

## > EL RINCÓN DE LA ALERGIA

### Antiinflamatorios no esteroideos y asma, una relación posible

Elena Escudero Arias

Sección de Alergología. Complejo Hospitalario de Pontevedra

#### INTRODUCCIÓN

Los salicilatos han sido usados para tratar enfermedades desde hace más de 2000 años. Hipócrates y otros clásicos ya recomendaban las hojas de sauce (*Salix alba*) para calmar el dolor.

Fue un farmacéutico francés, Henry Leroux, en el s.XIX quien aisló el principio activo, un glucósido al que denominó salicilina y que también está presente en otros vegetales como la *Spiraea ulmaria* (de ahí el nombre de Aspirina<sup>®</sup>: “A” de acetyl, “spir” de Spiraea e “ina” sufijo genérico frecuente en los fármacos).

Tan sólo 4 años después de su comercialización en 1899 (Bayer), se describía el primer caso de reacción adversa. Un paciente presentaba a los 15 minutos de su administración angioedema facial, taquicardia e hipotensión<sup>1</sup>.

A principios del s.XX se describen las primeras reacciones de tipo respiratorio<sup>2</sup> y se intuye su relación con los pólipos nasales (Widal)<sup>3</sup>, pero no es hasta 1968 cuando se define la tríada de la aspirina: asma bronquial persistente (moderado o grave), poliposis naso-sinusal y reacciones tipo respiratorio (nasal y/o bronquial) tras la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)<sup>4</sup>.

#### PATOGÉNESIS

El ácido acetil salicílico (AAS) y resto de AINEs convencionales inhiben la ciclooxigenasa (COX) que cataliza la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas<sup>5</sup> (Figura 1).

Existen AINEs que no afectan a la actividad de la COX como colchicina y cloroquina.

Todos los AINEs que inhiben la COX pueden presentar reactividad cruzada entre sí. El grado de inhibición de la COX in vitro, refleja la potencia antiinflamatoria in vivo del fármaco<sup>6</sup> y se relaciona con una mayor posibilidad de reacción cruzada con otros AINEs<sup>7</sup>.

Existen 2 isoformas: COX-1 presente en todas las células, con funciones fisiológicas y de homeostasis, y la COX-2 inducible por estímulos pro-inflamatorios (citocinas, endotoxinas...) en células endoteliales, macrófagos, fibroblastos sinoviales, células del músculo liso, de la granulosa ovárica y neuronas.

#### CLASIFICACIÓN QUÍMICA AINE

En función a la estructura química básica sobre la que se desarrolla cada fármaco, se clasifican en 7 categorías (Tabla 1).

Correspondencia: Elena Escudero Arias  
Sección de Alergología. Hospital Provincial de Pontevedra  
C/ Doctor Loureiro Crespo 2  
36001 Pontevedra

Correo electrónico: eescuderoarias@yahoo.es

De otras clasificaciones posibles para los AINE, hasta 1998 quizás la más utilizada haya sido la que se basa en su estructura molecular. Los AINEs son ácidos orgánicos débiles con un pKa menor a 5 y permanecen disociados a un pH 2 unidades por encima de su pKa.

### CLASIFICACIÓN AINE SEGÚN CAPACIDAD INHIBICIÓN COX

Actualmente la clasificación que se prefiere es en función de su capacidad y selectividad inhibitoria sobre la COX (Tabla 2).

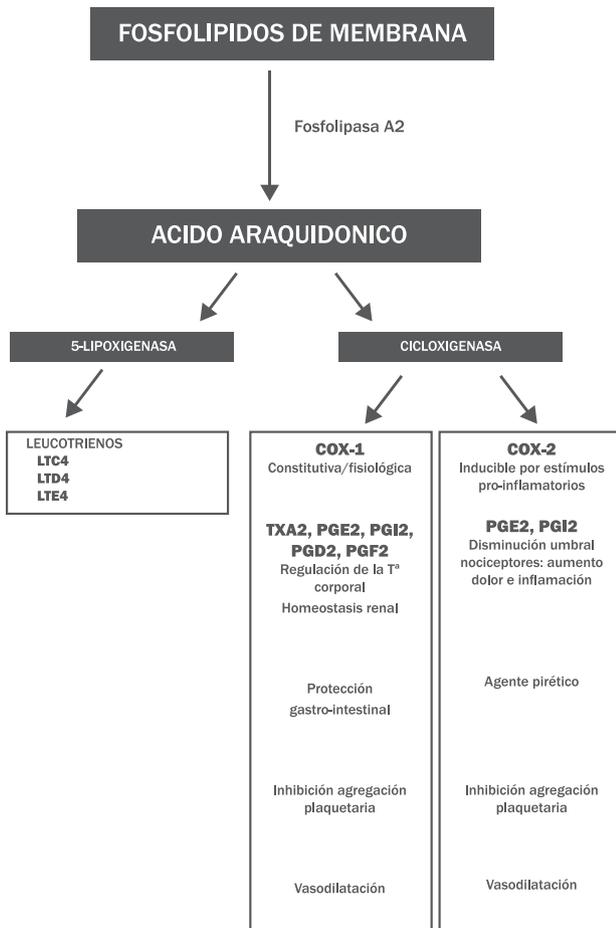
Tabla 1: Tipos de AINES en función a la estructura química básica sobre la que se desarrolla cada fármaco.

AC. CARBOXÍLICOS	Acetilados: Acido acetil salicílico.
AC. ACÉTICOS	No acetilados: Diflunisal, salsalato.
AC. PROPIÓNICOS	Diclofenaco, indometacina, ketorolaco
AC. ANTRANÍLICOS	Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno
OXICAMES	Flufenámico, mefenámico.
PIRAZOLONAS	Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
NO ACÍDICOS	Metamizol, fenilbutazona, propifenazona
NO ACÍDICOS	Nabumetona

Tabla 2: La clasificación en función de su capacidad y selectividad inhibitoria sobre la ciclooxigenasa.

Inhibidores potentes COX1+COX2	Aspirina, piroxicam, diclofenaco, indometacina, ketorolaco, naproxeno, ibuprofeno
Inhibidores débiles COX1+COX2	Paracetamol
Inhibidores parcialmente selectivos COX2 (inhiben COX1 dependiendo de la dosis)	Meloxicam
Altamente selectivos COX2	Celecoxib, etoricoxib

Figura 1. Síntesis de PG. COX-1 constitutiva, encargada de funciones homeostáticas y COX-2 inducida, presente en situaciones patológicas y de inflamación. En pacientes con asma e idiosincrasia a AINEs la inhibición de la COX por un AINE induce la liberación masiva de leucotrienos.



### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Existen tres tipos de manifestaciones de la intolerancia a AINES: Cutánea, respiratoria y sistémica. El diagnóstico sólo puede establecerse tras haber padecido el paciente una reacción adversa.

**1) Respiratoria:** Paciente adulto (excepcional el debut en la infancia) con episodios recurrentes de rinosinusitis (rinitis persistente con/sin pólipos nasales, que suele complicarse con brotes de sinusitis bacteriana) y asma (intensidad progresiva llegando a requerir corticoides sistémicos para su control).

El cuadro clínico de la reacción de tipo respiratorio a los AINEs se caracteriza inicialmente por rubor facial, congestión naso-ocular e hiorrea, asociando posteriormente (30 min-4 horas) una crisis asmática.

La prevalencia de intolerancia a AINEs en los pacientes asmáticos muestra cifras muy variables según los distintos estudios siendo 10-12% la más coincidente.<sup>8, 9</sup>

Lo que sí es claro es que se trata de una patología infradiagnosticada (un 15% de los asmáticos con intolerancia a AINEs desconoce su hipersensibilidad<sup>10</sup>) por no recurrir sistemáticamente a la prueba de exposición con AAS, al menos en los asmáticos con poliposis nasal.

**2) Cutánea:** Combinación variable de urticaria, angioedema o exantema maculo-papuloso entre 1 y 6 h después de la administración de un AINE.

**3) Respiratoria-cutánea:** Menos frecuentes.

**4) Sistémica:** Combinación variable de síntomas cutáneos a los que se añaden con frecuencia signos sugestivos de edema laríngeo (estridor, disfonía) e hipotensión. Más frecuentes con el grupo de las pirazolonas y derivados acéticos.

**CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES IDIOSINCRÁSICAS INDUCIDAS POR AINEs:**

Los criterios de clasificación elementales para definir las reacciones idiosincrásicas a los AINE son: el tipo de síndrome asociado a la reacción clínica, el patrón de reactividad cruzada entre los diferentes AINE y, por último, la enfermedad concomitante asociada<sup>11</sup> (Tabla 3).

**ASMA ASOCIADA CON INTOLERANCIA A AINES**

En el asma asociada con intolerancia a AINEs, la inhibición de la COX conlleva, automáticamente, un aumento en la síntesis y liberación de leucotrienos cisteinílicos (cysLT).

Estos pacientes tienen aumentada basalmente la excreción urinaria de LTE4 hasta 2-10 veces en comparación con asmáticos no intolerantes, que se incrementa aún más tras la exposición oral al AAS<sup>12</sup>.

Los eicosanoides también se detectan en cantidades significativas en la mucosa nasosinusal tras provocación nasal con AAS y mucosa bronquial tras exposición inhalada al acetilsalicilato de lisina.

Tabla 3: Formas clínicas.

TIPO	FORMA CLÍNICA	ENFERMEDAD CONCOMITANTE	REACTIVIDAD ENTRE AINEs
1	Asma Bronquial +- reacción naso-ocular	Rinitis y asma bronquial +- poliposis naso-sinusal	Múltiple
2	Reacción naso-ocular	Rinitis	Múltiple
3	Urticaria y/o angioedema		
3a	Forma selectiva		Selectivo
3b	Forma múltiple		Múltiple
3c	Forma infanto-juvenil: Edema periorbitario aislado	Enfermedad atópica	Múltiple
3d	Forma crónica	Urticaria crónica	Múltiple
4	Exantema no urticarial		Múltiple
5	Reacción cutáneo-respiratoria	Enfermedad atópica	Múltiple
6	Reacción anafilactoide		
6a	Forma selectiva		Selectivo
6b	Forma múltiple		Múltiple

Otro elemento clave es la PGE2 que inhibe la proteína activadora de la 5-lipooxigenasa (FLAP). La inhibición de la COX-1 conlleva una disminución de la síntesis de PGE2, que a su vez provoca una mayor actividad de la 5-lipooxigenasa con liberación de gran cantidad de cysLT.

A su vez aumentan los receptores de cysLT (cysLT-R) sobre el músculo liso bronquial, células endoteliales vasculares, eosinófilos y células epiteliales nasosinuales y bronquiales.

Cabe pensar que la intensidad del broncoespasmo causado por los cys-LT y que aparece durante las reacciones de intolerancia a los AINEs fuera consecuencia de la combinación de una síntesis excesiva de estos eicosanoides y una respuesta exagerada de sus receptores<sup>13</sup>.

El incremento de la histamina y triptasa séricas durante las reacciones broncoespásticas inducidas por el AAS demuestra que los mastocitos son directamente activados a través de mecanismos desconocidos, seguramente no inmunológicos.

## REACTIVIDAD CRUZADA ENTRE AINEs, SALSALATO Y ADITIVOS

Las crisis de broncoespasmo tras la ingesta de sulfitos son más frecuentes en asmáticos intolerantes a AINEs que en los tolerantes<sup>14</sup>, sin diferencias en cuanto a la intensidad de las crisis.

No sucede así con la tartrazina y otros aditivos distintos de los sulfitos que son completamente inocuos en los asmáticos.

La prevalencia de sensibilidad cruzada con el paracetamol en los pacientes asmáticos intolerantes a AINEs es del 34% cuando se administran dosis superiores a 1000 mg. En general el broncoespasmo es más leve, revierte rápidamente y no aparece con dosis inferiores a los 500-600 mg.

El salsalato se comporta de manera similar al paracetamol (ambos inhibidores débiles de la COX-1).

## IMPORTANCIA DE LAS PRUEBAS DE TOLERANCIA PARA EL DIAGNÓSTICO

Las reacciones a los AINE son un conjunto heterogéneo de síndromes con unas características clínicas y biológicas muy definidas.

La provocación oral a simple ciego y controlada con placebo (POSCCP) es el método de elección para diagnosticar las reacciones idiosincrásicas a los AINE. Se efectúa generalmente en pacientes con historia previa de reacciones idiosincrásicas a AINEs o en aquellos que presentan un tipo de enfermedad de base como, por ejemplo: asma bronquial asociada a pansinusitis y pólipos nasales o urticaria crónica.

El protocolo más habitual consiste en realizar la POSCCP con un inhibidor muy selectivo de la COX-2, por ejemplo el celecoxib. Si la respuesta es negativa se sigue con un inhibidor preferente de la COX-2, el meloxicam. Si persiste ausencia de clínica durante la POSCCP, se administra un inhibidor débil de las dos isoformas, como el paracetamol. Tras completar esta primera fase, ante una respuesta negativa,

se introducen los inhibidores potentes de la COX-1/COX-2 como son piroxicam, diclofenaco, ketoprofeno, metamizol y/o ácido acetilsalicílico.

El protocolo se aplica a cada paciente de manera individualizada, y el número y el orden de las POSCCP en cada uno de ellos depende del fármaco implicado en la reacción, de su naturaleza, del fármaco que determinó la primera POSCCP positiva y de que, por consideraciones éticas, se estime como suficiente una provocación positiva por paciente.

No existe ninguna prueba in vitro totalmente validada, que permita la identificación de los pacientes con reacciones idiosincrásicas a AINEs.

## DESENSIBILIZACIÓN CON AAS

Las personas que requieren inevitablemente esta medicación -pacientes con enfermedades reumatólogicas, enfermedad arterial tromboembólica o cardiopatía isquémica- pueden ser sometidos a un protocolo de desensibilización en el ámbito hospitalario. También aquellas personas con síntomas respiratorios graves persistentes que no mejoran con tratamiento habitual. El esquema incluye la ingesta de dosis crecientes de AAS en el transcurso de 2-3 días, hasta un máximo de 400-650 mg. Luego se sigue el tratamiento con 80-325 mg por día.

Después de la desensibilización al AAS aparece, sistemáticamente, una desensibilización cruzada y universal al resto de AINE inhibidores de la COX.

Tras la desensibilización con AAS en pacientes con patología respiratoria de base, se registra mejoría significativa de los síntomas nasales, olfato, número de infecciones sinusales, síntomas de asma y visitas a urgencia e ingresos por asma. Asimismo, la demanda de corticoides se reduce notablemente. El estado de tolerancia puede mantenerse durante tiempo prolongado. Sin embargo, cuando el paciente interrumpe la ingesta de la droga durante varios días, la sensibilización al fármaco revierte y una nueva exposición puede ocasionar un ataque grave de asma.

## CONCLUSIÓN

Aproximadamente el 10% de los pacientes con asma muestra idiosincrasia a los AINEs.

El mecanismo patogénico subyacente parece ser un desequilibrio en el metabolismo del ácido araquidónico entre la vía de la COX -inhibidos por aspirina y AINEs- y la vía de la 5-LO, con lo cual se genera mayor cantidad de leucotrienos y mayor reacción inflamatoria asmática en la vía aérea. La menor producción de PGE2 y el aumento de la actividad de cysLT parecen ejercer un papel esencial en la aparición de idiosincrasia a AINEs.

Los modificadores de leucotrienos podrían tener un efecto beneficioso a largo plazo en estos pacientes, independientemente de la gravedad de la enfermedad; aun así esta terapia no les permite recibir aspirina o AINE sin riesgos.

Cuando un paciente con idiosincrasia a AINEs requiere tratamiento con estos fármacos, el profesional puede optar por un inhibidor selectivo de la COX-2, pero su tolerancia debe ser comprobada previamente en una unidad de Alergología. En caso de necesidad imperiosa de aspirina, el paciente debe ser sometido a un protocolo de desensibilización.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Von Franke. Vergiftungserscheinungen nach Aspirin. *Munch Med Wochenschr* 1903; 1299-300.
2. Von Otto. Aus der arztlichen praxis. *Deutsche Med Wochenschr* 1903; 123-4.
3. Widal F, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. Paris: Presse Med; 1922. 189-93.
4. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. *Ann Intern Med* 1968; 68: 975-83.
5. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231-5.
6. Laneuville O, Breuer DK, Dewitt DL et al. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and 2 by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:927-34.
7. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 276-84.
8. Levy S, Volans G. The use of analgesics in patients with asthma. *Drug Saf* 2001; 24: 829-41.
9. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polypsis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 717-22.
10. Szczeklik A, Nizakowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin induced asthma. AIANE Investigators. European Network on aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432-6.
11. Quirarte J et al. *Alergol Inmunol Clin* 2004; 19: 185-194.
12. Sladek K, Szczeklik A. Cysteinyl leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma. *Eur Respir J* 1993; 6: 391-9.
13. Corrigan C, Mallet K, Ying S, Roberts D, Parikh A, Scadding G. Expression of the cysteinyl leukotriene receptors cysLT-1 and cysLT-2 in aspirin-sensitive and aspirin tolerant chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 316-22.
14. Sabbah A, Drouet M, Bonneau JC, Le Sellin J. Reactions to metabisulfites in aspirin-induced asthma. *Allerg Immunol* 1987; 19: 25-8.