Borges M. Clinical Management of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity. World Allergy Organ J. diciembre de 2008;1(2):29-33.
44. Mejía ME. Neumonitis por hipersensibilidad. NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX. 2007;66(3):9.
45. Hernández-Moreno KE, Cardona R, Hernández-Moreno KE, Cardona R. Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Revisión a partir de casos clínicos. Revista alergia México. marzo de 2018;65(1):78-91.
46. Iglesias AM. Hipersensibilidad a AINE: alternativas terapéuticas seguras. [internet][Citado en 28 de marzo 2021 disponible en: <http://www.sesionesinterhospitalariasmclm.com/clausura/hipersensibilidadaine.pdf>
47. Leonart R., Santamaca E., De la Peña M., Corominas M. Manejo de las reacciones de hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos

- (AINE) [internet][Citado en 28 de marzo 2021 disponible en: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3410/Butll\\_Inf\\_Ter\\_%202018\\_29\\_02\\_cas.pdf?sequence=6&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3410/Butll_Inf_Ter_%202018_29_02_cas.pdf?sequence=6&isAllowed=y)
48. De Arriba-Méndez S, Muñoz-López C, Lorente-Toledano F. Alergia a medicamentos. *An Pediatr Contin.* 1 de febrero de 2008;6(1):12-9.
49. Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos [Internet]. [citado 9 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n1a39.pdf>
50. Martínez A, Talamantes C, Ninet V, Alamar V. Prick-test en el diagnóstico de alergia cutánea. *Enfermería Dermatológica* .2012
51. Toral M., Bosque M. Farmacoterapia de las enfermedades alérgicas [Internet]. [citado 1 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/03\\_farmacoterapia\\_alergia.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/03_farmacoterapia_alergia.pdf)
52. Toche P. Anafilaxia. *Rev Med Clin Condes.* 1 de mayo de 2011;22(3):265-9.
53. Ferrer D. Alergia a materiales y fármacos de uso estomatológico. 2015;9(4):13.
54. Salcedo J. Complicaciones en Odontología: reacción de hipersensibilidad tipo I o anafilaxia. Shock anafiláctico [Internet]. *Gaceta Dental.* 2009 [citado 1 de abril de 2021]. Disponible en: <https://gacetadental.com/2009/03/complicaciones-en-odontologa-reaccin-de-hipersensibilidad-tipo-i-o-anafilaxia-shock-anafilctico-31611/>