

## Asma inducida por ácido acetilsalicílico



Antonio Vallano y Consuelo Pedrós

Fundació Institut Català de Farmacologia. Servicio de Farmacología Clínica.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

### Pregunta

¿Qué fármaco se puede indicar a los pacientes con asma inducida por ácido acetilsalicílico (AAS) que necesitan un tratamiento analgésico, antiinflamatorio o antiagregante plaquetario?

### Respuesta

En la población general la prevalencia del asma inducida por AAS es alrededor de un 1%, pero en los pacientes asmáticos aumenta hasta un 10-20%, y es incluso superior en un subgrupo de pacientes asmáticos que presentan rinosinusitis y/o pólipos nasales<sup>1,2</sup>. Se denomina «tríada del AAS» o síndrome de Fernand-Widal a la asociación de asma, poliposis nasal e historia previa de síntomas respiratorios precipitados por el AAS<sup>1,2</sup>. El asma inducida por AAS es más frecuente en mujeres y es poco frecuente en los niños asmáticos<sup>2</sup>. En la mayoría de pacientes los síntomas de rinitis aparecen durante la tercera década de la vida, a menudo después de infecciones respiratorias virales. Generalmente, durante un período de varios meses, los pacientes presentan congestión nasal crónica, anosmia y rinorrea; y posteriormente aparecen las manifestaciones clínicas de asma bronquial y la sensibilización al AAS. El broncospasma suele aparecer en las primeras 3 horas después de la ingestión de AAS, y habitualmente se asocia a rinorrea intensa, conjuntivitis, edema periorbitario y, a veces, eritema de cuello y cabeza<sup>2,3</sup>. La mitad de los pacientes tiene un asma grave, persistente y dependiente de corticoides; un 30% tiene un asma moderada que precisa tratamiento con glucocorticoides inhalados, y el 20% restante tiene un asma leve e intermitente<sup>1</sup>. Los episodios de broncospasma suelen ser muy graves, requieren ingreso hospitalario y, a veces, ventilación mecánica<sup>3</sup>. La anamnesis sugiere un diagnóstico de sospecha, pero sólo la prueba de provocación con AAS (por vía oral o inhalatoria) establece el diagnóstico de confirmación. En la mayoría de casos se inducen los síntomas respiratorios después de la administración, normalmente por vía oral, de una dosis de AAS entre 30 y 150 mg (promedio 60 mg)<sup>2</sup>. No obstante, el uso de la prueba de provocación con AAS es restringido: sólo en pacientes seleccionados para una posterior desensibilización y en centros especializados porque es una prueba peligrosa, requiere experiencia y un equipo de reanimación.

Aunque la sintomatología es similar a la de las reacciones de hipersensibilidad, el mecanismo de producción no es inmunoalérgico. Esta reacción adversa no está mediada por inmunoglobulinas ni existe una reacción antígeno-anticuerpo y, por tanto, los tests cutáneos de hipersensibilidad no tienen utilidad como pruebas diagnósticas<sup>4,5</sup>. El mecanismo de producción se ha relacionado con: a) la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COX) de las células epiteliales respiratorias y la disminución de la síntesis de prostaglandinas, y b) la posterior activa-

ción de la enzima 5-lipooxigenasa; que aumenta la síntesis de leucotrienos (LT) y otros mediadores de la inflamación<sup>4,5</sup>. Por tanto, como este mecanismo es común a todos los analgésicos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas puede haber reacciones cruzadas entre ellos<sup>4,5</sup>. La alteración de la síntesis de prostaglandinas es crucial en la patogenia del asma inducida por AAS. Se ha observado que tras la administración de AAS en los pacientes con asma inducida por AAS disminuyen las concentraciones bronquiales de PGE<sub>2</sub> y no se alteran las de otras prostaglandinas con efectos inflamatorios (PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>); pero en los pacientes asmáticos que toleran el AAS disminuyen todas las prostaglandinas<sup>4</sup>. La PGE<sub>2</sub> tiene un efecto modulador antiinflamatorio porque: a) reduce la síntesis de leucotrienos, mediante la inhibición de la 5-lipooxigenasa; b) inhibe la transmisión colinérgica, y c) previene la liberación de otras sustancias mediadoras de los mastocitos con acción inflamatoria (p. ej. histamina)<sup>1,2</sup>. El desequilibrio entre las prostaglandinas es una de las causas que precipitaría el broncospasma en estos pacientes tras la ingestión de AAS. Por otro lado, los pacientes con asma inducida por AAS también presentan un aumento de la síntesis de leucotrienos, superior a la de los otros pacientes asmáticos y la población general. En los pacientes con asma inducida por AAS se ha observado en condiciones basales un aumento de la actividad de la enzima LTC<sub>4</sub> sintetasa en el tejido bronquial, así como un aumento de leucotrienos en el fluido del lavado broncoalveolar y en la orina, que todavía se incrementan más tras la administración de AAS<sup>1,2</sup>. Por tanto, estos pacientes difieren significativamente de los otros pacientes asmáticos y de la población general porque presentan un aumento basal de la actividad de la enzima LTC<sub>4</sub> sintetasa y de la síntesis de leucotrienos que se exacerba tras la administración de AAS, ya que se interrumpe el efecto antiinflamatorio de la PGE<sub>2</sub>, que actúa como un freno de la actividad de la enzima.

El tratamiento de los pacientes con asma inducida por AAS es similar al del resto de pacientes asmáticos. Sin embargo, estos pacientes deberían evitar el AAS y también otros analgésicos que inhiben las enzimas COX porque se ha observado reactividad cruzada. Se ha sugerido que entre los antiinflamatorios no esteroides (AINE) pueden existir diferencias relacionadas con su potencia inhibidora de las enzimas COX<sup>1,2</sup>. Según algunos autores los salicilatos no acetilados, con una actividad inhibidora débil de las COX (p. ej., salicilato sódico, trisalicilato de colina y magnesio, salsalato o salicilamida), son más seguros porque no presentarían reactividad cruzada y, por tanto, podrían ser utilizados en los pacientes con asma inducida por AAS<sup>1,2</sup>. Sin embargo, estos analgésicos tienen una eficacia analgésica y antiinflamatoria reducida y también hay descritos casos de broncospasma en pacientes tratados con los salicilatos no acetilados<sup>1,2</sup>. Los resultados de algunos estudios indican que la nimesulida y el meloxicam –AINE con una capacidad de inhibición más selectiva de la COX-2 que de la COX-1– no provocan manifestaciones respiratorias en los pacientes con asma inducida por AAS<sup>6-8</sup>. No obstante, también pueden causar cuadros respiratorios cuando se utilizan dosis altas<sup>6-8</sup>, en sus fichas técnicas se especifica que están contraindicados en pacientes con historia de alergia a los salicilatos y AINE, y se aconseja una especial precaución en los pacientes asmáticos. No se conocen los efectos de los nuevos inhibidores selectivos de la

Correspondencia: Dr. A. Vallano.  
Fundació Institut Català de Farmacologia.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron.  
P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Recibido el 1-3-2001; aceptado para su publicación el 28-5-2001

Med Clin (Barc) 2001; 117: 274-275

COX-2 (celecoxib y rofecoxib) en los pacientes con asma inducida por AAS. El paracetamol, que es un inhibidor muy débil de la COX, puede ser una opción analgésica adecuada, aunque también se han descrito reacciones cruzadas en algunos pacientes<sup>1,2</sup>. Se ha sugerido que la clínica respiratoria en los pacientes con asma inducida por AAS estaría relacionada con la dosis de paracetamol. La prevalencia de reacciones cruzadas es muy baja (0-5%) cuando se utilizan dosis de 650 mg de paracetamol; en cambio, con dosis superiores (1-1,5 g) la prevalencia aumenta hasta un 34%<sup>9</sup>. Los analgésicos opiáceos y el nefopam no presentan reactividad cruzada con los AINE, porque su mecanismo de acción farmacológico es diferente y no se relaciona con la inhibición de las enzimas COX. Además de las opciones terapéuticas analgésicas, también hay otras alternativas terapéuticas antiinflamatorias y antiagregantes. Los glucocorticoides, que interactúan con receptores celulares específicos de los distintos tejidos, pueden ser útiles cuando se desea un efecto antiinflamatorio. Los antiagregantes plaquetarios como clopidogrel o ticlopidina, que interfieren la unión del fibrinógeno al complejo glucoproteína-integrina IIb/IIIa de las plaquetas, pueden ser una alternativa cuando se desea un efecto antiagregante.

Por otro lado, los antileucotrienos inhibidores de la lipooxigenasa (zileuton) o antagonistas de los receptores de los leucotrienos (zafirlukast, montelukast, pranlukast) también se han evaluado en el tratamiento de pacientes con asma inducida por AAS<sup>1,2</sup>. Se ha sugerido que el uso previo de antileucotrienos puede atenuar la respuesta clínica provocada por el AAS –a dosis de 60 mg– en la mayoría de pacientes, aunque no en todos<sup>1,2</sup>. Sin embargo, en un estudio se observó que cuando se incrementaba la dosis de AAS (de 45 a 325 mg) desaparecía el efecto protector y todos los pacientes presentaban clínica de broncoespasmo o reacciones nasooculares, a pesar del tratamiento previo con zileuton<sup>10</sup>. En el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con asma inducida por AAS, los antileucotrienos –en combinación con glucocorticoides inhalados o sistémicos– pueden mejorar los parámetros de función pulmonar y la sintomatología, sobre todo en los pacientes que presentan clínica persistente a pesar del tratamiento con glucocorticoides<sup>1,2</sup>. Los agonistas betaadrenérgicos, salbutamol y salmeterol, también se han evaluado en estos pacientes y se ha observado que atenúan las reacciones de hiperreactividad bronquial inducidas por la inhalación de AAS, y a la vez reducen la excreción urinaria de leucotrienos  $E_4$ <sup>11,12</sup>. Se ha sugerido que este efecto protector no se relacionaría con sus efectos broncodilatadores.

La desensibilización al AAS es una opción efectiva en los pacientes con asma inducida por AAS que necesitan un tratamiento con AAS y/o AINE<sup>13,14</sup>. Normalmente se utiliza la vía oral en el proceso de desensibilización, pero también se pueden usar otras vías (nasal, intrabronquial, inhalatoria). La desensibilización consiste en un incremento progresivo de la dosis de AAS durante un período de 2 a 3 días, hasta que se tolera una dosis de 400 o 650 mg. Posteriormente, se administra una dosis diaria de 100 a 300 mg. Después de cada dosis, hay un período refractario de 2 a 5 días en los que se puede administrar cualquier AINE sin riesgo de desencadenar un episodio de broncoespasmo<sup>13,14</sup>. Una vez se ha completado la desensibilización, los pacientes presentan una disminución de los leucotrienos  $E_4$  en orina, e incluso puede observarse una mejoría clínica del asma, los síntomas nasales y los pólipos nasales, y una disminución de la cirugía de senos, de las consultas a los servicios de urgencias y de los ingresos hospitalarios, a pesar de disminuir la utilización de glucocorticoides<sup>14</sup>. No obstante, el uso a largo plazo del AAS y de los AINE tras un proceso de desensibilización está limitado por la aparición de alteraciones gastrointestinales, aproximadamente en un 20% de los pacien-

tes. Además, es necesario tener en cuenta que la desensibilización requiere un uso regular y continuado del tratamiento con AAS para mantener el estado refractario. En caso de interrupción del tratamiento de mantenimiento con AAS durante varios días, la desensibilización revierte y existe el riesgo de presentar otra vez un episodio de broncoespasmo, por lo que es preciso reiniciar el proceso de desensibilización.

## Conclusión

El asma inducida por AAS es un efecto indeseado grave no inmunoalérgico. La administración de AAS precipita la reacción porque inhibe la COX, disminuye la síntesis de prostaglandina  $PGE_2$  y aumenta la actividad de la enzima LTC<sub>4</sub> sintetasa y la síntesis de leucotrienos. El tratamiento es el habitual de los pacientes asmáticos, pero estos pacientes deberían evitar el AAS y también otros AINE porque existe una reactividad cruzada. Los pacientes que precisan un tratamiento analgésico pueden ser tratados con terapias analgésicas no farmacológicas o bien con analgésicos opiáceos, paracetamol o salicilatos no acetilados. No obstante, el uso de paracetamol y salicilatos no acetilados no es completamente seguro porque también se han descrito episodios de broncoespasmo, aunque con menos frecuencia. Los pacientes que precisan un tratamiento antiinflamatorio pueden ser tratados con glucocorticoides y los que precisan un tratamiento antiagregante pueden ser tratados con clopidogrel o ticlopidina. Se ha sugerido que el tratamiento previo con antileucotrienos y agonistas betaadrenérgicos puede atenuar la respuesta al AAS; sin embargo, el efecto protector desaparece al aumentar la dosis de AAS y no es uniforme en todos los pacientes. En los pacientes con asma inducida por AAS es en los que es imprescindible el uso del AAS o AINE la desensibilización al AAS es una opción efectiva, pero debe realizarse en centros especializados y bajo una estricta supervisión médica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Babu KS, Salvi SS. Aspirin and asthma. *Chest* 2000; 118: 1470-1476.
2. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 5-13.
3. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarcq JM et al. Long-term prognosis of near-fatal asthma: a 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 76-81.
4. Szczeklik A. Mechanism of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997; 52: 613-619.
5. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990; 3: 588-593.
6. Bianco S, Rosbuschi M, Petrigni G, Scuri M, Pietrone MG, Refini RM et al. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs* 1993; 46 (Supl): 115-120.
7. Senna G, Passalacqua C, Andri G, Dama AR, Albao M, Fregonese L et al. Nimesulide in the treatment of patients intolerant of aspirin and other NSAIDs. *Drug Safety* 1996; 14: 94-103.
8. Kosnik M, Music E, Matjaz F, Suskovic S. Relative safety of meloxicam in NSAID-intolerant patients. *Allergy* 1998; 53: 1231-1233.
9. Settipane RA, Shrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christensen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 480-485.
10. Pauls JD, Simon RA, Daffern P, Stevenson DD. Effectiveness of the 5-LO inhibitor zileuton during oral challenges in aspirin-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: S229.
11. Szczeklik A, Mastalerz L, Nizankowska E, Cmiel A. Protective and bronchodilator effects of prostaglandin E and salbutamol in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 567-571.
12. Szczeklik A, Dworski R, Mastalerz L, Prokop A, Sheller JR, Nizankowska E et al. Salmeterol prevents aspirin-precipitated attacks of asthma and interferes with eicosanoids metabolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1.168-1.172.
13. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 751-758.
14. Szmidt M, Grzelewska-Rzymowska I, Rozniecki J. Tolerance to aspirin in aspirin-sensitive asthmatics: methods of inducing the tolerance state and its influence on the course of asthma and rhinosinusitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1993; 3: 156-159.