

Hipersensibilidad selectiva a inhibidores de la ciclooxigenasa-2

Selective cyclooxygenase-2 inhibitor hypersensitivity

Laura Romero-Sánchez, Sara López-Freire, Teresa González-Fernández, Paula Méndez-Brea

Abstract

Background: The cyclooxygenase-2 inhibitors are usually recommended as a safe alternative in patients with multiple hypersensitivity to non-steroidal antiinflammatory drugs. Nevertheless, both immediate and delayed hypersensitivity reactions have been described, and the possibility of cross-reactivity with sulphonamides.

Case report: A 66-year-old patient who, after taking a celecoxib tablet, presented with latency of several hours a skin reaction. Previously, he had presented a minor reaction during treatment with etoricoxib without establishing the correlation at that time. The patient underwent an allergological study by means of skin tests with negative results and an oral challenged test with etoricoxib with positive results. Tolerance to sulfonamides was proven.

Conclusion: We present a singular case of a cross-reactivity skin reaction to etoricoxib and celecoxib, suggesting the need to perform challenge tests to confirm the tolerance or not of each drug before allowing their use. On the contrary, trimethopim/sulfamethoxazole could be safely used in our patients, if needed.

Key words: Cyclooxygenase-2 inhibitors; Nonsteroidal antiinflammatory drugs; Celecoxib; Etoricoxib; Hypersensitivity.

Resumen

Introducción: Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 suelen indicarse en pacientes con hipersensibilidad múltiple a los antiinflamatorios no esteroides. Sin embargo, se han descrito reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada, además de posible reactividad cruzada con sulfonamidas.

Reporte del caso: Paciente masculino de 66 años, que acudió al servicio de Alergia por una reacción cutánea, luego de haber consumido un comprimido de celecoxib. Previamente, durante el tratamiento con etoricoxib, tuvo una reacción menor, sin establecer la correlación farmacológica. Se realizaron pruebas cutáneas (intraepidérmicas y epicutáneas), con resultados negativos, y un examen de exposición oral controlada con etoricoxib, con resultado positivo. Se comprobó la tolerancia a las sulfamidas.

Conclusiones: El caso de reacción cutánea, mediante reactividad cruzada, entre etoricoxib y celecoxib expuesto en este artículo sugiere la necesidad de realizar pruebas de provocación para confirmar la tolerancia de cada fármaco antes de su prescripción. Por el contrario, trimetropim-sulfametoxazol pueden indicarse con seguridad, si fuese necesario.

Palabras clave: Inhibidores de la ciclooxigenasa-2; Antiinflamatorios no esteroides; Celecoxib; Etoricoxib; Hipersensibilidad.

Servicio de Alergia, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España.

Correspondencia:

Laura Romero Sánchez
lauromsan@gmail.com

Recibido: 1-12-2021

Aceptado: 24-10-2022

DOI: 10.29262/ram.v69i2.1026

Introducción

Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 suelen indicarse como alternativa segura en pacientes con hipersensibilidad múltiple a los antiinflamatorios no esteroides (AINE's); sin embargo, es importante realizar una prueba de provocación oral antes de su prescripción.² Por el momento, etoricoxib, celecoxib y parecoxib son los únicos inhibidores de la ciclooxigenasa-2 disponibles en España.³ Aunque son poco frecuentes, se han reportado casos de reacciones de hipersensibilidad a los inhibidores de la ciclooxigenasa-2, tanto selectiva⁴⁻⁶ como no selectiva.^{7,8}

A continuación se expone el caso de un paciente con reacción de hipersensibilidad retardada a celecoxib, con buena tolerancia a otros AINE's.

Reporte de caso

Paciente masculino de 66 años, atendido en el servicio de Alergia del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España, debido a una erupción cutánea luego de consumir celecoxib (200 mg de celecoxib) para el tratamiento de las artralgias. Pocas horas después de haber consumido el primer comprimido tuvo una reacción pruriginosa y eritematosa en el tronco, el abdomen y la raíz de los miembros inferiores. Las lesiones desaparecieron de forma espontánea pocos días después y no refirió síntomas adicionales. El paciente no describió alteraciones clínicas previas con AINE's. Tres meses antes había recibido tratamiento con etoricoxib (160 mg) por el mismo problema clínico y durante ese periodo manifestó una erupción leve relacionada con

exposición a la oruga procesionaria; por tanto, no solicitó asistencia médica.

Seis meses después de la reacción con celecoxib acudió a servicio médico para realizarse el estudio alergológico. Se llevaron a cabo pruebas cutáneas intraepidérmicas con el preparado comercial de celecoxib y etoricoxib, con resultados negativos. Se utilizó histamina como control positivo y solución salina normal como control negativo. Se efectuaron pruebas epicutáneas con celecoxib (5 y 10% de vaselina) y etoricoxib (10% de vaselina), con resultados negativos a las 48 y 96 horas. Se realizó una prueba de exposición oral controlada abierta con etoricoxib, con administración de dosis crecientes de 15, 15 y 30 mg, con intervalo de 1 hora entre las dosis. Luego de 4 horas de finalizar el procedimiento experimentó una reacción cutánea, consistente en placas purpúricas y eritematosas sin descamación, localizadas en los glúteos y las extremidades inferiores, además de prurito palmar y dolor (**Figura 1**). La biopsia cutánea de las lesiones reportó dermatitis interfásica. Recibió tratamiento con corticoides y antihistamínicos, con desaparición de los síntomas 5 días después. Cuatro semanas posteriores a la prueba de provocación se observaron máculas hiperpigmentadas en la piel previamente afectada. Debido a un posible caso de reactividad cruzada con sulfonamidas, se efectuaron pruebas cutáneas en *prick* e intradérmicas con trimetoprim-sulfametoxazol, con lectura inmediata y tardía. Después de confirmar el resultado negativo se llevó a cabo una prueba de exposición oral controlada con trimetoprim-sulfametoxazol 80/400mg, en incremento progresivo de las dosis (1/4 de

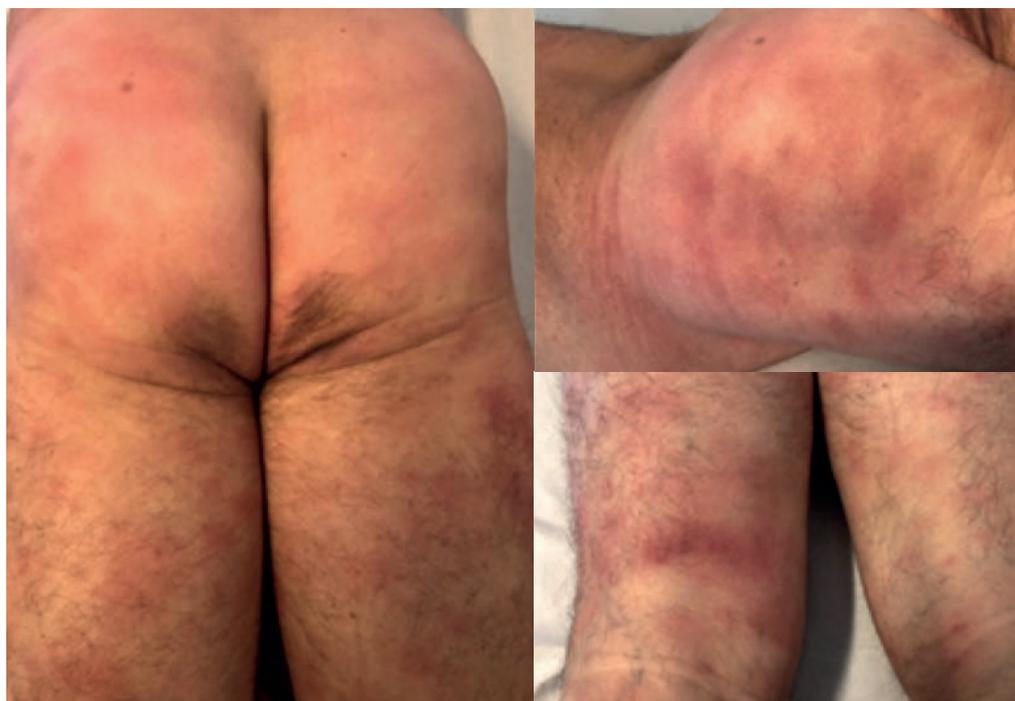


Figura 1. Reacción cutánea con placas purpúricas y eritematosas sin descamación, localizadas en los glúteos y las extremidades inferiores.

comprimido, ½ de comprimido y 1 comprimido), separadas las administraciones en 1 hora, 1 y 3 horas, con resultados negativo de forma inmediata y tardía.

Discusión

Hasta la fecha se han descrito dos tipos de reacciones de hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos: 1) múltiples y 2) selectivas. Las reacciones que implican un mecanismo de hipersensibilidad múltiple a los AINE's se originan por un mecanismo de inhibición de la ciclooxigenasa. Todos los AINE's con capacidad para inhibir la COX-1 pueden provocar síntomas, con subsiguiente reactividad cruzada, independientemente de su estructura química. En este sentido, los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 representan una alternativa segura en pacientes con hipersensibilidad múltiple a los AINE's y, al parecer, un mecanismo selectivo se encuentra implicado en las reacciones con este grupo de medicamentos. Sin embargo, no siempre puede identificarse el mecanismo inmunitario responsable de la reacción. Las reacciones selectivas son mediadas por un mecanismo inmunológico específico de tipo humoral (mediadas por anticuerpos IgE específicos o inmediatas) o celular (mediadas por linfocitos T efectoros o tardías). Aunque son poco frecuentes, se han descrito reacciones adversas de hipersensibilidad frente a los inhibidores de la ciclooxigenasa-2, tanto inmediatas^{4,6,8} como retardadas.^{5,7} La prevalencia de reactividad cruzada entre los diferentes inhibidores de la ciclooxigenasa-2 no es bien conocida. Los casos de hipersensibilidad selectiva a uno de estos, con buena tolerancia a los demás, sugieren cierta falta de reactividad cruzada relevante, como se ha publicado en pacientes con exantema fijo medicamentoso⁵ y urticaria generalizada.⁶ Tomando en consideración la falta de reactividad cruzada, se decidió efectuar una prueba de exposición oral controlada (PEOC) con celecoxib para demostrar su tolerancia clínica, pero el paciente tuvo una reacción cutánea pocas horas después del estudio. El resultado positivo de la PEOC supone un mecanismo inmunitario selectivo dirigido contra la estructura química común entre celecoxib

y etoricoxib. De hecho, y luego de considerar que el primer episodio de erupción cutánea se produjo mientras recibía celecoxib, se sospechó que este fármaco fue el principal agente sensibilizador. El mecanismo inmunológico responsable de la reacción no puede dilucidarse a partir de los resultados obtenidos en este estudio, pues las pruebas cutáneas inmediatas y retardadas fueron negativas, y sólo las de provocación oral resultaron positivas.

Incluso se ha sugerido una teórica de reactividad cruzada entre celecoxib y otras sulfonamidas debido a sus componentes estructurales similares. Sin embargo, las sulfonamidas contienen un grupo amino aromático en la posición N4 y un anillo sustituido en la posición N1, mientras que las aminas no aromáticas (celecoxib) carecen de ambas estructuras químicas.^{9,10} En este sentido, se realizó el estudio de tolerancia con trimetropim-sulfametoxazol (prick test cutáneo y PEOC), y se comprobó la correcta tolerancia a la sulfonamida en nuestro paciente.

Conclusiones

El caso de reacción cutánea, mediante reactividad cruzada, entre celecoxib y etoricoxib expuesto en este artículo sugiere la necesidad de realizar pruebas de provocación para confirmar la tolerancia de cada fármaco antes su administración. Por el contrario, trimetropim-sulfametoxazol pueden indicarse con seguridad, si fuese necesario.

Aprobación ética

Todos los procedimientos se realizaron en función de la práctica clínica habitual, de acuerdo con los estándares éticos y con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki.

Consentimiento informado

Se obtuvo el correspondiente consentimiento informado del paciente.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

- Morales DR, Lipworth BJ, Guthrie B, et al. Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(1). DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.057
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68(10):1219-32. DOI: 10.1111/all.12260
- CIMA. Resultados de la búsqueda de medicamentos [Internet]. [cited 2021 Jun 14]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- Couto M, López-Salgueiro R, Gaspar A. Anaphylaxis to etoricoxib. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2018;28(2):135-6. DOI: 10.18176/jiaci.0221

5. Ponce V, Muñoz-Bellido F, Moreno E, et al. Fixed drug eruption caused by etoricoxib with tolerance to celecoxib and parecoxib. *Contact Dermatitis* 2012;66:107-8. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2011.01982.x
6. Venturini Díaz M, San Juan-de la Parra S, Segura-Arazuri N. Selective immediate hypersensitivity to etoricoxib. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(6):485-7.
7. Layton D, Marshall V, Boshier A, et al. Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: A case series from prescription-event monitoring in England. *Drug Saf* 2006;29(8):687-96. DOI: 10.2165/00002018-200629080-00005
8. Regis AC, Germann CA, Crowell JG. Myocardial infarction in the setting of anaphylaxis to celecoxib: A case of kounis syndrome. *J Emerg Med* 2015;49(2):e39-43. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.02.044
9. Knowles S, Shapiro L, Shear NH. Should celecoxib be contraindicated in patients who are allergic to sulfonamides? Revisiting the meaning of 'sulfa' allergy. *Drug Saf* 2001;24(4):239-47. DOI: 10.2165/00002018-200124040-00001
10. Figueroa J, Ortega N, Almeida L, et al. Sulfonamide allergy without cross-reactivity to celecoxib. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2007;62(1):93. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01270.x

ORCID

Laura Romero Sánchez: 0000-0002-9586-1174