

Desensibilización con aspirina en un paciente con intolerancia a antiinflamatorios no esteroides

Aspirin desensitization in a patient who exhibit intolerance to non-steroidal anti-inflammatories

Mirta Álvarez Castelló,^I Lludenich Osoria Mengana,^{II} Mercedes Ronquillo Díaz,^I Raúl Lázaro Castro Almarales,^{III} Doguerti Pérez Marrero,^{IV} José Severino Rodríguez Canosa,^I Catalina Irragarri Toledo^I

^I Especialista de II Grado en Alergología. Hospital Universitario "Calixto García". La Habana, Cuba.

^{II} Especialista de II Grado en Cardiología. Hospital Universitario "Calixto García". La Habana, Cuba.

^{III} Especialista de II Grado en Alergología. Centro Nacional de Biopreparados. La Habana, Cuba.

^{IV} Especialista en Medicina Interna. Especialista en Medicina Intensiva. Hospital Universitario "Calixto García". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El ácido acetilsalicílico o aspirina es uno de los medicamentos más utilizados a nivel mundial. Los pacientes con enfermedad coronaria requieren tratamientos prolongados con este medicamento, el cual se les niega a aquellos con historias de reacciones adversas a este. Se recoge en la literatura internacional el uso de terapias de desensibilización en pacientes con intolerancia a los antiinflamatorios no esteroides con diferentes protocolos, con resultados satisfactorios. En este trabajo se describe la primera desensibilización con aspirina realizada a un paciente en el Hospital Universitario «Calixto García» y el protocolo de actuación utilizado. No se encontró otro caso en la bibliografía nacional. El paciente actualmente ingiere 125 mg diarios sin reacciones adversas. Se considera que la desensibilización con aspirina es una opción terapéutica efectiva en aquellos pacientes con intolerancia a esta y con una afección que justifique este proceder.

Palabras clave: hipersensibilidad a los medicamentos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroides, desensibilización con la aspirina.

ABSTRACT

Aspirine is one of the most widely used drugs worldwide. The patients suffering from heart diseases require long-term treatment with this drug, which is banned to those having adverse reactions. The international literature collects information on the use of desensitization therapies in patients who do not exhibit tolerance to this medicine, following different protocols with satisfactory results. This paper described the first aspirin desensitization procedure, which was performed at «Calixto García» university hospital, and the performance protocol. There was not any other case of this type reported in the national literature. The patient can presently take 125 mg of aspirin daily without suffering adverse events. It was considered that the desensitization process is an effective therapeutic action for patients who are aspirin sensitive and who have specific diseases that warrant this procedure.

Key words: drug hypersensitivity, aspirin, non-steroidal anti-inflammatory agents, aspirin desensitization.

INTRODUCCIÓN

El ácido acetilsalicílico (ASA) o aspirina es uno de los medicamentos más utilizados a nivel mundial, por sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiagregante plaquetarias. Los pacientes con enfermedad coronaria requieren tratamientos prolongados con este medicamento, el cual se les niega a aquellos con historias de reacciones adversas al mismo. Su uso como antiagregante plaquetario, desempeña un papel importante en la reducción de las complicaciones isquémicas de la enfermedad coronaria y del intervencionismo cardiovascular. Se utiliza asociado al clopidrogel en aquellos pacientes con síndrome coronario agudo y que necesitan instalación de un stent.¹

Muchos estudios se han dirigido a los mecanismos involucrados en las reacciones adversas por aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Las interacciones entre drogas antiinflamatorias no esteroideas, prostaglandinas, cistenil leucotrienos y la vía del ácido araquidónico han sido bien estudiadas.^{2,3}

La intolerancia a estas drogas se deben a un cambio en la vía metabólica del ácido araquidónico hacia la vía de la lipoxigenasa e hiperproducción de los cistenil-leucotrienos. La inhibición de la enzima ciclooxigenasa 1 (COX-1) es el mecanismo patogénico más probablemente involucrado.⁴

Existen varios estudios que muestran el uso de protocolos de desensibilización con este medicamento, con resultados satisfactorios y seguridad para los pacientes.^{1,4-7}

El predominio de hipersensibilidad para la aspirina y AINES ha sido demostrado en varios estudios y se plantea que de 10 al 20 % de los asmáticos adultos la padecen y entre el 0,6 y el 2,5 % de la población general.⁸ Puede ser mayor, entre el 30 y el 40 % en los asmáticos con pólipos.⁹ Estas reacciones adversas son la segunda causa de

reacciones por medicamentos, solo precedidas por las reacciones a los antibióticos betalactámicos, como penicilina.¹⁰

Existe controversia sobre que cuadros pudieran tener mejores resultados, ya sea el asma inducida por aspirina, según *Stevenson y Simon*¹¹ o los cuadros de urticaria y o angioedema como refieren en sus estudios *Grzelewska-Rzymowska* y otros¹² y *Asad* y otros.¹³ Sus protocolos eran largos, con intervalos de administración entre dos y 24 h, lo que no se corresponde con la rapidez que requieren estos casos de que se les coloque el stent.

Las reacciones inducidas por aspirina son dosis dependientes. La aspirina administrada en dosis muy pequeñas, usualmente inducirá reacciones menos intensas que la reacción habitual producida al tomar una tableta de 500 mg de aspirina.¹⁴ Para muchos pacientes el pretratamiento con antihistamínicos, esteroides, antileucotrienos, usualmente provee estabilidad para las vías aéreas inferiores durante el desafío de aspirina. La aspirina es mucho menos cara para la profilaxis primaria y secundaria en la enfermedad cardiovascular cuando se compara con otros agentes antiplaquetarios.⁹

Por tanto, el propósito de este trabajo consistió en describir aspectos relacionados con la desensibilización con aspirina, sus indicaciones clínicas y la pauta de tratamiento seguido en este primer caso realizado en Hospital Universitario "Calixto García" en el Servicio de Cardiología.

CASO CLÍNICO

Paciente de 50 años de edad, que presentó una cardiopatía isquémica, ingresado en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario "Calixto García", con diagnóstico de infarto del miocardio no quirúrgico y antecedentes de utilizar marcapaso desde hace un año. Historia personal de 4 episodios de edemas alérgicos por reacciones adversas por la ingestión de aspirina y otras 2 reacciones por uso de ibuprofeno. Antecedentes familiares de hipertensión arterial y personal con tratamiento actual de diltiazem y enalapril. En esos momentos recibía tratamiento esteroideo y benadrilina por reacción anterior a la administración no intencional de aspirina. Se recomendó pasar a la vía oral y disminuir progresivamente el uso del esteroide. El protocolo se utilizó (protocolo rápido de Johnson T Wong) con el paciente ingresado en una Unidad de Cuidados Intensivos, el que se monitoreó con seguimiento constante de frecuencia respiratoria y cardíaca y toma de tensión arterial cada 30 min, 15 min después de la administración de la dosis calculada. Hubo preparación previa de la solución oral de aspirina: se trituró 1 tableta de 500 mg en un mortero y se diluyó en 1 cc de alcohol a 95°, que se agregó a un frasco de agua destilada 499 cc, según orientaciones del Departamento de Farmacia de la institución. La solución constituida contenía 1 cc= 1 mg de aspirina. Las dosis se administraron con intervalos de 25-30 min.⁵

mg de aspirina	cc a administrar
0,1	0,1
0,3	0,3
1	1
3	3
10	10
20	20
40	40
80	80
100	100
125	125
Total: 379,4 mg	

El paciente fue intervenido a los 4 días, y 2 meses después se encontraba tomando 125 mg diarios necesarios de aspirina por su afección cardiovascular, sin reacciones adversas.

COMENTARIOS

Todos los protocolos establecen que los pacientes sean monitorizados continuamente en cuanto a sus signos vitales para detectar a tiempo cualquier reacción que pueda presentarse. El caso que se presenta tuvo el acompañamiento del equipo de Alergología, cardiólogo y enfermera de la Unidad de Cuidados Intensivos. Solo hubo una reacción conjuntival, con eritema y edema palpebral leve, por lo que se le administró tratamiento antihistamínico al paciente. Se pueden presentar reacciones cutáneas, como urticaria, angioedema o ambas, crisis de asma, trastornos gastrointestinales y anafilaxia. El tratamiento con aspirina debe mantenerse de forma continua para evitar posible reactivación de la intolerancia. Si se produce una nueva exposición al medicamento después de suspender la aspirina por más de 72 h, puede presentarse nuevamente intolerancia a esta con riesgo de una reacción grave que ponga en peligro la vida del paciente.¹⁵

La cardiopatía isquémica, primera causa de muerte en Cuba y el mundo, se desarrolla a partir de la aterosclerosis. Esta enfermedad con gran morbilidad y mortalidad es aún más peligrosa en diabéticos e hipertensos. La evolución progresiva de la placa de ateroma en las arterias coronarias puede provocar la oclusión parcial o total de estos vasos, provocando isquemia del miocardio que finalmente provoca el cuadro anginoso (dolor precordial), y sufrir un infarto del miocardio. La placa de ateroma puede hacerse inestable, fracturarse, romperse, y originar así un evento aterotrombótico, con la formación de un trombo cuya composición incluye a las plaquetas, entre otros elementos. Es la agregación plaquetaria el evento que completa la oclusión del vaso, generando la isquemia que conlleva a la necrosis miocárdica (muerte celular). La disfunción endotelial favorece la agregación plaquetaria a partir de la liberación de los factores que atraen a las plaquetas al sitio donde se encuentra la placa de ateroma inestable, originándose el cuadro clínico del Síndrome coronario agudo. Es por esto que se hace necesario el uso de antiagregantes plaquetarios en los cuadros de angina de pecho. Ya en los últimos años aparecen en el tratamiento de la cardiopatía isquémica las endoprótesis o stent, que son extensores de las arterias ocluidas o semiocuidas por las placas de ateroma. Estos *stent* también pueden ocasionar un trombo, por lo que la aspirina es una indicación en el tratamiento de las cardiopatías

isquémicas, agudas y crónicas, y en la angioplastia coronaria. Son múltiples los estudios que avalan su uso pues disminuye la mortalidad por cardiopatía isquémica.

El caso que se presenta fue intervenido a los 4 días, y 2 meses después se encontraba tomando 125 mg diarios necesarios de aspirina por su afección cardiovascular, sin reacciones adversas.

Se plantea que una dosis baja como 81 mg de aspirina puede mantener la condición de desensibilización alcanzada, lo cual puede ser suficiente para aquellos pacientes que necesitan sólo profilaxis cardiovascular, pero es usualmente subóptima como antiinflamatorio.⁶

Debemos aclarar que no todos los pacientes con intolerancia a los AINES tienen indicación de desensibilización con la droga implicada. Entre las indicaciones para esta terapia están:¹⁶

1- Enfermedad respiratoria exacerbada por la ASA (EREA). Se caracteriza por sinusitis eosinofílica hiperplásica, poliposis, asma e hipersensibilidad a este medicamento, aunque no tengan enfermedades concomitantes y su asma sea moderada o severa.

2- Los pacientes con EREA y enfermedades respiratorias concomitantes y que estén bajo terapia agresiva y no han podido responder al tratamiento, incluyendo corticosteroides, antileucotrienos (LTR1As), e inhibidores de la 5 ciclooxigenasa (5-LOINH).

3- Pacientes con EREA y múltiples formaciones de pólipos.

4- Pacientes con EREA y tratamiento diario con corticosteroides.

5- Pacientes con angioplastia y stent para enfermedad coronaria. El protocolo estándar para estos pacientes es aspirina (325 mg) y clopidrogel (75 mg) cada día, durante 3 a 6 meses.

El clopidrogel solo se obtiene en Cuba a nivel hospitalario. Su precio es muy elevado y conlleva gastos excesivos al estado y a los pacientes. Se plantea que la desensibilización con aspirina es costo efectiva. Además de la efectividad clínica, *Shaker* y otros realizaron un análisis de costo del sistema de salud de la desensibilización con aspirina para uso terapéutico y profiláctico y se lo encontraron beneficioso.¹⁷ Existe una reducción sustancial de servicios médicos y quirúrgicos con el tratamiento diario de aspirina.⁸ Todos estos pacientes deben ser valorados por el alergólogo y discutido con el médico del servicio que solicita el proceder.

En el caso que se presenta se realizó discusión conjunta entre los 2 servicios de asistencia al paciente, Alergología y Cardiología. Se debe sospechar mecanismo inmunológico cuando exista sensibilidad específica a una droga, y destacar que estos casos requieren una valoración diferente. Es la primera vez que se realiza este tratamiento en el Hospital Universitario "Calixto García" y no se encontró ningún artículo o comunicación similar en la bibliografía nacional.

En conclusión, se considera que la desensibilización con aspirina es una opción terapéutica efectiva en aquellos pacientes con intolerancia a esta y con una afección que justifique su proceder. Debe ser realizada en una Unidad de Cuidados Intensivos con vigilancia clínica mantenida del paciente. Este debe recibir aspirina de forma continua. En caso de suspensión del tratamiento por una cirugía u otro motivo, debe realizarse nuevamente el procedimiento con las mismas recomendaciones.

Agradecimientos

A la doctora *Margarita Fernández Benítez*, profesora de la Universidad de Navarra, por su apoyo y bibliografía aportada para iniciar el tratamiento de desensibilización con aspirina en un paciente con intolerancia a los AINES, en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario "Calixto García".

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dalmau G, Gaig P, Gázquez V y Mercé J. Desensibilización rápida al ácido acetilsalicílico en pacientes con intolerancia a AINE afectos de síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2009 [citado 10 de May 2011]; 62(2):224-30. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/revistas/revista-esp%C3%B1ola-cardiologia-25/desensibilizacion-rapida-al-acido-acetilsalicilico-pacientes-intolerancia-13132057-cartas-al-editor-2009>
2. Shome GP, Tarbox J, Shearer M, Kennedy R. Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes before and after aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:706-10.
3. Moreno-Brea MR. Tolerabilidad de aspirina. *Rev Soc Esp Dolor* [Internet]. 2005 [citado 5 May 2011]; 12(6):357-72. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v12n6/revision2.pdf>
4. A. Rozsasi D, Polzehl T, Deutschle E, Smith K, Wiesmiller H, Riechelmann, et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy* [Internet]. 2008 [cited 2011 May 12]; 63:1228-34. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2008.01658.x/full>
5. Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ, Maclean JA, Bloch KJ. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin related urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2000 [cited 2011 May 12]; 105:997-1001. Available from: <http://www.jacionline.org/article/S0091-6749%2800%2980024-X/fulltext>
6. Rachel U, Donald L, Stevenson D. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Evaluation and Management. *Allergy Asthma Immunol Res* [Internet]. 2011 January [cited 2011 Mar 12]; 3(1):3-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3005316/>
7. Ortega-Loayza AG, Raza S, Minisi AJ, Topaz O, Heller A, Jovin I. Aspirin Desensitization/Challenge in 3 Patients With Unstable Angina. *Am J Med Sci* [Internet]. 2010 [cited 2011 Apr 12]; 340(5):418-20. Available from: http://journals.lww.com/amjmedsci/Abstract/2010/11000/Aspirin_Desensitization_Challenge_in_3_Patients.18.aspx
8. AL De Weck, ML Sanz, Gamboa PM, Aberer W, Blanca M, Correia S, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity Syndrome. A Multicenter Study. Clinical Findings and *in vitro* Diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2009 [cited 2011 Mar 12]; 19(5):355-69. Available from: <http://www.jiaci.org/issues/vol19issue5/2.pdf>

9. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Evaluation and Management. Allergy Asthma Immunol Res [Internet]. 2011 [cited 2011 Mar 12]; 3(1):3-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3005316/>
10. Gollapudi R. Sensibilidad a la aspirina y posibilidades de desensibilización. JAMA [Internet]. 2004 [citado 5 May 2011]; 292:3017-23. Disponible en: <http://www.foroaps.org/files/sensibilidad%20a%20la%20aspirina.pdf>
11. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Middleton EJr, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adidnson NF Jr, Busse WW, editors. Allergy principles and practice. 5th ed. St Louis: Mosby; 1998. p. 1225-34.
12. Grzelewska-Rzymowska I, Roznlecl J, Szmidt M. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced urticaria and angioedema. Allergol Immunopathol [Internet]. 1988 [cited 2011 May 12]; 16:305-8. Available from: <http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/3228050>
13. Asad SI, Kemeny DM, Youlten LJJ, Frankland AW, Lessof MH. Effect of aspirin in «aspirin sensitive» patients. BMJ [Internet]. 1984 [cited 2011 Apr 15]; 288:745-8. Available from: <http://www.bmj.com/content/288/6419/745.full.pdf>
14. Stevenson D, Simon RA. Selection of patients for aspirin desensitization treatment. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2006 [cited 2011 Apr 11]; 118:801-4. Available from: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0091-6749/PIIS0091674906019117.pdf>
15. Cardona R, Ramírez RH, Reina Z, Escobar M F, Morales E. Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos: desensibilización exitosa en tres casos y revisión de la literatura. Biomédica [Internet]. 2009 [citado 21 May 2011]; 29:181-90. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v29n2/v29n2a03.pdf>
16. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2006 [cited 2011 Apr 17]; 118(4):773-86. Available from: <http://www.jacionline.org/article/S0091-6749%2806%2901570-3/fulltext>
17. Shaker M, Lobb A, Jenkins P, O'Rourke D, Takemoto SK, Sheth S, Burroughs T, Dykewicz MS. An economic analysis of aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2008 [cited 2011 Mar 12]; 121:81-7. Available from: <http://www.jacionline.org/article/S0091-6749%2807%2901386-3/fulltext>

Recibido: 25 de mayo de 2011.

Aprobado: 30 de junio de 2011.

Dra. *Mirta Álvarez Castelló*. Hospital Universitario "Calixto García". La Habana, Cuba.
