

Hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroides. ¿Es posible la desensibilización?

Non-Steroidal Anti-Inflammatory drug hypersensitivity. ¿Is it possible a desensitization?

La hipersensibilidad o intolerancia a los antiinflamatorios no esteroides (AINE) es un problema común en la población. En este número de *Archivos*, el Dr. Strass nos presenta una estadística de la región Nordeste de Argentina en la que demuestra una prevalencia del 3% para todas las expresiones de este problema [1].

Tiene una presentación clínica variada, con síntomas que se extienden desde la urticaria hasta la anafilaxia [2], Kemp et al. [3] encuentran que los medicamentos son la causa de anafilaxia en el 20% de los casos y los AINE representan, al menos, la mitad de los eventos comunicados. Por lo tanto, la intolerancia a AINE es un problema de salud pública por varios motivos. El primero es el amplio uso de esta medicación para mitigar diferentes síntomas como fiebre, dolor, inflamación. El segundo es la utilización de ellos tanto para afecciones agudas como crónicas. El tercer motivo es que son utilizados en todo el espectro de la vida. El cuarto es que existe una elevada tasa de automedicación con estos fármacos. Finalmente, la intolerancia hacia uno de ellos hace que sea altamente prevalente la intolerancia al resto de los fármacos de la misma familia, existiendo algunas excepciones de consideraciones de uso clínico relevantes.

De esta manera, la consulta del paciente con intolerancia a AINE es un verdadero desafío. Existen aquí también varias razones para ello. Por un lado porque no existen métodos de diagnóstico objetivos que sean totalmente fiables, con excepción de las pruebas desencadenantes que representan un potencial riesgo para el paciente. Por otro, porque dada su utilidad y elevada tasa de empleo, el paciente requiere una alternativa que sea eficaz y segura. De esta manera, el uso de los inhibidores de la enzima ciclooxigenasa – 2 ha resultado de utilidad en algunos casos, pero esta debe ser debidamente comprobada a través de la consiguiente prueba desencadenante [4,5].

Aunque los mecanismos subyacentes a la intolerancia por AINE no están totalmente esclarecidos, se sabe que éste no es mediado por IgE y que resulta de una alteración en el metabolismo del ácido araquidónico a través de sus dos vías enzimáticas de metabolización, la lipooxigenasa y la ciclooxigenasa [6].

Uno de los principales problemas clínicos de la hipersensibilidad a AINE es la referida a la tríada ASA (por la sigla en inglés del ácido acetilsalicílico). Este síndrome está caracterizado por poliposis nasal, asma e intolerancia a la aspirina. En general, los síntomas comienzan con trastornos rinosinuales, con molestias y alteraciones en la olfacción. Lentamente se instalan pólipos que se tornan muy molestos y en muchos casos deben ser sometidos a cirugía. En muchas oportunidades, estos pólipos tienen una elevada recurrencia con la ingesta de mínimas cantidades de AINE. Finalmente, el asma puede aparecer o empeorar el preexistente, lo que transforma al problema en una severa disminución de la calidad de vida y expone al paciente a situaciones de extremo riesgo [7-9].

El tratamiento del paciente asmático con intolerancia a AINE no difiere del indicado para asma de otras causas. Sin embargo, parecería ser, al menos en teoría, que un tratamiento específico para este problema pudiera ser de utilidad.

En los últimos veinte años se han desarrollado varios métodos para desensibilizar a los pacientes con asma e intolerancia a AINE, desde que se comprobó el estado de refractariedad hacia la aspirina en pacientes sometidos a pruebas desencadenantes [10].

Se han realizado estudios sobre la aplicación endonasal de aspirina en pacientes portadores de pólipos nasales, obteniéndose una disminución en los índices de recurrencia en seguimientos a cinco años [11,12]; también está descrita la vía de administración bronquial [13].

El tratamiento desensibilizante por vía oral ha sido el más estudiado hasta el momento; entre los mecanismos involucrados en la desensibilización se postula la modulación de las vías bioquímicas intracelulares de células inflamatorias, como la activación / inactivación particular, de factores de transcripción [14].

Varios estudios controlados se han llevado a cabo. El primero de ellos en 1984 [15], realizado en 25 pacientes y que demostró una mejora significativa en el control de los síntomas rinosinuales, aunque sin resultados en el control de los síntomas de asma o del uso de medicaciones. Estudios posteriores, con un mejor diseño de intervención, han confirmado los efectos beneficiosos sobre los síntomas rinosinuales, pero también han demostrado una mejora en la sintomatología bronquial, ya que se observó disminución en la gravedad de los síntomas y menor requerimiento de consultas a las salas de emergencias o internaciones [16-18].

Actualmente existen diversos protocolos que pueden aplicarse a la desensibilización con aspirina. Sin embargo, antes de poder instrumentarlos, es necesario hacer una correcta selección del paciente. A continuación se enumeran los posibles candidatos a ser sometidos al procedimiento [19]:

1. Pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREa), sin enfermedad respiratoria concomitante, pero que padece asma moderada o severa, congestión nasal intratable, o ambas, sin respuesta a corticoides tópicos ni antileucotrienos.
2. Pacientes con EREa con enfermedad respiratoria concomitante que no responden al tratamiento, aunque éste sea agresivo, incluyendo corticoides inhalatorios y antileucotrienos.
3. Pacientes con EREa con pólipos nasales múltiples recurrentes. En este caso, la desensibilización puede reducir notablemente el requerimiento de cirugías de extirpación de pólipos.
4. Pacientes que requieren corticoides sistémicos para el control de EREa.
5. Pacientes con EREa que requieren aspirina para el control de otras enfermedades. Se debe considerar que existen millones de individuos que requieren tratamiento preventivo de trombosis o de enfermedades cardiovasculares.

Así, la prevalencia de pacientes con intolerancia a AINE es muy elevada, como se destacó al principio. La eliminación del medicamento del arsenal terapéutico es la base del tratamiento y su reemplazo por una droga segura el objetivo por alcanzar. Sin embargo, el uso racional de la desensibilización con aspirina puede beneficiar a un número sustancial de pacientes con síntomas respiratorios nasales y/o bronquiales severos o recurrentes.

Martín Bozzola

Editor AAeIC

Anahí Yáñez

Directora del Comité de Asma y Enfermedades de las Vías Aéreas Inferiores (AAeIC)

Bibliografía

1. Strass M. Prevalencia y características clínicas de la hipersensibilidad a AINE en la consulta alergológica en Misiones y nordeste de Corrientes, Argentina. *Arch Alergia Inmunol Clin* 2009;40(1):15-18.
2. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. The multiple faces of non-esteroidal antiinflammatory drug hypersensitivity. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004;14:329-334.
3. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995;155:1749-1754.
4. Espínola S, Mora D, Brizuela M. Intolerancia al rofecoxib en pacientes intolerantes a AINEs. *Arch Alergia Inmunol Clin* 2001;32:121-123.
5. Sanchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Tolerance of nonsteroidal anti-inflammatory drug-sensitive patients to the highly specific cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and valdecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:8-11.
6. Babu KS, Salvi S. Aspirin and asthma. *Chest* 2000;118:1470-1478.
7. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-436.
8. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:474-478.
9. 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 of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:76-81.
10. Zeiss CR, Lockey RF. Refractory period to aspirin in a patient with aspirin induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1976;57:440-448.
11. Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, et al. Prevention of relapse in nasal polyposis. *Lancet* 1991;337:1488.
12. Parikh AA, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: a controlled trial. *Laryngoscope* 2005;115:1385-1390.
13. Schmitz-Schumann M, Schaub E, Virchow C. Inhalation provocation test with lysine-acetylsalicylic acid in patients with analgetics-induced asthma. *Prax Klin Pneumol* 1982;36:17-21.
14. Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NF-kappa B by sodium-salicylate and aspirin. *Science* 1994;265:956-959.
15. Stevenson DD, Pleskow WW, Simon RA, et al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double blind cross over study of treatment with aspirin. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:500-507.
16. Sweet J, Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Long-term effects of aspirin desensitization – treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:59-65.
17. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, et al. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:751-758.
18. Berges-Gimeno P, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:180-186.
19. Stevenson DD, Simon RA. Selection of patient for aspirin desensitization treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:801-804.