

Original

Nimesulida como tratamiento alternativo en pacientes con intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos

A. L. Valero Santiago, M. A. González Morales^a, J. Montoro Lacomba, A. Malet Casajuana

Al.lergoCentre. Barcelona. ^aDepartamento Médico de Laboratorio Alter. Madrid.

Fundamento: La nimesulida es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) selectivo sobre la ciclooxigenasa 2 (COX 2), perteneciente a la familia de las sulfonanilidas. El objetivo de este estudio es valorar la tolerancia a nimesulida en pacientes que refieren reacciones adversas tras la administración de AINEs. **Métodos:** Se han seleccionado 25 pacientes (17 mujeres y 8 varones, con una edad media de 46 años) que consultaron por síntomas respiratorios, cutáneos o anafilaxia tras la administración de AINEs (aspirina en el 84%, pirazonas en el 56% y diclofenaco en el 48%). En todos los casos se realizó una prueba de provocación oral con nimesulida durante dos días, a las dosis de 5, 25 y 25, 100 mg, respectivamente. **Resultados:** La prueba de provocación se consideró negativa (y, por lo tanto, reflejo de buena tolerancia) en 24 casos (96%). Una paciente presentó urticaria generalizada a las 6 horas de la administración de 125 mg de nimesulida. **Conclusiones:** La mayoría de los pacientes con intolerancia a los AINEs toleran la administración de nimesulida, un inhibidor selectivo de la COX 2.

PALABRAS CLAVE: AINEs / Intolerancia / Nimesulida.

Nimesulide as an alternative treatment in patients with intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory agents

Background: Nimesulide is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) of the sulfonanilide class whose major mechanism of action is selective inhibition of cyclooxygenase activity (inducible form, COX-2). The objective of this study was to assess the tolerance to nimesulide in patients with history of adverse reactions to NSAIDs. **Methods:** A total of 25 patients (17 women and 8 men with a mean age of 46 years) were visited because of respiratory symptoms, skin rash, or anaphylactic reactions after the administration of NSAIDs (aspirin in 84% of cases, pyrazolones in 56%, and diclofenac in 48%). In all patients, a challenge test with oral nimesulide for 2 days at doses of 5 and 25 mg, and 25 and 100 mg, respectively, was performed. **Results:** The challenge test was considered negative (and therefore indicating good tolerance) in 24 cases (96%). A patient developed generalized urticaria 6 hours after the administration of 125 mg of nimesulide. **Conclusions:** Most patients with intolerance to NSAIDs tolerate the administration of nimesulide, a selective inhibitor of COX-2.

KEY WORDS: NSAIDs / Intolerance / Nimesulide.

El descubrimiento de que existen dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX), COX-1 y COX-2¹, que actúan sobre el ácido araquidónico para la formación de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano, no sólo implica una mejora en el coeficiente de efectividad-gastrolesividad, sino que puede tener importantes implicaciones en el uso de nuevos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes con intolerancia a éstos por presentar síntomas respiratorios y cutáneos.

La isoenzima COX-1 sería la “fisiológica” o constitutiva y la responsable de la síntesis de prostaglandinas (PG) en estómago, riñón y vasos. La isoenzima COX-2 sería inducida y su expresión ocurriría ante un proceso inflamatorio.

La mayoría de los AINEs inhiben ambos tipos de ciclooxigenasas; así, al inhibir la COX 1 se inhibe la prostaciclina gástrica y se favorece la hemorragia digestiva.

La nimesulida (NI) es un AINE recientemente

Tabla I. Motivo de consulta de los pacientes estudiados

Sintomatología	N.º de casos (%)
Urticaria	11 (44)
Urticaria y angioedema	8 (32)
Angioedema	2 (8)
Anafilaxia	2 (8)
Broncospasmo y rinitis	1 (4)
Urticaria y broncospasmo	1 (4)

comercializado en España perteneciente a una nueva familia, denominada sulfonanilida, sin relación con las ya existentes en el mercado. Es uno de los compuestos más selectivos sobre la COX 2.

Hay estudios que sugieren que la NI no presenta reacción cruzada con el ácido acetilsalicílico y otros AINEs en pacientes con intolerancia a éstos²⁻⁴.

El objetivo de este trabajo es valorar la tolerancia de la NI en pacientes que refieren reacciones adversas tras la administración de AINEs.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han seleccionado 25 pacientes, 17 mujeres (68%) y 8 varones (32%) con una edad media de 46,8±12,7 (rango de edad de 22-77) años que acudieron a la consulta por presentar síntomas respiratorios, cutáneos o anafilaxia (Tabla I) tras la administración de al menos dos AINEs (Tabla II) de forma documentada y altamente sugestiva en los últimos dos años, sin presentar ninguno de ellos antecedentes previos de asma.

En 6 casos se refería el antecedente personal de atopía (24%) y en 2, antecedentes familiares de atopía (8%).

Se ha realizado en todos los casos una prueba de provocación oral con NI durante dos días.

El intervalo entre las dos pruebas fue de una semana y la administración de las diferentes dosis se realizó con un intervalo de 1 hora. Se utilizaron cápsulas que contenían NI a las dosis de 5, 25 y 100 mg. En ambos días se realizó control con la administración de placebo. El primer día se administraron 5 y 25 mg, y el segundo día 25 y 100 mg, con unas dosis acumuladas de 30 y 125 mg, respectivamente.

Se monitorizó de forma previa a cada dosifica-

Tabla II. Fármacos implicados en la clínica de los pacientes estudiados

Fármaco	N.º de casos (%)	Frecuencia (%)
Ácido acetilsalicílico	21 (84)	33
Pirazonas	14 (56)	25
Diclofenaco	12 (48)	19
Aceclofenaco	4 (16)	6
Naproxeno	2 (8)	3
Piroxicam	2 (8)	3
Clonix. lisina	2 (8)	3
Ac. Niflúmico	1 (4)	1
Ketorolaco	1 (4)	1

ción la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el funcionalismo respiratorio mediante la medición del flujo respiratorio máximo (FEM).

Se tuvo bajo control a cada paciente durante las tres horas siguientes a la última dosis administrada y se verificó la aparición de alguna reacción adversa en la semana siguiente a la realización de la prueba.

RESULTADOS

Hubo una buena tolerancia en 24 casos (96%). Un paciente, a las 6 horas tras finalizar el segundo día de provocación (125 mg de NI), presentó una erupción cutánea papular-eritematosa y pruriginosa de forma generalizada que remitió a las 12 horas tras la administración oral de antihistamínicos; se trataba de una mujer de 41 años, que consultó por presentar episodios agudos de urticaria, angioedema y broncospasmo tras la administración de oral de ácido acetilsalicílico y metamizol.

DISCUSIÓN

Una de las teorías más comúnmente aceptada del mecanismo que desencadena la intolerancia a los AINEs, es la inhibición de la COX por parte de estos fármacos que produce un cambio en el balance de los metabolitos del ácido araquidónico, en el sentido de incrementar los productos derivados de la lipooxigenasa. Recientemente se han identificado dos tipos de COX, la COX 1 o fisiológica y la COX 2 o constitutiva; esta última es la que se

detecta en los procesos inflamatorios de los tejidos. La mayoría de los AINEs inhiben ambos tipos de COX, la inhibición de la COX 1 sería la que pondría en marcha el mecanismo de intolerancia^{1,5}.

La NI (4-nitro-2-fenocimetano-sulfonamida) es un AINE recientemente introducido en España que pertenece a la familia de las sulfonamidas. Tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, y en comparación con otros AINEs posee la mayor capacidad de inhibición y un alto grado de inhibición selectiva de la COX 2⁶.

Senna et al⁵ revisan los estudios que evalúan el tratamiento alternativo con nimesulida en pacientes con intolerancia a ácido acetilsalicílico y otros AINEs. En total se comentan 10 estudios realizados en población normal y en pacientes asmáticos, 4 realizados a doble ciego, 4 a simple ciego y dos abiertos. Todos ellos demuestran una tolerancia superior al 90% de los casos cifras similares a las encontradas por nosotros (96%). En otro estudio⁷, se realizó un seguimiento durante 1 a 3 años en pacientes con intolerancia a AINEs y con tolerancia a la NI demostrada mediante una prueba oral, y en el 94% de los casos se constató una buena tolerancia.

Se ha demostrado una buena tolerancia a la NI, en el 96% de los casos, en pacientes con intolerancia a AINEs. Creemos, no obstante, que sería necesaria la realización de estudios multicéntricos con

mayor número de casos para valorar el porcentaje de tolerancia a este AINE a lo largo del tiempo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fu Y, Masferrer JL, Seiber K, Raz A, Needleman P. The induction and supresion of prostaglandin h2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990; 265: 16737-40.
2. Andri L, Senna GE, Beteli C, Givanni S, Scaricabarozzi I, Mezzelani P, et al. Tolerability of nimesulide in aspirin - sensitive patients. *Ann Allergy* 1994; 72: 29-32.
3. Bianco S, Robuschi M, Petrigni G, Scuri M, Pieroni MG, Refini RM, et al. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs* 1993; 46 (Suppl 1): 115-20.
4. Ispano M, Fontana A, Scibilia J, Ortolani C. Oral challenge with alternative nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and paracetamol in patients intolerant to these agents. *Drugs* 1993; 46 (Suppl 1): 253-6.
5. Senna GE, Passalacqua G, Andri G, Dama AR, Albano M, Fregonese L, et al. Nimesulide in the treatment of patients of aspirin and other NSAIDs. *Drug Safety* 1996; 14: 94-103.
6. Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1995; 44: 1-10.
7. Quarantino D, Romano A, Papa G, Di Fonso M, Giuffreda F, Purallo F, et al. Long-term tolerability of nimesulide and acetaminophen in nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 70: 47-50.

A. Malet Casajuana
Av. Josep Tarradellas 151 pral 2º
08029 Barcelona