

Medicamentos y aditivos cuyo uso puede implicar riesgo en el enfermo asmático

FERNANDO DUCE GRACIA¹
ANTONIO SEBASTIÁN ARIÑO²

¹ Neumólogo y Alergólogo. Emérito del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

² Neumólogo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

RESUMEN

Diversos fármacos y productos químicos usados como aditivos pueden inducir asma, incluso desencadenar accesos de asma intensos poniendo en peligro la vida del paciente.

Los antagonistas de los receptores adrenérgicos- β son precipitantes de asma, incluso en pequeñas dosis como el Timolol colirio usado en el tratamiento del glaucoma. Aditivos como bisulfito y metabisulfito (E220, 221, 222, 226 y 227) usados como conservantes de alimentos pueden producir broncoespasmo en asmáticos. La Tartracina, un colorante usado en alimentos y medicamentos puede afectar a un 4% de asmáticos, siendo más sensibles los niños. El Benzalconio cloride bactericida añadido a soluciones para nebulizar, como la del bromuro de ipatropio puede producir broncoespasmo paradójico. El glutamato monosódico es responsable del "síndrome del restaurante chino", en el que en algunos asmáticos pueden presentar sibilancias además de sudoración, enrojecimiento de cuello y opresión torácica. Los inhibidores del enzima de la angioconvertasa, sobre todo captopril y enalapril, rara vez inducen broncoespasmo en los pacientes asmático pero un 20% de pacientes hipertensos que los usan presentan tos irritativa que no cederá hasta la supresión del fármaco. Anestésicos locales como bupivacaína y lidocaína pueden inducir broncoespasmo en asmáticos, hecho a tener presente en los pacientes asmáticos que van a someterse a fibrobroncoscopia.

Los fármacos a destacar son la aspirina (ASA) y el resto de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) por ser capaces de provocar exacerbaciones graves de asma que precisan en bastantes ocasiones ventilación mecánica, y pueden ser responsables de la muerte de estos pacientes. La intolerancia a AAS unida al asma y a poliposis nasal se denomina "Triada ASA".

Palabras clave: Bloqueantes β y asma, Aditivos y asma, Aspirina y Asma.

Introducción

En la sociedad actual existen numerosos fármacos, así como colorantes y conservantes químicos que se usan ha-

bitualmente por un enorme número de personas. Los enfermos asmáticos representan un tanto por ciento elevado de la población, variable según países, regiones y edades, que están expuestos a recibir diversos medicamentos y produc-

tos químicos que pueden influir de forma negativa en su enfermedad. Las reacciones adversas a medicamentos constituyen un grave problema de salud pública. Thomsen y col publicaron en 2007¹ una revisión en la que destacaban que el 18 % de los pacientes ambulatorios experimentaban efectos adversos achacables a su medicación y en el 7 % de los casos podían haber sido evitados. Estos efectos pueden deberse a errores en la prescripción, discrepancias, falta de adherencia y falta de monitorización, que en el caso del asma es uno de los parámetros claves de las guías de control de la enfermedad².

En un reciente artículo publicado por Avery y col. se aporta el resultado de una intervención farmacéutica basada en técnicas de la información (PINCER). El objetivo primario era el porcentaje de pacientes libres de errores clínicamente importantes. Después de 6 meses de seguimiento se demostró menor proporción de errores de prescripción de betabloqueantes en el caso de los asmáticos (OR 0,73, CI 0,58-0,91)³. En un comentario sobre este estudio en el mismo número de la revista Schnipper y Rothschild opinan que si se quiere mejorar la seguridad con la medicación se precisan tres puntos de acción: Incentivos para animar las inversiones en seguridad de los pacientes, diseñar procesos cuya finalidad específica sea la seguridad en la medicación y los medios eficaces para sostener dichos esfuerzos. Los tres se han llevado a cabo en el Reino Unido, pero de momento, no parece posible una experiencia similar en Estados Unidos⁴.

Antagonistas de los receptores β -adrenérgicos, anestésicos tópicos, metabisulfitos, tartracina, glutamato monosódico, inhibidores de la ECA y sobre todo la aspirina (AAS) y el conjunto de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) no deberán ser usados en pacientes asmáticos o hacerlo con la máxima precaución y tras estudio previo de tolerancia.

Beta-bloqueantes ($\beta\beta$):

Los $\beta\beta$ son fármacos que se unen selectivamente a los receptores adrenérgicos β . Producen un antagonismo competitivo y reversible de los efectos de estímulos adrenérgicos β en varios órganos. Entre los $\beta\beta$ no selectivos tenemos

entre otros propanolol, pindonol, timolol. De los $\beta\beta$ selectivos β^1 se usan entre otros: Acebutol, Atenolol, Betaxolol, Celiprolol.

La selectividad depende de la dosis y estructura química del fármaco y disminuye o desaparece en función de su dosificación. Su uso terapéutico preferente se debe a su acción antihipertensiva y antiisquémica. Reduce la liberación de renina y angiotensina II así como de aldosterona. Entre sus efectos adversos se cuentan los cardiovasculares, metabólicos, centrales y la disfunción sexual. Nuestro objetivo en esta revisión son los efectos adversos pulmonares, pues estos fármacos pueden aumentar la resistencia de las vías respiratorias. Hace más de cuarenta años, al poco tiempo de la introducción de los $\beta\beta$ en la práctica clínica, se describió el empeoramiento del asma tras la administración de estos medicamentos a enfermos asmáticos⁵. La intensidad de este efecto negativo de los $\beta\beta$ se describió en algunos informes sobre asma fatal. En la actualidad todavía se relacionan con episodios de asma intensa y también con episodios de broncoespasmo en individuos con asma leve⁶. La dosis requerida de fármacos $\beta\beta$ para desencadenar broncoconstricción puede ser baja y se han publicado episodios de accesos de asma intensos por colirios de timolol⁷. El timolol es un $\beta\beta$ no selectivo usado en el tratamiento del glaucoma. Propafenone es un agente antiarrítmico con una estructura similar al propanolol y ha sido descrito como causa de broncoconstricción en individuos asmáticos⁸.

La intensidad de la broncoconstricción inducida por la administración de $\beta\beta$ no es predecible y parece no relacionarse directamente con el grado de hiperreactividad bronquial (HB). La intensidad de la broncodilatación con agonistas β_2 adrenérgicos puede ser un indicador de la susceptibilidad a $\beta\beta$. En pacientes con enfermedad que curse con obstrucción crónica al flujo aéreo es menos frecuente que se produzca deterioro de la función pulmonar después de la administración de $\beta\beta$, salvo en aquellos casos que exista un componente broncoespástico importante.

Los $\beta\beta$ no selectivos pueden provocar con más frecuencia broncoconstricción que los selectivos. Por ello Atenolol, acebutolol y metoprolol tienen menos posibilidades de producir broncoespasmo que el propanolol en enfermos asmáticos. Además, un fallo en la función pulmonar inducido

con $\beta\beta$ selectivos es reversible con agonistas β_2 adrenérgicos inhalados. Esto se explica por el hecho de no existir receptores β_1 en las vías aéreas humanas.

En los pacientes asmáticos, el hecho de que la broncoconstricción con un $\beta\beta$ no selectivo puede no ser reversible con agonistas β_2 adrenérgicos, así como el no ser predecible la intensidad de la broncoconstricción producida por estos fármacos son motivos para evitarlos o usar con suma precaución. Existen terapéuticas alternativas seguras para estos pacientes asmáticos con hipertensión y/o enfermedad cardíaca isquémica. En un metaanálisis de la Biblioteca Cochrane⁹ se demostró que los $\beta\beta$ cardioselectivos no tienen efectos respiratorios adversos en pacientes con enfermedad reversible de las vías aéreas leve o moderada. Concluyen que dado sus beneficios demostrados en insuficiencia cardíaca, arritmias e hipertensión no deben de ser evitados en estos pacientes de forma absoluta.

Aditivos

Numerosos productos químicos usados como aditivos en preparación de medicamentos y alimentos han sido relacionados con producción de accesos de asma.

Metabisulfito

Bisulfito y metabisulfito (E 220, 221, 222, 226 y 227) son antioxidantes usados en la preparación de numerosos alimentos para mantener su buen aspecto. Se utilizan sobre todo en el vino (más en los espumosos, como los cavas), cerveza, zumos de frutas, pero también en ensaladas y medicamentos.

Es característica la producción de broncoespasmo a los 30 minutos de la ingestión¹⁰ de los productos que los contienen y ser causa de casos de intensas reacciones "alérgicas" a alimentos".

El mecanismo de inducción de asma por metabisulfito se explica probablemente por la liberación de dióxido de azufre (SO_2) después de la ingestión y su correspondiente in-

halación posterior. La provocación clínica realizada por la inhalación de un nebulizado de solución de metabisulfito en suficiente cantidad provoca broncoconstricción en sujetos asmáticos¹¹.

Tartracina

La tartracina (E102) es un colorante amarillo usado habitualmente para colorear alimentos, bebidas como naranjadas y limonadas y medicamentos.

La sensibilidad a tartracina afecta a un 4% de individuos asmáticos, especialmente en niños. La ingestión de tartracina en estos individuos sensibles puede producir urticaria y broncoespasmo^{12,13}. El mecanismo podría ser la liberación de mediadores de los mastocitos. Aunque en un principio se pensó en la relación entre pacientes sensibles a tartracina y asma inducida por aspirina, Stevenson y col. han descartado esta posibilidad¹².

Benzalkonium chloride

El benzalconium chloride es un compuesto bactericida que se agrega a ciertas soluciones de fármacos usadas en forma de nebulizaciones. Así lo podemos encontrar en la solución para nebulizadores de bromuro de ipatropio que en algunos casos de pacientes asmáticos puede inducir una broncoconstricción paradójica. En principio se atribuyeron a la hipotonicidad de la solución. Posteriormente se valoró que ocurría igual con soluciones isotónicas^{14,15}.

La presencia de benzalkonium chloride en soluciones para nebulizar de dipropionato de Beclometasona puede también explicar la broncoconstricción que se ha informado con esta solución¹⁶.

Glutamato monosódico

Producto añadido a los alimentos para aportarles otro sabor. Lo podemos encontrar en diversas salsas, especias, pas-

tillas de concentrados de caldos, hamburguesas y alimentos de los restaurantes chinos. Algunos individuos reaccionan a su ingesta con sudor, enrojecimiento facial y opresión torácica. En pacientes con asma pueden acompañarse de sibilancias. Los episodios pueden comenzar varias horas después de la ingesta de los alimentos que lleven glutamato monosódico y se ha denominado "síndrome de asma del restaurante chino". Los mecanismos que inducen estos episodios de asma son desconocidos^{17,18}.

Inhibidores de la enzima angioconvertasa (IECA)

Los IECA son fármacos muy usados en el tratamiento de la hipertensión arterial sistémica. Algunos de estos IECA como Captopril y Enalapril han sido motivo de informes sobre su capacidad de desencadenar exacerbaciones de asma. Los casos descritos en los que estos fármacos han sido capaces de desencadenar broncoconstricción han sido escasos.

En un estudio en el que se administraba un potente IECA (Ramipril) a un grupo de individuos con asma leve no se produjeron cambios en la función pulmonar ni en la hiperreactividad bronquial provocada por histamina¹⁹.

En contraste con ello, un 20% de pacientes con hipertensión arterial tratados con IECA han desarrollado tos irritativa²⁰. La susceptibilidad de estos pacientes para presentar tos no tiene relación con la existencia de enfermedad de las vías aéreas o de estado atópico. Puede estar relacionada con la inhibición del metabolismo de bradiquinina, con estímulos de fibras no mielínicas de la laringe.

Anestésicos locales

Es importante conocer que un grupo de pacientes asmáticos desarrollan broncoconstricción con anestésicos tópicos durante la fibrobroncoscopia.

Se han publicado múltiples estudios en los que se demostraba que los aerosoles de los anestésicos locales Bupiva-

caina y Lidocaina causan broncoconstricción en grupos de pacientes asmáticos²¹.

El grado de hiperreactividad bronquial a histamina no predice el desarrollo y duración del broncoespasmo provocado por la inhalación de lidocaína²². El mecanismo por el que se produce este broncoespasmo es desconocido.

El tratamiento con anticolinérgicos atenúa parcialmente la respuesta de broncoconstricción sugiriendo que puede actuar en parte por vía refleja vagal. El anestésico local puede inhibir de forma selectiva fibras nerviosas broncodilatadoras no adrenérgicas no colinérgicas en humanos, dando lugar a una respuesta broncoconstrictora refleja.

Los asmáticos deben de recibir premedicación con un broncodilatador antes de realizar en ellos una fibrobroncoscopia y no usar por supuesto lidocaina y/o bupivacaina como anestésicos tópicos.

Otros fármacos

Numerosos medicamentos se han relacionado con episodios de exacerbación en algunos pacientes asmáticos. En muchas ocasiones la broncoconstricción se produce por una reacción anafiláctica a un medicamento como puede ocurrir con la penicilina en los pacientes alérgicos a este medicamento. Otros fármacos como los opiáceos pueden ser causa del broncoespasmo de forma directa por degranulación de los mastocitos.

Los aerosoles de broncodilatadores en raras ocasiones pueden ser causa de broncoconstricción paradójica. Presumiblemente es por el propelente (Freon) y algunos aditivos como el ácido oleico que se añade al fármaco por su acción surfactante. El mecanismo de broncoconstricción puede ser por acción refleja colinérgica²³.

Intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos en el asma

La introducción hace más de 100 años de la aspirina (ácido acetil salicílico: AAS) como fármaco supuso la presen-

tación de agudos e intensos episodios de broncoespasmo en pacientes asmáticos. En 1968 Samter y Beer²⁴ describen la asociación entre sensibilidad a AAS, asma y poliposis nasal, denominándola como triada ASA.

No sólo el AAS precipita accesos de asma, también los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son potencialmente capaces de precipitarlos. Aunque la estructura química de estos AINES presenta grandes diferencias entre sí (véase tabla I) todos tienen la capacidad más o menos intensa de inhibir la COX-1 que es la base de su acción farmacológica antiinflamatoria.

Tabla I: Medicamentos a evitar por cualquier vía, incluida tópica, en asmáticos con intolerancia o idiosincrasia a antiinflamatorios no esteroideos

Salicilatos: Ac. Salicílico, Salicilato de Sodio, Ac. Acetilsalicílico, Acetilsalicilato de Lisina, Salicilamida, Metilsalicilato, Diflunisal, Triflusal, Benorilato, Eterilato, Salsalato, Fosfosal, etc.

Pirazolonas: Fenilbutazona, Oxifenbutazona, Antipirina o Fenazona, Propifenazona, Dipirona (metamizol), Feprazona, Suxibuzona, Clofezona, Bumadizona, etc.

Derivados indolacéticos (Indoprirrólicos): Glutametacina, Indometgacina, Proglutametacina, Sulindaco, Tolmetino, Acemetacina, etc.

Derivados arilacéticos: Alclofenac, Bufexamac, Diclofenac, Fentiazac, Aceclofenaco, etc.

Derivados arilpropiónicos: Ac. Tiaprofénico, Ibuprofeno, Ibuproxam, Ketoprofeno, Naproxeno, Ketorolaco, Dexketoprofeno, Dexibuprofeno, etc.

Antranílicos: Ac. Mefenámico, Ac. Flufenámico, Ac. Antranílico, Glafenina, etc.

Oxicams: Droxicam, Piroxicam, Tenoxicam, Lornoxicam, Meloxicam, etc.

Nicotínicos: Clonixato de lisina, Isonixina, Morniflumato, Ac. Nifúmico, etc.

Derivados del Para-aminofenol: Paracetamol, Benorilato, Fenacetina.

Otros: Mepirizol, Tetrídamina, etc.

Al asma inducida por aspirina y AINES se le conoce como: asma inducida por aspirina (AIA), intolerancia al AAS o idiosincrasia a la aspirina. En los últimos 30 años el AIA atrajo la atención de investigadores bioquímicos, farmacólogos y clínicos siendo un modelo para el estudio de los mecanismos de producción del asma, rinitis y poliposis nasal.

La intolerancia a AAS la sufren un 10 % de adultos con asma, siendo más frecuente en mujeres que en hombres y es más rara en los niños asmáticos. La mayoría de los pacientes tienen una historia familiar negativa.

Patogenia

A pesar de existir una cierta semejanza entre las reacciones clínicas provocadas por AAS en pacientes sensibles y las reacciones de hipersensibilidad inmediatas tipo I, esta posibilidad se ha desechado. Por una parte las pruebas cutáneas son negativas y por otra está el hecho de que se produzca en esos mismos enfermos una reacción similar con otros AINES de diferente estructura química. Esto hace que no se explique una reacción cruzada inmunológica; hemos de suponer que la acción adversa de estos medicamentos se debe a una reacción farmacológica.

En la actualidad se acepta que la inhibición de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) es el mecanismo principal de daño tisular; esto no sucede con los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Cuando se produce daño tisular de la membrana celular (fosfolípidos) se libera ácido araquidónico que a través de prostaglandinas (PGG₂; PGH₂, PGE₂) actuarían sobre los mastocitos y liberarían histamina. La inhibición que realiza la COX-1 sobre las prostaglandinas determina una desviación hacia la vía de la 5-lipooxigenasa y, en consecuencia, un aumento de los leucotrienos (LTs) que provocan inflamación bronquial y aumentan la hiperreactividad bronquial (HRB). Así mismo, los LTs aumentan la permeabilidad vascular y la hiperproducción de moco bronquial (LTC₄, LTD₄, LTE₄), disminuyen el transporte mucociliar, inducen broncoconstricción y favorecen la infiltración celular, provocando una obstrucción bronquial (véase fig. 1^a)^{25,26}.

Se han sugerido otros múltiples mecanismos que representan líneas de investigación y de publicaciones que no han

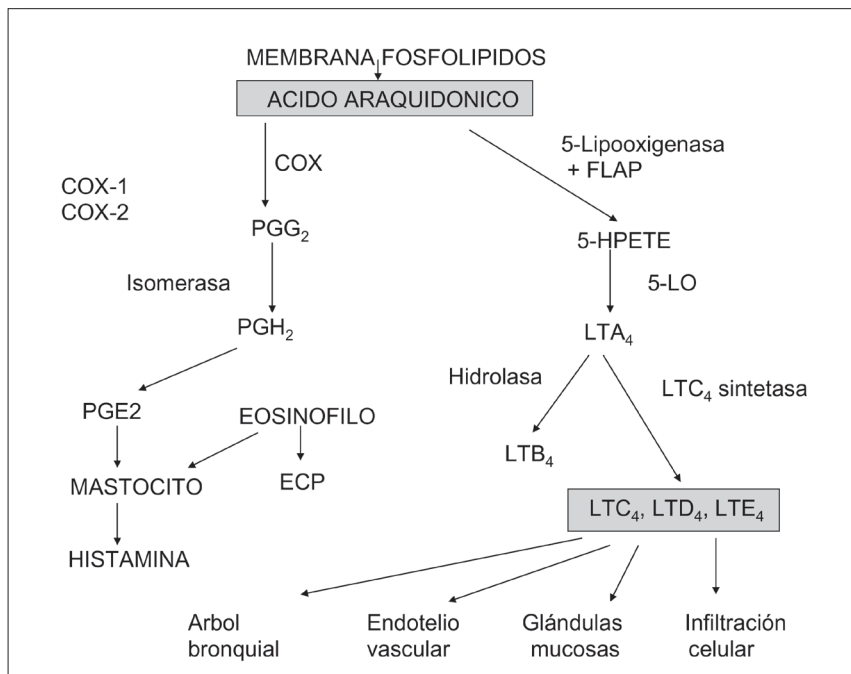


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos.

Abreviaturas:

COX: Ciclooxygenasa

LO: Lipooxigenasa

FLAP: Proteína activadora de la 5-lipooxigenasa

PG: Prostaglandina

LT: Leucotrieno

HPETE:

Hidroxi-peroxieicosatetraenoico

ECP: Proteína catiónica del eosinófilo

aportado soluciones definitivas a la patogenia del AIA cuyo mecanismo íntimo sigue siendo desconocido.

El estudio de la poliposis nasal ha sido objeto de investigación para profundizar en la patogenia del AIA. En España, el grupo de Picado, a lo largo de más de 25 años, ha abierto nuevas facetas en la patogenia de la enfermedad²⁷.

Presentación clínica

Aunque está descrito el comienzo de síntomas de AIA antes de la pubertad y después de los 60 años, la mayor parte de los pacientes tienen sus primeros síntomas durante la tercera década de la vida. El paciente típico experimenta síntomas de rinitis vasomotora caracterizada por frecuentes e intensos síntomas de rinorrea acuosa, a menudo tras una infección viral. Después de un periodo de meses o años aparecen la obstrucción nasal y anosmia, entonces el examen físico puede mostrar la existencia de pólipos nasales^{28,29,30}.

La intolerancia a la aspirina (IA) puede presentar dos patrones distintos y bien definidos, caracterizados por la aparición de clínica respiratoria o cutánea. Se ha informado que un 3 a 10 % de los pacientes con intolerancia a AINES presentan reacción mixta, respiratoria y cutánea³¹.

La IA y a los AINES en general presenta un cuadro clínico que aparece minutos u horas después de la ingesta de AAS. Consiste en un acceso de asma acompañado de rinorrea, inyección conjuntival, edema palpebral y enrojecimiento de cara y cuello. En general se presenta unas dos horas después de la ingestión (20 minutos a 4 horas). Puede llegar a ser muy intenso e incluso mortal. Un 25% suele requerir ventilación mecánica. Se cree que la broncoconstricción es dependiente de la dosis y de la potencia del AINE administrado para inhibir la COX-1. Así mismo, a mayor hiperreactividad bronquial, mayor probabilidad de reacción³⁰.

La poliposis nasal es un hecho común en el AIA. Este diagnóstico se presentó en un 61% de los pacientes asmáticos consecutivos que presentaban intolerancia a AAS confirmada por test de provocación. Los pólipos nasales aparecen precedidos de rinitis crónica con periodos de hasta 3,5 años de latencia y en algún caso esporádico se llegó hasta los 21 años de la presentación de clínica nasal. En un 60% de pacientes con intolerancia a AAS el primer diagnóstico es el de poliposis nasal. Los test cutáneos con AAS son negativos. En los primeros años del conocimiento del AIA y en general de la Triada ASA, el perfil atópico del paciente con AIA se valoró de forma negativa; sin embargo, con el paso de los años, se ha podido observar que la presencia

de atopia no es rara en estos pacientes, siendo su frecuencia superior que en la población general^{30,31}. El recuento de eosinófilos en sangre está elevado y la eosinofilia está presente en las vías aéreas. Los niveles de inmunoglobulina IgG₄ sérica están elevados³². Y la mitad de los pacientes tienen anticuerpos anti-DNA séricos en bajas titulaciones³³. En una revisión de Marquette³⁴ el 25% de los pacientes asmáticos que habían necesitado ventilación mecánica por accesos intensos de asma el desencadenante responsable había sido la administración, minutos u horas antes, de AAS o de un AINE.

Diagnóstico

La presencia de congestión nasal crónica, rinorrea y anosmia en un asmático deberá plantearnos la investigación sobre si ese paciente tiene poliposis nasal e intolerancia a los AINES. Deberemos insistir en la historia clínica sobre la posible relación entre intensificación de síntomas, sobre todo episodios agudos de disnea varios minutos o hasta cuatro horas después de la administración de un medicamento para el dolor, que posiblemente será un AINE. Hay que ser preciso en conocer los nombres comerciales de los fármacos sospechosos de haber desencadenado la clínica y revisar su composición, asegurándose de la fórmula completa. Un ejemplo puede ser que el paciente mencione el nombre de "buscapina[®]" y en realidad se trate de "buscapina compositum[®]" que en su composición contiene el AINE metamizol. Hasta llegar al diagnóstico preciso, el médico deberá suprimir provisionalmente los AINES, entregando al paciente un impreso con los principales AINES prohibidos (Tabla I) y otro con los medicamentos analgésicos que si puede utilizar (Tablas II).

La realización de test cutáneos no tiene valor para el diagnóstico clínico. Es preciso realizar test de provocación con AAS. Estos pueden ser: test de provocación oral (TPO), provocación bronquial con acetil salicilato de lisina (PB-ASL) y tprovocación nasal con acetil salicilato de lisina (PN-ASL). En el TPN-ASL se utilizan concentraciones de ASL 20 veces más bajas que en el TPB-ASL y 1.000 veces inferiores que en la provocación oral³⁵. Los test de provocación bronquial³⁶ y nasal no se acompañan de reacciones sistémicas ni broncopulmonares. El problema es que si es-

tos test son negativos habrá que realizar el TPO para llegar a un diagnóstico seguro.

En general para llegar a tener la seguridad de un diagnóstico AIA se necesita realizar los test diagnósticos, sobre todo el TPO, que es el más sensible y del que se tiene larga experiencia bien referenciada. Los TPB-ASL y TPN-ASL siguen en fase de investigación para valorar mejor su sensibilidad, especificidad y rentabilidad antes de aconsejarlos sistemáticamente en la práctica clínica.

Para realizar el TPO se manejan diversos protocolos de administración³⁷. Hay protocolos que sólo llegan a 500 mgs de AAS, sin embargo Stevenson y la mayoría de autores llegan a administrar dosis acumuladas de 1.000 - 1.125 mgrs.

Debido al posible riesgo y gravedad de las reacciones si las hubiera, el TPO controlado debe realizarlo personal especializado y bajo condiciones de control que permitan monitorizar adecuadamente la función respiratoria.

El paciente al que se va a realizar el TPO-AAS deberá tener su asma controlada, con un FEV₁ superior al 65% de

Tabla II: IIAnalgésicos que pueden administrarse, salvo otras contraindicaciones, en asmáticos con intolerancia a aspirina y antiinflamatorios no esteroideos

- Dihidrocodeína (Contugesic).
- Tramadol (Adolonta).
- Br. de hioscina (buscapina simple).
- Dextropropoxifeno (Depranco, Darvon).
- Nefropan (Acupan).
- Cloroquina (Resochin).
- Colchicina.
- Opiáceos (cloruro mórfico, dolantina, metasedin, fentanext, sosegon, etc.).
- Como antiagregantes plaquetarios se usará preferentemente **clopidogrel**.
- Etoricoxib (Arcoxia), celecoxib (Celebrex), parecoxib (Dinastat).

su valor de predicción. Así mismo, deberá continuar con su medicación habitual incluyendo corticoesteroides, pero suprimirá antes de la provocación los simpaticomiméticos y teofilina diez horas, los antihistamínicos 48 horas, y las cromonas y ketotifeno 72 horas. Los glucocorticoides pueden atenuar la reacción producida por AAS.

Una vez comprobado que el paciente tiene su asma estable se monitorizan los síntomas respiratorios y rinoconjuntivales y se realiza espirometría basal. Posteriormente se comenzará la administración oral. El primer día se administra placebo y en los sucesivos días, se dan como máximo dos dosis de 10 a 20 mgrs de AAS. Se debe dejar un mínimo de 72 horas entre cada provocación con las dosis crecientes de AAS para salvar el periodo refractario.

El doble ciego solamente se realiza en caso de controversia. Se valora la función respiratoria mediante la realización de espirometría seriada donde valoraremos el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) a lo largo de la provocación^{30,31}, también puede utilizarse el flujo espiratorio máximo (FEM), nosotros preferimos siempre realizar la espirometría con valoración de las variaciones del FEV₁. Tendremos en cuenta también la posible respuesta nasal, anotando la aparición de rinorrea, y síntomas y signos de conjuntivitis. Es habitual en caso de TPO positivo la asociación de la caída del FEV₁ igual o superior al 15 - 20% y la presencia de clínica rinoconjuntival asociada^{30,31} que ocurre en un 80% aproximadamente de los pacientes. También puede verse el patrón de caída del FEV₁ como dato único ó solamente síntomas de rinoconjuntivitis.

En muchos paciente esta reacción se produce al alcanzar dosis variable entre 40 y 100 mgrs. de AAS. Los síntomas respiratorios se revierten tras la inhalación de agonistas β 2 adrenérgicos. Puede ser necesaria, en ocasiones, la administración intravenosa de esteroides y aminofilina.

Diagnóstico diferencial

El AIA presenta claras diferencias respecto a otras reacciones adversas asociadas con AAS. Entre estas destacan las urticarias crónicas. Por encima del 40% de ellas sufren un incremento en el número e intensidad de las lesiones tras la ingesta de AAS. Se presentan preferentemente cuando la urticaria crónica está activa.

Las pirazonas son fármacos con capacidad de producir reacción tipo AIA, son medicamentos con capacidad antiinflamatoria por inhibir COX-1, pero un grupo de pacientes con perfecta tolerancia a los AINES puede sufrir un acceso de asma en el contexto de una reacción anafiláctica. Anteriormente habíamos puesto de ejemplo la reacción anafiláctica por penicilina con asma en los alérgicos a este fármaco.

Entre estas pirazonas tenemos noramidopyrina y aminophenazona que pueden inducir shock anafiláctico y/o urticaria. Los test cutáneos a estas drogas suelen ser claramente positivos³⁸. Ante la duda diagnóstica de AIA en un paciente concreto tras la ingesta de una pirazona, ejemplo metamizol presente en diversos medicamentos de gran uso en la práctica clínica, se debe de realizar un TPO con AAS y si es negativo sabremos con seguridad que ese acceso de asma ha sido por alergia a pirazona y no por intolerancia a AINES. Esto supone una gran comodidad tanto para el paciente como para el médico a la hora de poderle administrar en el futuro una mayor variedad de analgésicos.

Prevención y tratamiento

Los pacientes con AIA deben evitar la aspirina así como aquellos otros analgésicos/antiinflamatorios que inhiben la ciclooxigenasa (COX-1). Véase tabla n.º I. Se pueden recomendar en la actualidad los fármacos enumerados en la Tabla n.º II. El uso de paracetamol es relativamente seguro (sólo un 4% de intolerantes a AAS presentan asma con 500 mgrs, pero ese porcentaje aumenta a un 28% a dosis de 1.000 mgr.

Se puede inducir tolerancia a muchos pacientes con AIA usando un programa de desensibilización. Consiste en comenzar con una dosis mínima de AAS e ir incrementándola cada 2 ó 3 días hasta llegar a la dosis de 600 mgs de AAS, que si es bien tolerada, se considera que está conseguida la desensibilización. Posteriormente será necesaria la administración diaria de AAS a dosis de 600 a 1.200 mgs. Estos pacientes experimentan una mejoría en sus síntomas respiratorios crónicos, especialmente en los nasales, con el mantenimiento de la desensibilización durante meses o incluso años^{37,39}.

La tolerancia a AAS y AINES después de la desensibilización es posible porque tras la ingesta de cada dosis de AAS se produce un periodo refractario de 2 a 5 días en los que tanto AAS como AINES se toleran y se pueden administrar.

El mecanismo de desensibilización es desconocido, se acompaña de una reducción de la respuesta bronquial a la provocación con cysenil leucotrienos (LTE₄) que puede deberse a una regulación a la baja del receptor LTE₄ ó a una disminución de la producción de leucotrienos.

Existen informes sobre fármacos antiinflamatorios que inhiben COX₂ y no COX₁ y que son tolerados por estos pacientes. Nimesulide y Rofecoxib^{40,41}. Estos fármacos que se comercializaron han sido retirados por efectos secundarios. Sigue siendo posible emplear inhibidores selectivos de COX-2 como Celecoxib (Celebrex[®]), Etoricoxib (Arcoxia[®]), Parecoxib (Dynastat[®]) siempre con indicaciones precisas y conociendo sus múltiples contraindicaciones.

La aparición de fármacos antagonistas de los leucotrienos Zileuton⁴², Zafirlukas, Montelukast⁴³ levantó expectativas para su uso en este grupo de pacientes asmáticos. En ensayos clínicos con tratamiento crónico de corticoesteroides inhalados los pacientes se randomizaron para sumar a estos montelukast o placebo por la mañana y al acostarse. Los pacientes que recibieron montelukast tuvieron menos días con exacerbación de síntomas y otros parámetros de control de asma, incluyendo FEV1 y FEM. La respuesta a estos fármacos en este tipo de pacientes es muy irregular. Nuestra experiencia no satisfizo las expectativas despertadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, Haugbolle LS, Melander A. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drugs events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1411-1426.
2. Bates DW, Gawande AA: Improving safety with information technology. *N Engl J Med* 2003; 348 : 2526-34.
3. Avery A, Rodgers S, Cantrill JA, Armstrong S, Cresswell K Eden M et al. A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): a multicentre, cluster, randomized, controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2012; 379 : 1310-1319.
4. Schnipper J, Rothschild JM. Comment on A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): a multicentre, cluster, randomized, controlled trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2012; 379: 1278-80.
5. Mc Nelly RS.: Effect of B-adrenergic blocking agent, propranolol, on asthmatics. *Lancet*. 1964; 2 (7369):1101-1102.
6. Graft DF, Fowles J, McCoy CE, Lager RA. Detection of beta-blocker use in people with asthma. *Ann Allergy*. 1992; 69: 449-453.
7. Schoene RB: Timolol-induced bronchospasm in asthmatic bronchitis. *JAMA*. 1981; 245 (14):1.460-1.
8. Hill MR, Gotz VP, Harman E, McLeod I, Hendeles L. Evaluation of the asthmogenicity of propafenone, a new antiarrhythmic drug. *Chest*. 1986; 90:698-702.
9. Salpeter SR, Ormiston TW, Salpeter EE, Wood-Baker R. Cardioselective beta-blockers for reversible airways disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005; Issue 4 Art N°:CD003566 DOI:10.1002/14551858 CD003566 pub2.
10. Stevenson DD, Simon RA: Sulfites and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1984; 74: 469 - 472.
11. Bush RK, Taylor SL, Hefle SL. Adverse Reactions to Food and Drug Additives. In Middleton S. Eds.: Reed C, Ellis E, Adkinson N, Yunginger J, Busse W. *Allergy : Principles & Practice*. Edition 6th. Vol. 2. St Louis. 2003; Mosby, pp: 1645 -1663.
12. Stevenson D, Simon R, Lumry W, Mathison D. Adverse reactions to tartracine. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 78:182-191
13. Tarlo SM, Broder I: Tartracine and Benzoate Challenge and dietary avoidance in chronic asthma. *Clin Allergy*. 1982; 12: 303 - 310.
14. Beasley CRW, Rafferty P, Holgate ST.: Bronchoconstrictor properties of preservatives in Ipratropium bromide and Atrovent nebuliser solution. *Br Med J*. 1987; 294: 1197 – 1198.
15. Rafferty P, Beasley CRW, Holgate ST. Comparison of the efficacy of preservative from ipratropium bromide and Atrovent nebuliser solutions. *Thorax*. 1988; 43: 446- 450.
16. Clark RJ. Exacerbation of asthma after nebulised beclomethasone dipropionate. *Lancet*. 1986; 1: 574 - 575.
17. Allen DH, Baker GJ. Chinese restaurant asthma. *New Engl J Med*. 1981. 305: 1114-1115.
18. Allen DH, Delomery J, Baker G; . Monosodium L-glutamate induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1987; 80: 530-537.
19. Dixon CMS, Fuller RW, Barnes PJ. The effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on bronchial responses to inha-

- led histamine an bradykinin in asthmatic subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1987; 23:91 - 93.
20. Fuller RW. Cough associated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Human Hypertens.* 1.989; 3:159-161.
21. Weiss EB, Patwardhan AV. The response to lidocaine in bronchial asthma. *Chest.* 1977. 72: 429-438.
22. McAlpine LG, Thomson NC. Lidocaine-induced bronchoconstriction in asthmatic patients. Relation to histamine airway responsiveness and effect of preservative. *Chest.* 1977; 96:1012-1015.
23. Yarbrough J, Lyndon RN, Mansfield E, Ting S. Metered dose inhaler induced bronchospasm in asthmatic patients. *Ann Allergy.* 1985; 55:25-27.
24. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1968; 68:975 - 983.
25. Szczeklik A. The ciclooxigenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990; 3: 588-93.
26. Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin-induced asthma. Advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1.999; 104: 5-13.
27. Picado C, Ramis I, Rosello J, et al. Release of peptide-leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145:65 - 69.
28. Stevenson DD, Simon RA, Zuraw BL. Sensitivity to Aspirin and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. In Middleton S. Eds.: Reed C, Ellis E, Adkinson N, Yunginger J, Busse W. *Allergy : Principles & Practice.* Edition 6th. Vol. 2. St Louis. 2003; Mosby, pp: 1695 -1710.
29. Pleskow W, Tevenson D, Mathison D, Simon R, Schatz M, Zeiger R. Aspirin-sensitive rhinosinusitis/asthma: spectrum of adverse reactions to aspirine: *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 574 - 579
30. Vives R, Rosado A, Canto G, Rodriguez J. NSAIDs intolerance. Clinical and diagnosis aspects. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 53 -54.
31. Rosado A, Vives R, Gonzalez R, Pozas P, Rodriguez J Intolerancia a Antinflamatorios no esteroideos con reacción respiratoria: Aspectos clínicos y diagnósticos. *Alergol Inmunol Clin.* 2000; 15: 153 - 159.
32. Szczeklik A, Schmitz-Shumann M, Nizankowska E, Serafin A et al. Altered distribution of Ig G subclasses in aspirin-induced asthma: high IgG4, low Ig G1. *Clin Exp Allergy.* 1.992; 22: 283 - 287.
33. Szczeklik A, Nizankowska E, Serafin A et al. Autoimmune phenomena in bronchial asthma with reference to aspirin intolerance. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152: 1753 - 1756.
34. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O. et al. Long-term prognosis for near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for near-fatal attack asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1.992; 146 : 76-81.
35. Patriarca G, Nucera E, DiRienzo V, Schiavino D, Pellegrino S, Fais G. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. *Ann. Allergy* 1991;67: 60-62.
36. Fraj J. Provocaciones bronquiales con AAS-Lisina. *Alergol Inmunol Clin.* 1999; 14: 29 - 34.
37. Stevenson DD. Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;74: 617 - 622.
38. Szczeklik A: Aspirin-induced asthma. In Vane JR, Botting RM (eds) *Aspirin and Other Salicylates.* London, Chapman & Hall, 1.992, pp548 - 575.
39. Kowalski M, Grzelewsk-Rzypowska M, Szmiddt M, Reznicki J. Bronchial hyperreactivity to histamine in aspirine-sensitive asthmatics : relationship to aspirin threshold and effect of aspirin desensitization. *Thorax* 1985; 40: 598 -602.
40. Garrido P, Poza P, Vives R, Rivas-Plata C, Gonzalez R, Rosado A, Canto G. Rofecoxib: ¿Fármaco alternativo en pacientes con intolerancia a AINES. *Alergol Inmunol Clin.* 2000; 15 (3): 54.
41. Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenek G, Nagraba K, Mejza F, Swierczynska M. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clinical and Experimental Allergy.* 2001; 31:219 - 225.
42. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A et al Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin intolerant asthmatics. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1187-94
43. Kuna P, Malmstrom K, Dahlen SE et al. Montelukast (MK-0476) a cys-LT1 receptor antagonist, improves asthma control in aspirin-intolerance asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997. 155. A975.