

Hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos: un desafío clínico

Hypersensitivity to non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs: A Clinical Challenge

Katherin Carmita Vallejo Andrade^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8045-1589>

Eglis Ceballos Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0003-4696-8079>

Juan Miguel Báez López¹ <https://orcid.org/0000-0003-1799-0736>

Iglermys Figueroa García¹ <https://orcid.org/0000-0001-9201-5960>

Andrés Fernando Vinuesa Veloz¹ <https://orcid.org/0000-0002-7657-2975>

¹Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: katherinvallejo80@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los antiinflamatorios no esteroideos son los fármacos más comúnmente utilizados para tratar el dolor y la inflamación.

Objetivo: Caracterizar a los pacientes con hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, transversal, en una muestra de 63 pacientes, de septiembre de 2023 a diciembre de 2024. Se realizaron pruebas cutáneas inmediatas con aeroalérgenos, dipirona y paracetamol. Se utilizaron números absolutos y porcentajes para las variables. Para la relación entre variables de interés, se utilizó la prueba Chi cuadrado de Pearson o el estadístico exacto de Fisher, en su defecto, con nivel de significación $\alpha = 0,05$. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos.

Resultados: Fueron superiores en número las mujeres (68,3 %), pacientes entre 19 y 39 años (57,1 %), con antecedentes personales (90,5 %) y familiares (54,0 %) de atopia y tiempo de evolución de hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos mayor de dos años (61,9 %). La rinitis alérgica fue la atopia encontrada más frecuente (61,9 %), predominaron el patrón cutáneo (87,3 %) y la respuesta inmediata (86,7 %) a los antiinflamatorios no esteroideos. Con el uso de dipirona la respuesta resultó mayormente selectiva (82,1 %) y para el resto de antiinflamatorios no esteroideos se presentaron mixtas. La mayoría de las pruebas cutánea fueron positivas, mayormente en pacientes con reacciones selectivas (50,0 %). El 87,5 % de las pruebas con dipirona y el 64,7 % con paracetamol resultaron positivas.

Conclusiones: En nuestro medio, los antiinflamatorios no esteroideos son medicamentos usados muy frecuentemente y las reacciones de hipersensibilidad a ellos son más frecuentes de lo esperado.

Palabras clave: aeroalérgenos; antiinflamatorio; atopia; hipersensibilidad; reacciones selectivas.

ABSTRACT

Introduction: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are the most commonly used drugs to treat pain and inflammation.

Objective: To characterize patients with nonsteroidal anti-inflammatory drugs hypersensitivity.

Methods: A descriptive, cross-sectional study was conducted in a sample of 63 patients from September 2023 to December 2024. Immediate skin prick tests were performed with aeroallergens, dipyrone, and paracetamol. Absolute numbers and percentages were used for the variables. Pearson's chi-square test or, alternatively, Fisher's exact test was used to determine the relationship between variables of interest, with a significance level of $\alpha=0.05$. The results were presented in tables and graphs.

Results: Women predominated (68.3%), patients between 19 and 39 years of age (57.1%), with a personal (90.5%) and family (54.0%) history of atopy and a history of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs greater than 2 years (61.9%). Allergic rhinitis was the most frequent atopy found (61.9%), the cutaneous pattern predominated (87.3%), and the immediate response (86.7%) to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. With the use of dipyrone, the response was mostly selective (82.1%), while for the remaining nonsteroidal anti-inflammatory drugs it was mixed. Most skin tests were positive, mostly in patients with selective reactions (50.0%). The 87.5% of tests with dipyrone and 64.7% with paracetamol were positive.

Conclusions: In our setting, nonsteroidal anti-inflammatory drugs are widely used medications, and hypersensitivity reactions to them are more common than expected.

Keywords: aeroallergens; anti-inflammatory drugs; atopy; hypersensitivity; selective reactions.

Recibido: 04/08/2025

Aceptado: 01/12/2026

Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos se definen como cualquier respuesta nociva y no intencionada a un fármaco. El subconjunto de las reacciones adversas a medicamentos se denomina reacciones de hipersensibilidad a medicamentos (RHM); al ser los grupos farmacológicos más frecuentes son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los antibióticos betalactámicos.⁽¹⁾

La alergia y las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos constituyen eventos que pueden suponer un riesgo para los pacientes, además de ser amenazas aún mayores para la salud pública mundial.⁽²⁾ Si en el transcurso de una

enfermedad para la que se administran fármacos aparece otra enfermedad, hay que pensar en reacciones adversas a medicamentos.⁽³⁾

Los AINE son fármacos con acción analgésica y antiinflamatoria más comúnmente utilizados para tratar el dolor y la inflamación.⁽⁴⁾ Ejercen su acción farmacológica al modificar el metabolismo del ácido araquidónico y se clasifican según su grupo químico y la función de capacidad de inhibición de la enzima ciclooxigenasa 1, (COX-1) y la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2).⁽⁵⁾

Se estima que las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) representan del 3 % al 6 % de todos los ingresos hospitalarios, y ocurren en el 10 % al 15 % de los pacientes hospitalizados, y es mayor en mujeres con un 11,4 % y en hombres con el 7,2 %. En adultos, la presencia de RAM se encuentra en un 10 %, mientras que en niños ocupa el 5,1 %. Las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos comprenden hasta el 15 % de todas las reacciones adversas a medicamentos.⁽¹⁾

En la población general es frecuente la hipersensibilidad a los AINE (0,5 %-5,7 %), y supera la alergia a los antibióticos, según algunos estudios. Sin embargo, en poblaciones de alto riesgo aumenta hasta un 20 % en asmáticos con pólipos nasales (PN)⁽³⁾ y hasta un 30 % en pacientes con urticaria espontánea crónica (UEC).⁽¹⁾ La hipersensibilidad a los AINE está relacionada con el 21 al 25 % de todas las reacciones adversas a medicamentos.⁽⁶⁾

En la población pediátrica, la prevalencia de los síntomas respiratorios inducidos por los antiinflamatorios no esteroideos es del 1,6 % en sujetos de 15 a 20 años.⁽⁷⁾ Según la Academia Europea de Alergia, Asma e Inmunología Clínica, las reacciones de hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos se pueden dividir en reacciones cruzadas relacionadas con la inhibición de la COX-1, asociadas con una reacción no alérgica o pueden ser reacciones selectivas asociadas con mecanismos inmunológicos.^(8,9)

Las reacciones cruzadas implican reacciones a varios AINE, los cuales no tienen relación química; sin embargo, una hipersensibilidad selectiva ocurre cuando existe reacción solamente a un fármaco del grupo de los AINE, al tener la misma composición química.^(10,11) En el primer grupo se encuentran tres fenotipos: la

enfermedad respiratoria exacerbada por AINE, enfermedad cutánea exacerbada por AINE y la inducida por AINE, al ser esta urticaria o angioedema; y la reacción aparece a partir de las 24 horas. Dentro del segundo grupo, hay dos fenotipos: urticaria/angioedema/anafilaxia, inducida por un solo AINE y reacciones retardadas inducidas por AINE individuales, las cuales ocurren dentro de la primera hora de ingesta del medicamento.⁽¹²⁾

Su fisiopatología es incierta; sin embargo, el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos es bloquear la vía de la cicloxigenasa, la cual se deriva del ácido araquidónico a través de la vía de la lipoxigenasa, y produce leucotrienos como: LTC₄, LTB₄, LTD₄ y LTE₄, los cuales inducen síntomas respiratorios como obstrucción nasal y broncoespasmo.⁽¹³⁾

El sistema inmune innato podría participar en la hipersensibilidad a AINE a través de citocinas como interleucina 33 y linfopoyetina estromal tímica (TSLP), que orquesta la inflamación eosinofílica, la activación de los mastocitos y la síntesis de inmunoglobulina E (IgE). La TSLP induce la generación de citocinas tipo Th2 por mastocitos y células linfoides innatas tipo 2, y puede activar eosinófilos y basófilos.⁽⁴⁾

La rinosinusitis crónica con la presencia de pólipos nasales y el asma bronquial en conjunto con reacciones de hipersensibilidad a los AINE, resultan un fenotipo conocido como enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA), el cual se asocia con mayor gravedad de la enfermedad.⁽¹⁴⁾

El diagnóstico de hipersensibilidad a los AINE es de gran importancia para el paciente y para el sistema de salud. El paciente debe conocer, no solo los antiinflamatorios no esteroideos que deben evitarse, sino también los que puede tolerar. A pesar del progreso significativo realizado en los últimos años en la comprensión de la etiopatogenia de la hipersensibilidad a AINE, no hay en la actualidad suficientes datos disponibles para abordar por completo todos los temas importantes para el diagnóstico y manejo de pacientes en la práctica clínica.⁽¹⁵⁾

En este caso, es necesario proponer recomendaciones prácticas para el diagnóstico y el tratamiento que ayude a los médicos a ofrecer un manejo integral y efectivo para un paciente con este trastorno complejo.

Caracterizar a los pacientes con hipersensibilidad a antiinflamatorio no esteroideos fue el objetivo de esta investigación.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, en pacientes con hipersensibilidad a antiinflamatorio no esteroideos, en consultas protocolizadas de alergia a medicamentos del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", de septiembre de 2023 a diciembre de 2024.

El universo fueron todos los pacientes con diagnóstico de hipersensibilidad a antiinflamatorio no esteroideos.

Los criterios de inclusión resultaron los pacientes que refirieron hipersensibilidad a AINE, de uno y otro sexo; los mayores de 18 años y los que aceptaron participar en la investigación.

En cuanto a los criterios de exclusión, consistieron en la insuficiencia de datos, en el tratamiento con algún esteroide sistémico o inmunosupresor, en las gestantes y púerperas y en los pacientes que no cooperaron.

La muestra quedó conformada por 63 pacientes, que acudieron de forma consecutiva y que cumplieron con los anteriores criterios de selección.

Técnicas y procedimientos

En un modelo de recolección de datos se registraron datos demográficos y clínicos como edad, sexo, color de piel, nivel de escolaridad, índice de masa corporal (IMC), antecedentes personales y familiares de atopia, antecedentes de enfermedades alérgicas; así como datos relacionados con la hipersensibilidad a los AINE como el

tiempo de evolución, los AINE o AINE involucrados y el patrón de respuesta a estos medicamentos.

Posteriormente, se realizó a cada paciente las pruebas cutáneas inmediatas con alérgenos inhalantes, como se detalla a continuación:

- Prueba cutánea inmediata por punción (*prick test*) con los alérgenos: *dermatophagoides pteronyssinus*, *dermatophagoides siboney* y *blomia tropicalis*, a una concentración de 1 000 UB; así como un control positivo con clorhidrato de histamina (6,14 mg de histamina base) y un control negativo con *buffer* (solución de Evans).
- A aquellos pacientes que refirieron haber presentado algún tipo de reacción con el uso de dipirona o paracetamol, se les realizó una prueba cutánea inmediata con estos medicamentos:
- Prueba cutánea inmediata por punción (*prick test*) con metamizol sódico (dipirona) para uso endovenoso, a concentración de 40 mg x ml con esta sustancia.
- Prueba cutánea inmediata por punción (*prick test*) con paracetamol para uso endovenoso, a concentración de 10 mg x ml con esta sustancia.
- No se realizaron las pruebas con estos medicamentos si el paciente refirió haber presentado una reacción sistémica grave (anafiláctica) con su uso.

Para la realización de estas pruebas cutáneas, se tuvieron en cuenta los siguientes requerimientos:

- Se suspendió la administración de antihistamínicos: no menos de 7 días antihistamínicos clásicos y de nueva generación, y no menos de 15 días para el ketotifeno.
- No se realizó la prueba si el paciente estaba tomando más de 10 mg de prednisona o su equivalente por día. Se esperó 30 días, como mínimo,

después de la última dosis de prednisona, o su equivalente, que excede los 10 mg diarios.

- No se realizaron las pruebas cutáneas si aún presentaba síntomas de hipersensibilidad a los AINE.
- Las pruebas fueron realizadas siempre por el mismo investigador.

Las pruebas cutáneas inmediatas por punción se realizaron en la cara anterior del antebrazo, siempre cinco centímetros por encima de la muñeca y tres centímetros por debajo de la fosa cubital.

Se limpió la piel con alcohol etílico al 70 %; se marcaron los puntos donde se depositaron las sustancias a testar, con una separación de 2 centímetros entre ellas. Se realizó la prueba por duplicado en cada brazo.

Se realizó, inicialmente, una prueba de control negativo (búfer) y después con los distintos alérgenos; se utilizaron lancetas distintas para cada alérgeno; y se introdujo un milímetro a través de la gota depositada en la piel.

Se hizo una prueba de control positivo (6,14 mg de histamina base) con el mismo procedimiento.

Una vez realizado este proceder, se observó el resultado 15 minutos después en el sitio de las punciones, y se verificó si se producía un habón o roncha igual o mayor de 3 mm (prueba positiva), al medírsele siempre su diámetro mayor.

En caso de requerirse una prueba intradérmica con dipirona y/o paracetamol (concentración de 40 mg x ml para metamizol sódico y de 10 mg x ml para el paracetamol), esta se realizó en la misma superficie de ambos brazos (por duplicado), previa desinfección de la piel con alcohol etílico al 70 %.

Se utilizó una jeringuilla estéril de 1 ml con aguja 30 G de 1½ pulgada, que permitió la inserción y depósito en las capas de la dermis de 0,01 a 0,05 ml de la solución a testar; se efectuó la lectura a los 15 minutos.

Se consideró positiva la prueba si el diámetro del eritema que se produjo estuvo entre 21-30 mm y/o del habón entre 5 y 10 mm.

En algunos pacientes, se realizó también la prueba de exposición controlada con dipirona (500 mg) o paracetamol (500 mg) por vía oral, según clínica del participante.

En este caso, se administró como primera toma 125 mg (1/4 de tableta) con observación de 30 minutos; segunda toma de 250 mg (1/2 tableta) con observación de 30 minutos más, hasta una dosis total de 500 mg con observación de 1 hora.

La información fue vertida en una base de datos automatizada y procesada, mediante el programa SPSS, versión 23.0.

Las variables categóricas fueron resumidas en frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). La edad y el índice de masa corporal se resumieron en media y desviación estándar.

Para explorar la relación entre variables de interés se utilizó la prueba Chi cuadrado de Pearson o el estadístico exacto de Fisher, en su defecto, con nivel de significación $\alpha = 0,05$. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el consejo científico del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Se siguieron los principios de la Declaración de Helsinki⁽¹⁶⁾ y se firmó con el consentimiento informado de todos los participantes.

Resultados

Predominaron el sexo femenino (23:13), el grupo etario entre 19 y 39 años (57,1 %) (tabla 1), en pacientes de color de piel mestizos (50,8 %), con nivel de escolaridad universitario (69,8 %), de estado nutricional normopeso (61,9 %), con antecedentes personales y familiares de atopia (90,5 / 54,0 %) y con tiempo de evolución de la hipersensibilidad a los AINE de más de 2 años (61,9 %).

Tabla 1 - Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes estudiados

Variables		Femenino (n = 43)		Masculino (n = 20)		Total (n = 63)	
		No.	%	No.	%	No.	%
Edad	19-39 años	23	53,5	13	65,0	36	57,1
	40-59 años	12	27,9	6	30,0	18	28,6
	60-70 años	8	18,6	1	5,0	9	14,3
Color de piel	Blanco	13	30,2	3	15,0	16	25,4
	Mestizo	20	46,5	12	60,0	32	50,8
	Negro	10	23,3	5	25,0	15	23,8
Nivel de escolaridad	Secundaria	1	2,3	2	10,0	3	4,8
	Preuniversitario	11	25,6	5	25,0	16	25,4
	Universitario	31	72,1	13	65,0	44	69,8
Estado nutricional	Normopeso	26	60,5	13	65,0	39	61,9
	Sobrepeso	13	30,2	7	35,0	20	31,7
	Obesidad	4	9,3	0	0,0	4	6,3
Antecedentes personales de atopia	Sí	40	93,0	17	85,0	57	90,5
	No	3	7,0	3	15,0	6	9,5
Antecedentes familiares de atopia	Sí	23	53,5	11	55,0	34	54,0
	No	20	46,5	9	45,0	29	46,0
Tiempo de evolución de la hipersensibilidad al AINE	Menos de 6 meses	4	9,3	6	30,6	10	15,9
	De 6 meses a 1 año	4	9,3	0	0,0	4	6,3
	Entre 1 y 2 años	5	11,6	5	25,0	10	15,9
	Más de 2 años	30	69,8	9	45,0	39	61,9

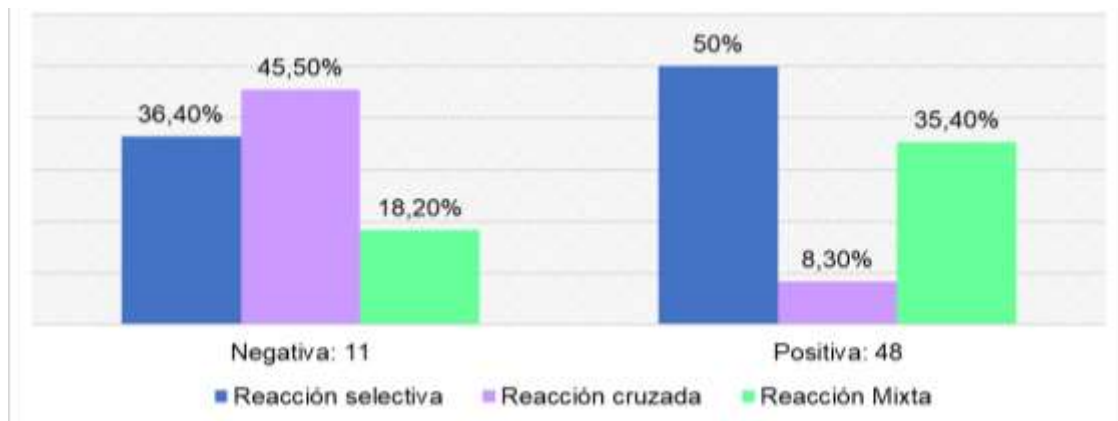
El patrón de respuesta fue principalmente el cutáneo (tabla 2); los tres patrones de respuesta se presentaron mayormente de forma inmediata. No se encontró asociación relevante entre los patrones de respuesta y el inicio de los síntomas.

Tabla 2. Patrón de respuesta según el inicio de los síntomas

Patrón de respuesta		Inicio de los síntomas				Total		p ^a
		Inmediato		Tardío				
		No.	%	No.	%	No.	%	
Patrón respiratorio	Sí	30	50,0	1	33,3	31	49,2	1,000
	No	30	50,0	2	66,7	32	50,8	
Patrón cutáneo	Sí	52	86,7	3	100,0	55	87,3	1,000
	No	8	13,3	0	0,0	8	12,7	
Anafilaxia	Sí	6	10,0	0	0,0	6	9,5	1,000
	No	54	90,0	3	100,0	57	90,5	

Leyenda: a: Estadístico exacto de Fisher.

De los 63 pacientes estudiados (fig. 1), la mayoría tuvo resultados positivos al *prick test* con aeroalérgenos (48 pacientes) y, dentro de estos, las reacciones selectivas a los AINE representaron el 50 % de la muestra con positividad. En el resto (11 pacientes), con resultados negativos al *prick test*, predominó las reacciones cruzadas (45,5 %). No se encontró asociación relevante entre las pruebas cutáneas con aeroalérgenos y el tipo de reacción de hipersensibilidad.



Nota: Se excluyeron cuatro pacientes del análisis por diferentes causas. Prueba Chi cuadrado, $p = 0,932$.

Fig. 1 - Distribución de pacientes, según la relación entre las pruebas cutáneas con los aeroalérgenos y el tipo de reacción de hipersensibilidad a los AINE.

Del total de la muestra, a 48 pacientes se les realizaron pruebas cutáneas inmediatas con la dipirona (fig. 2), de ellas, el 64,6 % fueron positivas. Los restantes 17 pacientes, con resultados negativos, se les efectuaron la prueba intradérmica, que resultó ser positiva en el 58,8 %. De los restantes 7 pacientes con resultados negativos, a 3 se les realizó la prueba de exposición controlada (PEC) con la dipirona. Al concluir solo hubo un paciente positivo. A 4 pacientes, por negativa de los ellos, no se les realizó la PEC. De forma general, del total de los pacientes a los que se les realizaron pruebas con dipirona, 42 (87,5 %) tuvo resultados positivos a las pruebas realizadas.

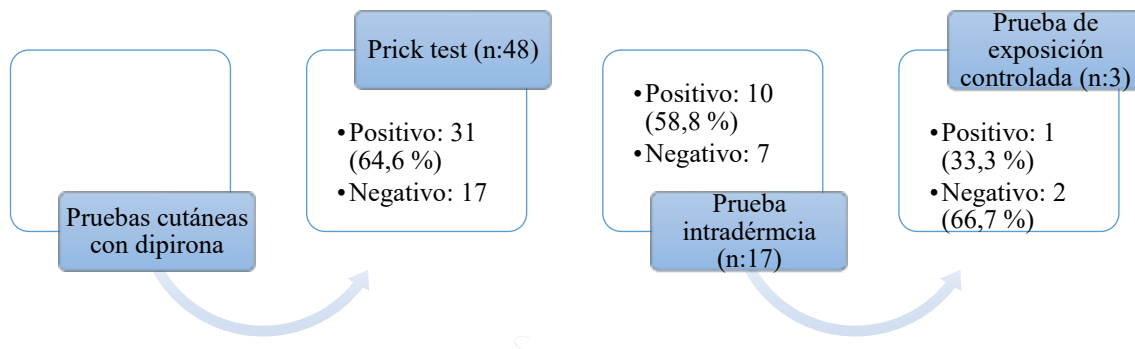


Fig. 2 - Pruebas cutáneas con la dipirona.

De toda la muestra, a 17 pacientes se les realizaron pruebas cutáneas inmediatas con el paracetamol (fig. 3); de ellas, el 64,7 % fue negativo; a estos pacientes se les efectuaron pruebas intradérmicas, y el 54,5 % resultó negativa, por lo que a estos últimos seis pacientes se les realizó la prueba de exposición controlada, y fue negativa para el 100 %. De forma general, del total de pacientes que se les hicieron las pruebas con el paracetamol, seis tuvieron resultados negativos y 11 (64,7 %) fueron positivos.

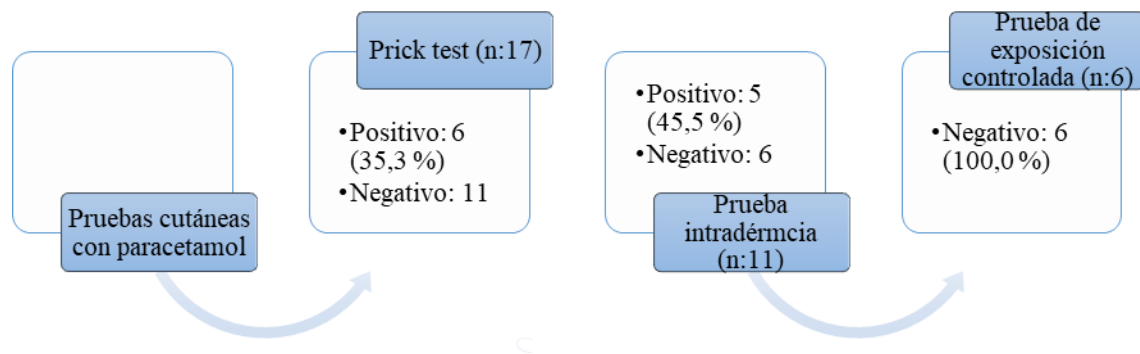


Fig. 3 - Pruebas cutáneas con el paracetamol.

Discusión

El consumo de los AINE en el mundo occidental es extenso y generalizado, y representa un mercado de millones de personas que consumen los AINE sin necesidad de prescripción médica, utilizados masivamente por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas; así como por sus efectos beneficiosos en la protección cardiovascular y de eventos trombóticos.⁽¹⁷⁾

Miralles y otros⁽¹⁸⁾ concluyeron que la reacción de hipersensibilidad a los AINE, se presentó con mayor frecuencia en adultos jóvenes en un 62,7 %, y predominó el sexo femenino en un 61,4 %.

Igualmente, un estudio realizado en Málaga concluyó que la edad de los pacientes estuvo comprendida entre los 13 y los 81 años, con una media de $43,44 \pm 15,37$. De ellos, 342 eran mujeres (66,8 %) y 170 hombres (33,2 %).⁽¹⁹⁾

Mullol y otros⁽²⁰⁾ mencionan que la edad media en el grupo sin hipersensibilidad a los AINE fue de 51 ± 15 años y no difirió con significación estadística del grupo de los pacientes hipersensibles a los AINE, que fue de 50 ± 14 años.

En un estudio cubano *Caracterización de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por el uso de la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos*, las $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes tenían antecedentes de atopia, lo que representó el 66,7 % de su muestra.⁽²¹⁾

También *Miralles* y otros⁽¹⁸⁾ encontraron que dos de cada tres de sus pacientes informaron antecedentes de alergia.

Estos autores además informaron que el 57,3 % de las reacciones fueron de tipo inmediato. Los síntomas cutáneos fueron las más frecuentes (85,9 %) y el más notable fue la urticaria (70,1 %).

Un estudio sobre "Prevalencia de alergia a los antiinflamatorios no esteroideos en la población canaria" concluyó que, de las reacciones adversas referidas de al menos un tipo de AINE, el 57,3 % de estas reacciones había sido de tipo inmediato. Se observó que los síntomas cutáneos fueron los más predominantes y dentro de éstos, el más frecuente fue la urticaria inducida por los AINE.⁽²²⁾

Además, otro estudio demostró que, la mayoría de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad inmediata desarrollaron anafilaxia (60,60 %), en que la reacción ocurrió dentro de los 30 minutos en un 73,72 % y para la reacción de hipersensibilidad retardada el exantema maculopapular resultó la entidad más frecuente (60 %).⁽²³⁾

Según *Parra-Astorgano*,⁽²⁴⁾ en una presentación de caso clínico, las manifestaciones más frecuentes en cuanto al ibuprofeno fueron erupciones cutáneas ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) seguidas por urticaria, prurito, púrpura, angioedema, rinitis y espasmo bronquial ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), y como manifestación rara se presentó la anafilaxia ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$).

En esta investigación, se observó que, en relación con la dipirona, el tipo de respuesta fue fundamentalmente selectiva (82,1 %), mientras que el ibuprofeno resultó el mayormente involucrado en reacciones cruzadas; en el resto de los AINE predominaron las reacciones mixtas.

García⁽²²⁾ evidenció que en las reacciones de urticaria/angioedema/anafilaxia inducida por un único AINE, el metamizol fue el fármaco más frecuentemente implicado, seguido por el ibuprofeno, al ser la anafilaxia, la entidad clínica más frecuente (33,3 %), la urticaria (29,3 %), el angioedema (22,2 %) y la urticaria/angioedema (12,8 %).

En un estudio realizado en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", los principales AINE implicados en las reacciones de hipersensibilidad fueron la dipirona (90,9 %) y la aspirina (84,8 %). Con menor frecuencia el ibuprofeno (39,4 %) y el naproxeno (33,3 %), respectivamente. El diclofenaco estuvo presente en 9 de los pacientes (27,3 %).⁽²¹⁾

Un estudio turco arrojó que los tres AINE más comunes que causaron reacciones de hipersensibilidad fueron la aspirina 35,6 % (n = 344), el paracetamol 33,4 % (n = 323) y el metamizol 32,1 % (n = 310), seguidos por el naproxeno 25 % (n = 241) y el diclofenaco 23,3 % (n = 225), respectivamente.⁽²⁵⁾

En un estudio realizado por *Pérez-Alzate*,⁽²⁶⁾ se observó que existe una relación entre la atopia y la hipersensibilidad a los AINE, al describir una alta prevalencia de las enfermedades atópicas en los pacientes con hipersensibilidad a los AINE demostrada y con una respuesta cutánea, donde los pacientes con manifestaciones cutáneas mostraron un alto porcentaje de rinitis, rinoconjuntivitis y asma, con pruebas cutáneas positivas a neumoaérgenos, en comparación con controles sanos.

Sin embargo, en un estudio nacional en el que participaron 966 pacientes de nueve hospitales de cuatro centros urbanos de Turquía, solo el 34,6 % (n = 264) se identificaron como pacientes atópicos, el 69,2 % fueron de sexo femenino menos de $\pm$ 40,9 años de edad. En la prueba cutánea realizada, la sensibilidad más prevalente resultó los ácaros del polvo doméstico (n = 145, 54,9 %).⁽²⁵⁾

Igualmente, *Pérez-Alzate*⁽²⁶⁾ concluyó que sólo en un tercio del total de aquellos pacientes en los que se pudo evaluar la atopia, la prueba cutánea inmediata a inhalantes se presentó positiva (n = 9; 33,33 %), principalmente, a ácaros del polvo doméstico.

En pacientes con hipersensibilidad a los AINE, donde se sospecha que existe un mecanismo alérgico involucrado (IgE mediado), las pruebas cutáneas inmediatas tienen una importancia capital para confirmar el diagnóstico. *Quispe* y otros⁽²⁷⁾ reportan el caso de una gestante en trabajo de parto que presenta anafilaxia, luego de la administración de dipirona y analgesia epidural en el parto. La paciente no

tenía antecedentes de hipersensibilidad a la dipirona u otros fármacos, y para identificar el agente causal se realizaron *prick test* y una prueba intradérmica con todos los fármacos sospechosos, dando ambas pruebas positivas a la dipirona.

La prueba de exposición controlada, hoy en día, se considera el estándar de oro para el diagnóstico de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos. *Castellano y Reyna*⁽²⁸⁾ presentaron un caso clínico de una paciente femenina, con lesiones cutáneas eritemato-edematosas, bien delimitadas, pruriginosas, a las pocas horas de tomar dipirona y realizaron la prueba de provocación oral abierta (exposición controlada) con 300 mg del medicamento (metamizol sódico), la cual reprodujo las lesiones cutáneas en el mismo lugar con características similares a las que presentó en el brote previo; y fue esta prueba positiva la que confirmó el diagnóstico del eritema fijo medicamentoso.

Kowalski y otros⁽⁹⁾ refirieron que los sujetos con reacciones cruzadas a los AINE reaccionan con todos los inhibidores de la COX-1, independientemente de su potencia para inhibir esta enzima, al ser la aspirina el más potente de todos y, por lo tanto, considerado por las diferentes guías como el AINE a utilizar por excelencia en los diferentes protocolos diagnósticos. Es por esto que, hoy en día, se debe realizar una prueba de exposición controlada con aspirina para diferenciar si se trata de una reacción selectiva o si corresponde a una reactividad cruzada.

Torrecillas y otros⁽²⁹⁾ en su estudio, incluyeron 82 pacientes (24 hombres y 54 mujeres) diagnosticados con hipersensibilidad a los AINE, donde se les realizó una prueba de exposición controlada a simple ciego con paracetamol (125 mg + 375 mg con un intervalo de una hora) hasta una dosis total de 500 mg. De los 82 pacientes, 77 (92,7 %) tuvieron buena tolerancia. Seis de ellos (7,3 %) presentaron, de forma inmediata, síntomas al alcanzarse la dosis total de 500 mg: prurito y eritema conjuntival, urticaria generalizada, tos y prurito faríngeo, y en tres pacientes se presentó prurito generalizado sin lesiones cutáneas, que cedieron con tratamiento habitual. Por lo que se considera que el uso del paracetamol fue seguro en pacientes con alergia a los AINE, al realizar, previamente, una prueba de exposición controlada con el paracetamol.

Daghfous y otros⁽³⁰⁾ realizaron un estudio retrospectivo de 119 casos de alergia al paracetamol, notificados al Centro Nacional de Farmacovigilancia de Túnez, donde la alergia al paracetamol afectó al 55 % de mujeres frente al 45 % de los hombres. Las lesiones más frecuentes fueron urticaria (34,4 %), erupción maculopapular (30,2 %) y eritema pigmentado fijo (12,6 %). Se observaron lesiones graves en 22 casos (18,5 %), estos incluyeron eritema multiforme, reacciones anafilácticas y lesiones liquidificadas. El tiempo entre el inicio del tratamiento con el paracetamol y la aparición de las lesiones varió desde unos pocos minutos hasta 2 horas, y no superó las 72 horas en el 70 % de los casos.

Como conclusión, las mujeres jóvenes, con antecedentes personales de rinitis alérgica y familiares de atopia, fueron las más afectadas por hipersensibilidad a los AINE. La mayoría de las reacciones al medicamento es inmediata y expresa un patrón cutáneo. La dipirona es el AINE mayormente involucrado, sobre todo, en reacciones de hipersensibilidad selectiva.

Las pruebas cutáneas inmediatas con aeroalérgenos son positivas en gran parte de los pacientes, fundamentalmente en aquellos con hipersensibilidad selectiva a los AINE. Las pruebas cutáneas con dipirona y paracetamol resultaron positivas en casi todos los pacientes que refirieron reaccionar a estos medicamentos.

En nuestro medio, los AINE son medicamentos usados muy frecuentemente y las reacciones de hipersensibilidad a ellos constituyen más frecuentes de lo esperado.

Referencias bibliográficas

1. Mendoza D. Características clínicas de los pacientes pediátricos con sospecha de hipersensibilidad a medicamentos a los que se realizó prueba de provocación oral en el servicio de Alergia del Instituto Nacional de Pediatría [Tesis]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2023 [acceso 04/06/2025]:46. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000842424/3/0842424.pdf>

2. Alves M, Alves A, Forte G, Júnior M, Barbosa T, Souto B. Importância do diagnóstico efetivo da alergia a anti-inflamatórios não esteroides para saúde pública brasileira. An. Da sem. Univ. E encontro iniciação científica. 2023 [acceso 04/06/2025];1(1):2316-8226. Disponible en: <https://publicacoes.unifimes.edu.br/index.php/anais-semana-universitaria/article/view/3524>
3. Carrieri V, De Barayazarra S. Hipersensibilidad a medicamentos: epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico en un hospital público de Córdoba. Alerg. E Inmunol. Clínica. 2023 [acceso 07/06/2025];54(4):112-25. Disponible en: https://adm.meducatium.com.ar/contenido/articulos/33801120125_2621/pdf/33801120125.pdf
4. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, Bartra J, Torres M, et al. Progress in Understanding Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Europ J Allerg Clin Immunol. 2020;75(3):561-75. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14032>
5. Ceballos E, Báez M, Figueroa I, Estruch I, Ginard A. Enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos: conocimientos y tendencias actuales. Rev Acta Med. 2020 [acceso 08/06/2025];21(3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=103843>
6. Klar H, Sotošek N, Šelb J, Košnik M. Selective Hypersensitivity to a Single Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug. Act Dermatoven Alp Pann Adria. 2019;28(3):97-101. DOI: <https://doi.org/10.15570/actaapa.2019.25>
7. Caffarelli C, Franceschini F, Caimmi D, Mori F, Diaferio L, Di Mauro D, et al. SIAIP Position Paper: Provocation Challenge to Antibiotics and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Children. Ital J Pediatr. 2018;44:147. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0589-3>
8. Bakhriansyah M, Meyboom R, Souverein P, de Boer A, Klungel O. Cyclo-oxygenase Selectivity and Chemical Groups of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Frequency of Reporting Hypersensitivity Reactions: A Case/Noncase

Study in VigiBase. *Fundl & Clin Pharmacol.* 2019; 33(5):589-600. DOI: <https://doi.org/10.1111/fcp.12463>

9. Kowalski M, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, *et al.* Classification and Practical Approach to the Diagnosis and Management of Hypersensitivity to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Allergy.* 2013 [acceso 18/06/2025];68:1219-32. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.12260>

10. García-Martín E, García-Menaya J, Esguevillas G, Cornejo-García J, Doña I, Jurado-Escobar R, *et al.* Deep sequencing of prostaglandin-endoperoxide synthase (PTGE) genes reveals genetic susceptibility for cross-reactive hypersensitivity to NSAID. *Br J Pharmacol.* 2021;178:1218-33. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.15366>

11. Macías Y, García-Menaya J, Martí M, Cordobés C, Jurado-Escobar R, Cornejo-García J, *et al.* Lack of Major Involvement of Common CYP2C Gene Polymorphisms in the Risk of Developing Cross-Hypersensitivity to NSAIDs. *Front Pharmacol.* 2021;12:648262. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.648262>

12. Pérez-Sánchez N, Doña I, Bogas G, Salas M, Testera A, Cornejo-García J, *et al.* Evaluation of Subjects Experiencing Allergic Reactions to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Clinical Characteristics and Drugs Involved. *Front Pharmacol.* 2020;11:503. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00503>

13. Mayorga C, Ariza A, Muñoz-Cano R, Sabato V, Doña I, Torres, M. Biomarkers of Immediate Drug Hypersensitivity. *Allergy.* 2023. [acceso 15/07/2025];79:601-12. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.15933>

14. Andiappan A, Asad M, Chua C, Sehanobish E, Ren Z, Chan X, *et al.* Neutrophilic Inflammation and Epithelial Barrier Disruption in Nasal Polyps Characterize NSAID-exacerbated respiratory disease. *Allergy.* 2022 [acceso 16/07/2025];77(4):1297. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8960346/>

15. Izquierdo-Domínguez A, Bobolea I, Doña I, Campo P, Segura C, Ortega N, *et al.* Statement of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology on Provocation Tests with Aspirin/Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J Invest*

- Allergol Clin Immunol. 2020 [acceso 17/07/2025];30(1):1-13. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/31530511>
16. Médica Mundial A. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. An Sist Sanit Navar. 2009. DOI: <https://doi.org/10.23938/ASSN.0522>
17. Contreras J, Álvarez K, Mesa L, Salinas F. Mejoría del dolor, la función y la calidad de vida en dolor lumbar subagudo: ensayo clínico controlado con ejercicio vs. AINE. Rev. Colomb. Med. Física y Rehabil. 2023 [acceso 17/07/2025];33(1):12-24. DOI: <https://doi.org/10.28957/rcmfr.384>
18. Miralles J, Pérez D, Duarte A. Reacciones de hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos. Universidad de Murcia; 2010 [acceso 17/07/2025]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/10201/14430>
19. Pérez-Sánchez N. Caracterización fenotípica de pacientes con reacciones de hipersensibilidad selectiva a anti-inflamatorios no esteroideos. [Tesis]. Málaga; 2020. [acceso 18/07/2025]. Disponible en: <https://www.educacion.gob.es/teseo/imprimirFicheroTesis.do?idFichero=RZIQhhMaNVs%3D>
20. Mullol J, Boyce J, Dahlén S, Dahlén B, Picado C, Bobolea I. Eicosanoid Dysregulation and Type 2 Inflammation in AERD. J Allergy Clin Immunol. 2021;148(5):1157-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.015>
21. Ginard A, Ceballos E, Báez J, Figueroa I, Estruch I. Caracterización de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por el uso de la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos. Rev Act Med. 2019 [acceso 18/07/2025];20(1). Disponible en: <https://www.revactamedica.sld.cu/index.php/act/issue/view/1>
22. García S. Prevalencia de alergia a los antiinflamatorios no esteroideos en la población canaria. [Tesis]. Tenerife: Universidad de la laguna; 2022 [acceso 18/07/2025]. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/handle/915/28865>
23. Bąk B, Witusik A, Kamecki K, Pietras T. Is Asthma with Hypersensitivity to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs is a Risk Factor for Depression? Pol Merkuri Lek

- Organ Pol Tow Lek. 2022 [acceso 19/07/2025];50(296):99-101. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35436271/>
24. Parra-Astorgano L. Servicio Profesional de Indicación Farmacéutica en un caso de eritema palmoplantar tras la administración de amoxicilina e ibuprofeno. Farm Comunitarios. 2024 [acceso 19/07/2025];16(4):83. DOI: [https://doi.org/10.33620/FC.2173-9218.\(2024\).22](https://doi.org/10.33620/FC.2173-9218.(2024).22)
25. Çerçi P, Kendirlihan R, Büyüköztürk S, Gelincik A, Ünal D, Demir S, et al. Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Adults: Beyond Current Classification. 2023 [acceso 19/07/2025];51(5):84-92. DOI: <https://doi.org/10.15586/aei.v51i5.946>
26. Pérez-Alzate D. Reacciones alérgicas inmediatas y selectivas a AINE: nuevos fenotipos. [Tesis]. Madrid; 2023. [acceso 20/07/2025]. Disponible en: <https://docta.ucm.es/entities/publication/7ff32129-4f41-434e-8e1d-3cb2ebe3fb39>
27. Quispe E, Quispe J, Lozano M, Castillo J, Figueroa J, Castillo M. Anafilaxia por dipirona en gestante con analgesia epidural de parto. Rev chil anest. 2023 [acceso 20/07/2025];52(6):629-33. DOI: <https://doi.org/10.25237/revchilanestv52n6-13>
28. Castellano I, Reyna G. Eritema fijo medicamentoso por dipirona. A propósito de un caso. In: CIBAMANZ-2023; 2023 [acceso 28/07/2025]. Disponible en: <https://cibamanz.sld.cu/index.php/cibamanz/2023/paper/viewPaper/774>
29. Torrecillas M, Muñoz C, Palomeque M, De la fuente J, Pamies R, Ameal A, et al. Uso de paracetamol en idiosincrasia a AINE. Symposium Internacional sobre reacciones adversas fármacos con base inmunológica. Rev. Española Alergol. Immunol. Clin. 1997 [acceso 29/07/2025];12(2):1-3. Disponible en: https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/128370/2/intolerancia_selectiva_diclofenca_s%c3%b3dico.pdf
30. Daghfous R, El Aidli S, Jday A, Kastalli S, Klouz A, Srairi S, et al. Réactions de Type Allergique au Paracétamol. Therapies. 2005;60(5):523-6. DOI: <https://doi.org/10.2515/therapie:2005073>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Katherin Carmita Vallejo Andrade.

Curación de datos: Juan Miguel Báez López.

Análisis formal: Andrés Fernando Vinueza Veloz.

Investigación: Eglis Ceballos Rodríguez.

Metodología: Andrés Fernando Vinueza Veloz.

Administración del proyecto: Katherin Carmita Vallejo Andrade.

Supervisión: Eglis Ceballos Rodríguez.

Validación: Iglermys Figueroa García.

Visualización: Juan Miguel Báez López.

Redacción-borrador original: Iglermys Figueroa García.

Redacción-revisión y edición: Katherin Carmita Vallejo Andrade.