

Tolerancia a celecoxib y meloxicam en pacientes con intolerancia a analgésicos no esteroideos

S. VÁZQUEZ-CORTÉS, L. VÁZQUEZ-FUERTES, M. RODRÍGUEZ-ÁLVAREZ, I. REIG RINCÓN DE ARELLANO, C. MARTÍNEZ-CÓCERA

Servicio de Alergia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

TOLERANCE TO CELECOXIB AND MELOXICAM IN PATIENTS WITH INTOLERANCE TO NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

RESUMEN

Introducción: Las reacciones de hipersensibilidad a analgésicos en la población general son menores del 1%. En estudios previos se ha comprobado que los inhibidores de la ciclo-oxigenasa 2 (COX-2) son una alternativa eficaz en pacientes con intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos (AINES). El objetivo de nuestro estudio es comprobar la tolerancia en pacientes diagnosticados de intolerancia a AINES a celecoxib y meloxicam, hasta dosis superiores a las utilizadas en estudios previos.

Material y métodos: Los sujetos del estudio son 38 pacientes diagnosticados en nuestro Servicio de Alergia del Hospital Clínico San Carlos de intolerancia a AINES desde el mes de septiembre de 2004 a junio de 2005. El diagnóstico de intolerancia a AINES se había realizado mediante POSCCP (provocación oral simple ciego controlada con placebo) con AAS según protocolo de nuestro servicio. Se llevaron a cabo POSCCP con celecoxib hasta una dosis acumulada de 400 mg y meloxicam hasta una dosis acumulada de 15 mg.

Resultados: Sólo se presentó una reacción con celecoxib que consistió en urticaria generalizada tras la toma de 400 mg acumulados. Este paciente había tolerado previamente una dosis de 200 mg. Con respecto al meloxicam, encontramos una tolerancia del 100%, incluyendo el paciente que presentó reacción con celecoxib.

Conclusiones: Consideramos que al existir pacientes con tolerancia a dosis bajas de los inhibidores de la COX-2 que presentan reacción al elevar la dosis administrada, se debería comprobar la tolerancia de estos fármacos a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: Tolerancia celecoxib. Tolerancia meloxicam. Intolerancia analgésicos no esteroideos.

Vázquez-Cortés S, Vázquez-Fuertes L, Rodríguez-Álvarez M, Reiga Rincón de Arellano I, Martínez-Cóceras C. Tolerancia a celecoxib y meloxicam en pacientes con intolerancia a analgésicos no esteroideos. An Med Interna (Madrid) 2008; 25: 163-167.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones de hipersensibilidad a analgésicos en la población general son menores del 1%, aunque esta cifra aumenta al 20% en ciertos grupos (1). En España los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) producen el 29% del total de reacciones a fármacos y son responsables del 13% de reacciones adversas a fármacos en niños (2).

La inhibición de la COX-1 se ha postulado como el principal mecanismo para la intolerancia a AINES, aunque otros mecanismos podrían estar involucrados (3).

En estudios previos se ha comprobado que los inhibidores de la COX-2 son una alternativa eficaz en pacientes con intolerancia a AINES.

El objetivo de nuestro estudio es comprobar la tolerancia de pacientes diagnosticados de intolerancia a AINES de dos fár-

macos inhibidores de la COX-2, uno selectivo, celecoxib y otro parcialmente selectivo, meloxicam, mediante provocación oral simple ciego controlada con placebo (POS CCP), hasta dosis superiores a las utilizadas en estudios previos en pacientes con intolerancia a AINES, ofreciendo una alternativa antiinflamatoria y antiálgica en el tratamiento de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 38 pacientes diagnosticados en nuestro Servicio de Alergia del Hospital Clínico San Carlos de intolerancia a AINES desde el mes de septiembre de 2004 a junio de 2005. El diagnóstico de intolerancia a AINES se había realizado mediante POS CCP con AAS según protocolo de nuestro servicio. En aquellos pacientes que presentaron reacción sistémica grave objetivada y que requiriese tratamiento urgente en un servicio hospitalario no se realizó POS CCP.

Durante los 3 primeros meses del estudio se utilizó rofecoxib, pero este fármaco fue retirado del mercado posteriormente, por lo que solamente 9 de los pacientes fueron provocados con dicho medicamento.

Los criterios de inclusión y exclusión están reflejados en la tabla I. Se define tolerancia como la ausencia de síntomas cutáneos o afectación vascular, o bajada de más o igual al 20% del FEV1 previo.

Mediante historia clínica se recogieron variables de *familia* y *antecedentes personales y familiares*: edad, sexo, antecedentes familiares y personales de atopía (definidos por la presencia de asma bronquial, rinitis alérgica, dermatitis atopica, poliposis nasal, alergia alimentaria o a otros fármacos). Asimismo, se recogió el tipo de *reacción* producida con la ingesta del AINE, esta podía ser cutánea, tipo prurito generalizado, urticaria y/o angioedema facial y/o lingual/laríngeo; de tipo respiratorio como tos, fatiga o pitos, y/o bajada de FEV1 de más del 20% del teórico comprobada mediante espirometría, o bien podían tratarse de síntomas vasculares, como síntope o hipotensión.

Se tuvo en cuenta también la dosis y el tiempo de *latencia* de la reacción, así como la tolerancia a paracetamol hasta 2 gramos al día, y a otros AINES a través de la recogida de datos por historia clínica.

En cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se siguió el siguiente protocolo (Tabla II). En primer lugar se llevó a cabo POS CCP con celecoxib (Celebrex®). Se dividió la

TABLA II

PROTOCOLO TOLERANCIA CON CELECOXIB (CELEBREX®) Y MELOXICAM (MOVALIS®)

Celecoxib				
Días	Tomas (mg)	Latencia (horas)	Dosis/día	Dosis/acumulada
Día 1	20 + 40 + 40	1	100	100
Día 2	100 + 100	6	200	300
Día 3	200 + 100 + 100	6	400	700
Meloxicam				
Días	Tomas (mg)	Latencia (horas)	Dosis/día	Dosis/acumulada
Día 1	2,5 + 2,5 + 2,5	1	7,5	7,5
Día 2	7,5 + 7,5	2	15	22,5

provocación en 3 días consecutivos, siendo previamente bien tolerado el placebo administrado. En el primer día se administraba hasta 100 mg repartidos en 3 tomas (20, 40 y 40 mg) con un intervalo de 2 horas entre cada una de ellas. Se realizó control espirométrico de forma basal y tras 30 minutos de cada toma. Posteriormente se continuó de forma domiciliaria el seguimiento mediante realización de mediciones de de peak-flow cada 2 h, respetando el sueño. En el segundo día se administraba 200 mg de celecoxib divididos en 2 dosis (100 y 100 mg) separadas por 8 h. Se realizó el mismo seguimiento espirométrico que el día anterior. El tercer y último día se administraron 400 mg divididos en 3 tomas, las dos primeras de 200 mg y 100 mg separadas por 8 horas, y una tercera toma domiciliaria de 100 mg a las 4 horas. También se realizó control espirométrico. En el caso de aparecer síntomas compatibles con la aparición de una reacción, en cualquiera de las tomas, se interrumpía el estudio.

Posteriormente se realizó POS CCP con meloxicam (Movalis®), desarrollado en dos días consecutivos. El primero se administraba 7,5 mg repartidos en 3 tomas (2,5, 2,5, 2,5 mg) con un intervalo de tiempo de 1 hora entre cada una. El segundo día se administraban 15 mg repartidos en 2 tomas (7,5 y 7,5 mg) con intervalo de 2 horas. Se realizó el mismo seguimiento con control espirométrico que en la provocación anteriormente citada.

RESULTADOS

Con respecto a las variables de filiación, la edad media de la muestra es de 47,42 años. El 57,9% de nuestros pacientes eran mujeres y el 42,1% varones. Cinco pacientes tenían antecedentes familiares de atopía (13,2%).

Del total de pacientes, 6 tenían historia personal de asma (15,8%) y de rinitis alérgica en el mismo número de pacientes, 1 tenía dermatitis atopica (2,6%) y poliposis nasal 2 (5,3%), 2 padecían sinusitis crónica (5,3%), 2 pacientes tenían alergia a otros fármacos (5,3%) y sólo 3 pacientes tenían alergia alimentaria (7,9%).

Los AINES con los que se produjeron las reacciones fueron:

—AAS: todos los pacientes presentaron reacción con la misma, que consistieron en urticaria en 24 pacientes (63,2%), angioedema asociado en 14 (36,8%) y aislado en 6 (15,8%), asma en 7 (18,4%) aunque solo 1 como único síntoma, sínto-

TABLA I

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

- Edad ≥ 14 años
- Reacción con al menos dos AINES de distinto grupo farmacológico en los últimos 12 meses
- Consentimiento informado para la provocación oral

Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas
- Asma bronquial con FEV1 < del 70% del teórico en última semana
- Enfermedades que contraindiquen el uso de adrenalina
- Urticaria crónica idiopática

mas vasculares en ninguno; síntomas nasales en 2 (5,3%) y prurito generalizado en 5 pacientes (13,2%).

—*Diclofenaco*: estuvo implicado en 3 pacientes (7,9%). De éstos, presentaron urticaria 3 (7,9%) y angioedema asociado en 1 (2,6%).

—*Aceclofenaco*: 1 paciente (2,6%) presentó angioedema, asma, síntomas vasculares y prurito tras su ingesta.

—*Ibuprofeno*: reaccionaron 19 pacientes (50%), de ellos, presentaron urticaria 11 (28,9%), angioedema facial asociado en 8 (21,1%), asma en 4 pacientes (10,5%) y prurito en dos (5,3%).

—*Naproxeno*: 1 paciente (2,6%). Éste sólo presentó síntomas de asma bronquial.

—*Piroxicam*: sólo 2 pacientes reaccionaron (5,3%), de ellos uno presentó angioedema facial y asma bronquial y el otro únicamente angioedema facial.

—*Metamizol* presentaron reacción 24 pacientes (63,2%), 16 presentaron urticaria (63,2%), de éstos 9 asociaron angioedema en 1, 5 presentaron asma (13,2%) y un paciente tuvo síntomas vasculares (2,6%).

—*Clonixinato de lisina*: un paciente (2,6%) presentó urticaria generalizada y angioedema facial.

—*Aceclofenaco*: un paciente (6,3%) presentó angioedema facial, asma bronquial y síntomas vasculares.

—*Ketorolaco*: reaccionaron 2 pacientes (5,3 %), presentando uno de ellos angioedema (2,6%) y otro angioedema y asma bronquial.

—*Ketoprofeno*: 4 pacientes presentaron reacción (10,5%), en 3 de ellos urticaria (7,9%) y en otro prurito generalizado junto a síntomas vasculares y angioedema (2,6%).

La dosis media de aspirina que provocó la reacción fue

TABLA III
DOSIS DE AINE CON LA QUE SE PRODUJO REACCIÓN

	AAS (mg)	DICLOF (horas)	IBUPROF	NAPROX acumulada	PIROX	DIPIRONA	CLON	KETOR	KETOPR	ACECL	PARAC	CELECO
1	300	50	100			575						
2	500										500	
3	300		600									400
4	500	50				575	125				500	
5	500					575		10				
6	300				20						50	
7	300							10				
8	300		600			575						
9	500		600							50		
10	300		600			575				50		
11	300										100	
12	300					2.000						
13	300		600			575						
14	300		600	500		575						
15	300		600									
16	300					575						
17	300		600			575						
18	250		600			575						
19	300		600			575						
20	300		600									
21	300					575					500	
22	300					575						
23	300		600									
24	300					575						
25	300				20	575						
26	300		600									
27	300		600			575					500	
28	300		600			575						
29	300					575						
30	300	50									500	
31	300					575						
32	300					575						
33	300		600			575						
34	300		600			575				50		
35	75		600									
36	300					575						
37	300										500	
38	300											

AAS: ácido acetil salicílico, DICLOF: diclofenaco, IBUPROF: ibuprofeno, NAPROX: naproxeno, PIROX: piroxicam, DIPI: dipirona, CLON: clonixinato de lisina, KETOR: ketorolaco, KETOPR: ketoprofeno, ACECL: aceclofenaco, PARAC: paracetamol, CELECO: celecoxib.

313,8 mg (desviación típica 78,821). En el resto de los casos han sido siempre las mismas dosis: para el ibuprofeno 600 mg, diclofenaco 50 mg, aceclofenaco 100 mg, naproxeno 500 mg, piroxicam 20 mg, metamizol 575 mg, clonixinato de lisina 125 mg, ketorolaco 10 mg, ketoprofeno 50 mg, paracetamol 500 mg (Tabla III).

Tras la provocación oral en nuestro servicio con paracetamol, de los 38 pacientes toleraron hasta 2 gramos 33 (86,8%). Los pacientes que no lo toleraron presentaron urticaria generalizada y angioedema facial.

En cuanto al *rofecoxib* (Vioxx®), los 9 pacientes provocados previamente lo toleraban hasta dosis de 50 mg al día.

Sólo se presentó una reacción con *celecoxib* (Celebrex®) que consistió en urticaria generalizada tras la toma de 400 mg acumulados a las 8 horas de la última dosis domiciliaria. Este paciente no había tomado previamente rofecoxib.

La provocación con *meloxicam* fue bien tolerada en todos los sujetos del estudio hasta 15 mg, incluyendo el paciente que presentó la reacción con celecoxib.

DISCUSIÓN

Los diferentes mecanismos etiopatogénicos sugeridos para explicar las reacciones de hipersensibilidad por NSAID clásicos basan su efecto en la inhibición de la COX y el aumento subsiguiente de leucotrienos causantes de broncoespasmo y las diferentes manifestaciones cutáneas. Hasta la aparición de los inhibidores de la COX-2, estos pacientes fueron testados con otras drogas, como paracetamol o nimesulide (4), inhibidores no selectivos, que no siempre ofrecían seguridad total a altas dosis (hepatitis tóxica...) (5), por lo que nimesulide fue retirado del mercado mundial.

Tras la introducción de los inhibidores selectivos de la COX-2, los trabajos realizados por los diferentes autores con rofecoxib y celecoxib refuerzan la idea de su buena tolerancia en pacientes con hipersensibilidad a AINES (6). Al retirar del mercado por toxicidad el rofecoxib, bien tolerado previamente por nuestros pacientes, nos vimos obligados a ofrecer una alternativa segura a los mismos.

Diversos autores comprueban una tolerancia a celecoxib en pacientes con síntomas cutáneos, que oscila entre el 89 y el 100% (7-9), para dosis de 200 mg acumulados. Con dosis similares en pacientes con asma bronquial existe consenso de tolerancia 100% (10-12). Gyllfors y cols. (13) incluso encuentran tolerancia con dosis de 400 mg. En pacientes con diferentes patrones sintomáticos la concordancia de tolerancia a celecoxib varía entre 99,2% (14) y 100% (15), llegando incluso a realizar provocación con 350 mg acumulados (16).

Nuestro grupo utilizó dosis máxima de 400 mg que fue bien tolerada en el 97,3%. Sólo uno de los pacientes presentó

reacción consistente en urticaria generalizada tras la toma de 400 mg acumulados a las 8 horas de la última dosis domiciliaria el tercer día de la provocación (se trataba de un paciente que había presentado previamente síntomas de urticaria generalizada y angioedema tras la toma de 300 mg de AAS y urticaria tras 600 mg de Ibuprofeno). Es de reseñar que este paciente presentó la reacción tras la toma de 400 mg, habiendo tolerado perfectamente 200 mg. Por tanto, consideramos importante en estas reacciones dosis-dependientes llegar a la dosis máxima, siendo escasos los estudios en la literatura que alcanzan dosis máxima.

La utilización de meloxicam, inhibidor parcialmente selectivo de la COX-2, como alternativa segura ha sido publicado por varios autores con diferentes porcentajes de tolerancia tras la provocación oral, variando éstas entre 89,2% (1) a 98,9% (17) tras 7,5 mg. Senna y cols., (18) encuentran un 95,4% de tolerancia en pacientes con diferentes patrones sintomáticos. Posteriormente este mismo grupo presenta resultados de tolerancia en pacientes con clínica bronquial de un 100%, mientras el 97,4% de los pacientes con clínica cutánea toleró meloxicam (19).

Nuestro trabajo ofrece un 100% de tolerancia a dosis de 15 mg independientemente de la clínica previa del paciente. Aunque son pocos los pacientes no tolerantes, creemos necesario realizar provocaciones a dosis máxima de tratamiento para asegurar tolerancia.

Por último, diversos autores relacionan el diferente comportamiento clínico de estos pacientes con factores genéticos asociados. Quiralte y cols., (20) encuentran variaciones en grupos funcionales HLA-DR y Sánchez-Borges y cols., (21) encuentran asociación positiva entre el prick test a aeroalergenos y pacientes con hipersensibilidad a un solo AINE. En nuestro estudio la presencia de atopía se ha valorado por cuestionario, detectándose únicamente 1 paciente con dermatitis atopica y rinitis y asma polínicos y 5 pacientes con polinosis (15,8%). A pesar de no ser un dato significativo no podemos compararlo con los datos anteriores ya que nuestros pacientes cumplen el criterio de inclusión de haber presentado reacción con al menos 2 AINES. Sin embargo, parece un dato interesante que se debería comparar con diferentes datos de población.

En resumen, consideramos que existen pacientes con tolerancia a dosis bajas de los inhibidores de la COX-2 que presentan reacción al elevar la dosis administrada, por lo que se debería tener en cuenta y comprobar su tolerancia a largo plazo.

Aún así, y pese a que parece demostrado la seguridad de estos dos inhibidores de la COX-2, creemos que se precisan más estudios para conocer el mecanismo de esta enzima y su implicación en la tolerancia a antiinflamatorios no esteroideos.

Bibliografía

1. Karakaya G, Kalyoncu AF. Safety of nimesulide, meloxicam and rofecoxib as alternative analgesics. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000; 28: 319-21.
2. Gamboa Setién PM. Alergia a los medicamentos. In: Alergológica 2005: factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005. Madrid: Luzan 5; 2006. p 255-83.
3. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 154-8.
4. AL, Gonzalez Morales MA, Montoro J et al. Nimesulide as alternative treatment in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Rev Esp Alergol Immunol Clin (Spanish)* 1998; 13: 336-8.
5. Sbeiti W, Krivoy N, Shiller M, Farah R, Cohen HI, Struminger L, Reshef R Nimesulide induced acute hepatitis. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1049-52.

6. Picado C, Valero A. COX-1 sparing drugs in aspirin-sensitive asthma. *Clinical Exp Allergy* 2001; 31: 179-81.
7. Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, Lobefalo G, Noschese P, Piccolo A, et al. Safety of celecoxib in patients with adverse reactions to nimesulide. *Allergy* 2005; 60: 708-9.
8. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hullett A. Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 154-8.
9. García-Rodríguez RM, Hinojosa M, Camacho-Garrido E, Berges Gimeno P, Martín García C. Celecoxib, safe in NSAID intolerance. *Allergy* 2002; 57: 1085-6.
10. Martín-García C, Hinojosa M, Berges P, Camacho E, García-Rodríguez R, Alfaya T. Celecoxib, a highly selective COX-2 inhibitor, is safe in aspirin-induced asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003; 13: 20-5.
11. Yoshida S, Ishizadi K, Onuma K. Selective cyclooxygenase 2 inhibitor in patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1201-2.
12. Dahlen B, Szczechlik A, Murria JJ. Celecoxib in patients with aspirin intolerance (letter). *N Engl J Med* 2001; 344: 142.
13. Gyllfors P, Bochenek G, Overholt J, Drupka D, Kumlin M, Sheller J, Nizankowska E, Isakson PC, Mejza F, Lefkowitz JB, Dahlen SE, Szczechlik A, Murray JJ, Dahlen B. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1116-21.
14. Viola M, Quarantino D, Gaeta F, Caringi M, Valluzzi R, Caruso C, et al. Celecoxib tolerability in patients with hypersensitivity (mainly cutaneous reactions) to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137: 145-50.
15. Celik G, Pasaoglu G, Bavbek S, Abadoglu O, Dursun B, Mungan D, et al. Tolerability of selective cyclooxygenase inhibitor, celecoxib, in patients with analgesic intolerance. *J Asthma* 2005; 42: 127-31.
16. Ahlbach S, Usadel KH, Kaufmann R, Boehncke WH. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib is a safe alternative in patients with pseudo-allergic reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Med Klin (Munich)* 2003; 98: 242-4.
17. Quarantino D, Romano A, Di Fonzo M, Papa G, Perrone MR, D'Ambrosio FP, et al. Tolerability of meloxicam in patients with histories of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 613-7.
18. Senna GE, Passalacqua G, Dama A, Crivellaro M, Schiappoli M, Bonadonna P, et al. Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allerg Immunol (Paris)* 2003; 35: 393-6.
19. Senna G, Bilo MB, Antonicelli L, Schiappoli M, Crivellaro MA, Bonadonna P, et al. Tolerability of three selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, meloxicam, celecoxib and rofecoxib in NSAID-sensitive patients. *Allerg Immunol (Paris)* 2004; 36: 215-8.
20. Quiralte J, Torres-Galván MJ. Aspectos genéticos de la intolerancia a AINES y su correlación clínica. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15 (extra 2): 50.
21. Sánchez-Borges M, Capriles-Hullett A. Atopy is a risk factor for nonsteroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 110-6.