

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen 13
Volume

Número 3
Number

Septiembre-Diciembre 2004
September-December

Artículo:

Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com

Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico

Fuentes Beltrán A,* García Cruz M,* Terán Juárez L*

RESUMEN

La enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico es un síndrome diferente al asma clásica caracterizado por la persistencia y severidad de sus síntomas nasobronquiales y su relación con ese medicamento. Aún no está claro el mecanismo desencadenante de estas reacciones pero los estudios actuales indican un metabolismo alterado del ácido araquidónico y sus productos. La participación de quimiocinas en esta entidad está por determinarse.

Palabras clave: Asma, rinosinusitis, poliposis nasal, ácido acetilsalicílico, leucotrienos, quimiocinas.

ABSTRACT

The aspirin-induced respiratory disease is a distinct syndrome that differs from classic asthma in the persistence and severity of its nasobronchial symptoms and the relationship with aspirin. The exact mechanism that leads to those reactions is unknown but there is evidence pointing at some metabolic derangements of the arachidonic acid pathway. The possible role of chemokines still needs to be elucidated.

Key words: Asthma, rhinosinusitis, nasal polyposis, aspirin, leucotrienes, chemokines.

El asma es una enfermedad crónica de las vías aéreas que representa un gran problema a la salud pública tanto en niños como en adultos alrededor del mundo, tiene altos costos de atención y es causa frecuente de ausentismo escolar o laboral.¹ El estudio ISAAC muestra el incremento mundial de esta enfermedad principalmente en niños y la prevalencia en México es del 7% aproximadamente.² Una variante del asma clásica es aquella inducida por ácido acetilsalicílico (AIA). EL AIA es un síndrome caracterizado por poliposis nasal, asma y sensibilidad a ácido acetilsalicílico (AAS); la primera descripción data de principios del siglo XX³ y la tríada clásica observada por Widal⁴ y después por Samter y Beers⁵ es ahora conocida como enfermedad respiratoria exacerbada por AAS (EREA).

EPIDEMIOLOGÍA

Diversos estudios principalmente europeos y uno australiano han establecido que este síndrome afecta entre 3% y 11% de la población asmática adulta basando el diagnóstico sólo en la historia clínica, y este número se duplica cuando los pacientes se someten a reto específico.⁶

Recientemente Jenkins y colaboradores realizaron una revisión sistemática de la cual se obtuvo una prevalencia en adultos del 21% y en niños del 5%, posterior a reto oral específico.⁷ Aunque el AIA es una forma intrínseca de asma, consistentemente se observa que aproximadamente un tercio de los pacientes son atópicos en Europa. Los síntomas son insidiosos, en la mayoría de los afectados aparecen durante la tercera o cuarta década de la vida típicamente después de un cuadro de infección respiratoria viral que se continúa con rinosinusitis persistente y de difícil control (congestión nasal, rinorrea, anosmia) y posteriormente poliposis nasal, asma y sensibilidad a AAS. En la comunidad eu-

* Departamento de Investigación en Inmunogenética y Alergia, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México.



ropea las mujeres están 2.3 veces más afectadas que los hombres y tienden a una evolución más persistente y severa, a comparación de Estados Unidos que reporta 57% de mujeres afectadas y con evolución clínica similar a los varones.^{6,8,9}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La presentación aguda de este síndrome en la mayoría de los pacientes consiste en una crisis asmática que inicia dentro de las tres primeras horas tras haber ingerido AAS u otros AINES con reacción cruzada; comúnmente se acompaña de rinorrea profusa, hiperemia conjuntival y ocasionalmente edema periorbitario, dolor abdominal y urticaria. La EREA es causa frecuente de admisiones en urgencias, hospitalizaciones y uso de terapia intensiva por los severos ataques de asma que lo distinguen. El proyecto AIANE logró recolectar datos de 365 pacientes con EREA en ocho países europeos.⁹ En estos pacientes la disnea se reportó como el principal síntoma de intolerancia a AAS, seguida de síntomas nasales, urticaria, rash, síntomas oculares, angioedema y choque anafilactoide; el 86.6% de los participantes reconocieron al AAS como precipitante de la enfermedad y alrededor del 20% tuvieron hipersensibilidad a otros AINES. De estos pacientes, más de la mitad tuvo un FEV1 normal y una minoría tuvo obstrucción severa en la espirometría (*Cuadro I*).

En 63 pacientes se realizaron pruebas cutáneas y el 19% resultó atópico, siendo los alérgenos más comunes el polvo casero, pastos mixtos, árboles mixtos, ácaros, pelo de animales y *Alternaria*. El 79.2% de los pacientes usaba esteroide inhalado, el 51.2% usaba esteroide oral, casi el 20% había necesitado esteroide intravenoso y 18 sujetos recibían esteroide de depósito. En el transcurso de doce meses 35 pacientes requirieron hospitalización a causa de asma y 61 pacientes solicitaron atención en servicios de urgencias. En el 77.5% de los pacientes se encontró asociación de asma con rinosinusitis y en el 58.1% se encontró poliposis nasal.

Cuadro I. Pacientes del estudio AIANE (n = 365) agrupados de acuerdo a su FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo).

FEV1	% de pacientes
Menos del 50%	5.9
50-60%	10.3
60-80%	32.4
Mayor al 80%	51.4

MECANISMOS DE LA INTOLERANCIA AL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Los mecanismos exactos por los cuales se producen estas reacciones de intolerancia aún están por ser definidos, sin embargo, la principal teoría¹⁰ involucra anomalías en el metabolismo del ácido araquidónico primordialmente la inhibición de la enzima ciclooxigenasa 1 (COX-1) y a consecuencia la desviación de sustrato hacia la vía de la lipooxigenasa (LO); este cambio metabólico se refleja en sobreproducción y liberación de leucotrienos (LT) C4, D4 y E4 que han mostrado ser los mediadores inflamatorios con mayor potencial broncoconstrictor y que además producen hipersecreción de moco y edema de la vía aérea. Como se muestra en la *figura 1*, los LT son sintetizados a partir del ácido araquidónico de las membranas celulares, el cual es translocado por la proteína activadora de 5-lipooxigenasa (5-LO) o FLAP y es la 5-LO quien hace la conversión a LTA4. El LTA4 es convertido a LTB4 por células que expresan LTA4 hidrolasa, o a LTC4 por aquellas células que expresan LTC4 sintetasa. Después de estos pasos, unas peptidasas ubicuas hacen la conversión a LTD4 y LTE4. En contraparte si el ácido araquidónico es metabolizado por COX-1 (fracción constitutiva) o por COX-2 (fracción inducible) el resultado es la síntesis de prostaglandinas (PG) G2 y H2, las cuales son sustrato de sintetisas para PGD2, PGF2a y PGE2.¹¹ El papel preponderante de los cisteinil-leucotrienos en la EREA se sustenta en diversos estudios que midieron los metabolitos en un fluido como las secreciones nasales o la orina, se detectó el mRNA específico en tejido nasal y/o bronquial, y se comparó su concentración antes y después de un reto específico en sus diversas modalidades.

Complementariamente Sousa y colaboradores estudiaron en biopsias nasales la expresión del receptor de cisteinil-leucotrienos de tipo 1 (CysLT1) y observaron que los pacientes intolerantes a AAS tenían un mayor número absoluto de células expresando dicho receptor al igual que los leucocitos CD45+.¹² El trabajo de Sestini y su grupo obtuvo evidencia de que la PGE2 (producto de las ciclooxigenasas) tiene participación regulando la acción de los leucotrienos disminuyendo la respuesta broncoconstrictora y la excreción urinaria de LTE4 en pacientes intolerantes a AAS que recibieron la prostaglandina inhalada; por ello se ha considerado que la PGE2 funciona como un freno biológico para los Cys-LT.¹³

RINOSINUSITIS Y POLIPOSIS NASAL

Ya en el año 1988 Ferreri y su grupo¹⁴ analizaron lavados nasales obtenidos antes y después de ingerir AAS en sujetos sanos, asmáticos tolerantes a AAS, asmáticos intolerantes y otro grupo de intolerantes desensibilizados; encontraron niveles más elevados de LTC4 y de

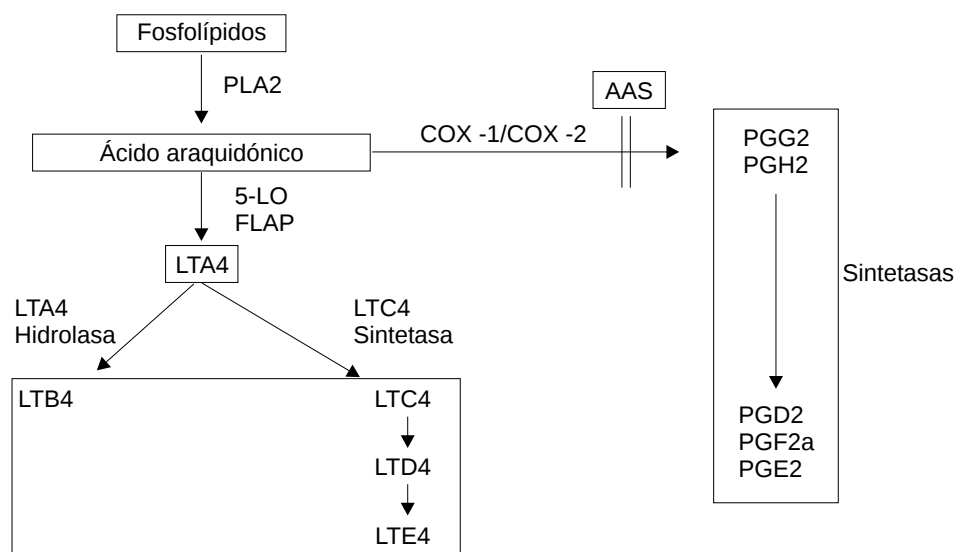


Figura 1. Metabolismo del ácido araquidónico.

histamina en pacientes intolerantes a AAS con reacción broncoespástica y oculonasal y hubo asociación con el descenso del FEV1. Cuatro años después Picado¹⁵ obtuvo lavados nasales de sujetos sanos, pacientes tolerantes e intolerantes a AAS después de instilarles AAS en la nariz y se hicieron mediciones de leucotrienos, 15-HETE y prostaglandinas. Observó incremento de leucotrienos 60 minutos después del reto sólo en los pacientes intolerantes y también hubo correlación con los síntomas; las prostaglandinas se inhibieron tras el reto en los tres grupos. En 1995 el trabajo de Hamilos y colaboradores¹⁶ confirmó que la eosinofilia es un hallazgo en pólipos nasales de pacientes alérgicos y no alérgicos, sin embargo hubo diferencias en el patrón de citocinas expresadas. Específicamente se encontró que los pacientes alérgicos expresaron más IL-3, IL-4, IL-5 y GM-CSF; el perfil de los pacientes con eosinofilia no alérgica involucra la producción de GM-CSF, IL-3 e IFN- γ , y es independiente de IL-4 e IL-5. Es de interés que los pacientes no alérgicos tuvieron una fuerte correlación con historia de sensibilidad a AAS, además de ser el IFN- γ la citocina más distintiva de ese subgrupo. Varga estudió biopsias de nariz en pacientes con rinitis sensibles a AAS y en sujetos sanos,¹⁷ encontrando en los intolerantes cifras altas de células T, eosinófilos totales y activados, mastocitos y macrófagos, así como incremento en el mRNA para IL-5 y decremento en el específico para IL-4, no existiendo diferencias en aquellos para IL-2 e IFN- γ . Con estos resultados se sugiere que mecanismos no alérgicos son importantes en esta enfermedad.

Como se mencionó previamente la intolerancia a AAS y a otros AINES se acompaña de pólipos nasales, los cuales han sido reportados tan frecuente como en

77% de pacientes con EREA.¹⁸ Además se ha observado que los pólipos tienden a recurrir hasta en un 40% de los pacientes sometidos a cirugía, propiciando que con el tiempo se requieran múltiples polipectomías.⁶ Picado y colaboradores han estudiado el metabolismo del ácido araquidónico en pólipos nasales¹⁹ y han encontrado que estas estructuras producen menos PGE2 que la mucosa nasal y que por el contrario hay mayor cantidad de LTC4 y LTB4 en ellos, a la vez que observaron la disregulación de las ciclooxigenasas 1 y 2 previamente mencionada en pacientes con intolerancia a AAS. Esto último lo demostró Steinke²⁰ al comparar la expresión de cisteinil leucotrienos (Cys-LT) y de sintetasa de LTC4 (LTC4S) en pacientes con sinusitis hiperplásica eosinofílica crónica, poliposis nasal no eosinofílica, y sujetos sanos; sus resultados fueron que el tejido eosinofílico expresa cantidades significativamente mayores de ambos marcadores.

ASMA INDUCIDA POR AAS

La importante participación de los eosinófilos en la EREA se ejemplifica en el estudio de Sladek²¹ quien observó eosinofilia y mayor concentración de proteína catiónica en lavados bronquioalveolares provenientes de pacientes intolerantes a AAS. Se ha propuesto que los eosinófilos causan daño tisular mediante la liberación de sus mediadores entre los que contamos a los Cys-LT. Hay evidencia de que en los pacientes sensibles a AAS la biosíntesis de Cys-LT está incrementada aun antes de la exposición a AINES.^{11,22} Cowburn y colaboradores²³ demostraron una sobreexpresión de LTC4S en biopsias bronquiales de pacientes con AIA; además hubo relación directa de la LTC4S con los niveles basa-



les de Cys-LT en lavados broncoalveolares y con la hiperreactividad bronquial durante el reto específico con AAS. Esta sobreexpresión enzimática se encontró primordialmente en los eosinófilos al igual que otros grupos obtuvieron el mRNA específico para esta enzima en las mismas células de pacientes intolerantes.^{24,25} El aumento de eosinófilos y mastocitos en la EREA se ha reportado tanto en biopsias bronquiales como en secreciones nasales.^{26,27}

ASPECTOS GENÉTICOS DE LA EREA

Con respecto a la ocurrencia familiar del AIA, la European Network on Aspirin Induced Asthma reportó que el 5.1% de casi 400 pacientes, tenía alguna forma familiar de la enfermedad, y los afectados eran casi siempre hermanos.²⁸ Se han hecho mapeos de los genes que codifican las enzimas COX para tratar de explicar la baja expresión de PGE2 en sujetos intolerantes a AAS, pero no se han reportado alteraciones que aclaren este fenómeno; tampoco se han encontrado diferencias en la enzima 5-LO o en la FLAP.²⁹ De este modo se ha concluido que la LTC4S es la vía metabólica distintiva en la EREA, existiendo sobreexpresión de ella en la mucosa bronquial de estos pacientes²³ hasta 5 veces más que en los pacientes asmáticos tolerantes y 18 veces más que en sujetos sanos. A este respecto, Sanak y colaboradores²⁴ relacionaron la sobreexpresión del alelo -444C de la enzima LTC4S con la presencia de sensibilidad a AAS en personas asmáticas comparados con asmáticos tolerantes y sujetos sanos; estos autores observaron un incremento del mRNA para esta enzima en eosinófilos de sangre periférica y mayor excreción urinaria de LTE4 posterior a reto específico en aquellos sujetos portadores del alelo -444C. Aunque no todos los estudios confirman esta asociación²⁹ se debe considerar que la presencia de esta variante alélica confiere un mayor riesgo de desarrollar EREA.

QUIMIOCINAS EN LA EREA

A la par de las poblaciones celulares que infiltran las mucosas tanto nasal como bronquial de estos enfermos, es de gran interés la participación del microambiente especialmente de las quimiocinas (citocinas que provocan cambios en la adhesividad, motilidad celular y quimiotaxis). RANTES induce quimiotaxis de eosinófilos aunque también atrae en menor grado linfocitos CD4+ y CD45RO, basófilos, células NK, células dendríticas, mastocitos y monocitos; eotaxina tiene una potente y selectiva actividad quimiotáctica para eosinófilos y monocitos; MCP-4 es también quimioatrayente para eosinófilos.^{30,31} El receptor de quimiocinas CCR3 es particularmente interesante debido a que eotaxina, eotaxina-2, eotaxina-3, MCP-2, -3, -4, MIP-1 α , -1 β y RANTES son

todos potentes agonistas del mismo y es expresado en eosinófilos, células Th2, basófilos y mastocitos.³¹⁻³³ Aunque el rol de las distintas quimiocinas y sus receptores han sido ampliamente estudiados en diversas patologías respiratorias, es poco lo que se conoce en relación a la enfermedad respiratoria exacerbada por AAS. Recientemente Pods y su grupo³⁴ analizaron la expresión y producción de RANTES, eotaxina y eotaxina-2 en tejido nasal obtenido de pacientes con poliposis crónica, asma intrínseca, asma intolerante a AAS y tríada clásica. Entre sus resultados destaca que tanto la proteína como el mRNA para RANTES no fue diferente entre los grupos, pero eotaxina y eotaxina-2 mostraron cifras más altas de ambos marcadores en los pacientes con tríada clásica de intolerancia a AAS.

CONCLUSIONES

El asma es una enfermedad con prevalencia en aumento a nivel global. La EREA engloba a un subgrupo de pacientes con asociación de asma, rinosinusitis polipoidea crónica e hipersensibilidad a AAS y otros AINES inhibidores de COX-1. El mecanismo por el cual se genera esta reacción de hipersensibilidad aún no está bien esclarecido; las evidencias apuntan a una alteración en el metabolismo del ácido araquidónico y ya se ha abandonado la idea de un proceso alérgico. Aunque los medicamentos modificadores de leucotrienos tienen aplicación en esta entidad muchos pacientes aún requieren esteroides tópicos y orales. Hacen falta más estudios para entender la génesis de esta enfermedad inflamatoria crónica y a la vez poder formular nuevos tratamientos más específicos, más eficientes y con menores efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Global Initiative for Asthma revised 2002.*
2. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
3. Hirshberg H. Mittheilung über einen von nebenwirkung des aspirin. *Deutsche Med Wschr* 1902; i: 416-7.
4. Widal M, Abrani P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 1922; 30: 189-92.
5. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Int Med* 1968; 68: 975-83.
6. Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(5).
7. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004; 328: 434.
8. Stevenson D, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 177-80.



9. Nizankowska E, Duplaga M, Bochenek G, Szczeklik A. Clinical course of aspirin-induced asthma. Results of AIANE. In: Szczeklik A, Gryglewski R, Vane J, editors. *Eicosanoids, aspirin and asthma*. New York: Marcel Dekker; 1998: 451-471.
10. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990; 3: 588-93.
11. Sanak M, Sampson A. Biosynthesis of cysteinyl-leukotrienes in aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 306-313.
12. Sousa A, Parikh A, Scadding G et al. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1493-99.
13. Sestini P, Armetti L, Gambaro G et al. Inhaled PGE2 prevents aspirin-induced bronchoconstriction and urinary LTE4 excretion in aspirin-sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 572-5.
14. Ferreri N, Howland W, Stevenson D, Spiegelberg H. Release of leukotrienes, prostaglandins, and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 847-854.
15. Picado C, Ramis I, Roselló 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.
16. Hamilos D, Leung D, Wood R et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 537-44.
17. Varga E, Jacobson M, Masuyama K et al. Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin-sensitive rhinitis. *Eur Respir J* 1999; 14: 610-615.
18. Grzelewska-Rzymowska I, Rozniecki J, Szmidi M, Kowalski M. Asthma with aspirin intolerance. Clinical entity or coincidence of nonspecific bronchial hyperreactivity and aspirin intolerance. *Allergol Immunopathol Madr* 1981; 9: 533-538.
19. Picado C. Nasal polyposis. *Clin Exp Allergy Rev* 2001; 1: 163-165.
20. Steinke J, Bradley D, Arango P et al. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: Importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 342-9.
21. Sladek K, Dworski R, Soja J et al. Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid of aspirin-intolerant patients with asthma after aspirin challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 940-6.
22. Nasser S, Lee T. Leukotrienes in aspirin-sensitive asthma. In: Szczeklik A, Gryglewski R, Vane J (editors). *Eicosanoids, aspirin and asthma*. New York: Marcel Dekker; 1998: 317-36.
23. Cowburn A, Sladek K, Soja J et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998; 101: 834-846.
24. Sanak M, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Szczeklik A. Enhanced expression of the leukotriene C4 synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 290-6.
25. Kawagishi Y, Mita H, Taniguchi M et al. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism in Japanese patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 936-42.
26. Nasser S, Pfister R, Christie P et al. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 90-6.
27. Kowalski M, Grzegorzczak J, Wojciechowska B, Poniatowska M. Intranasal challenge with aspirin induces cell influx and activation of eosinophils and mast cells in nasal secretions of ASA-sensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 807-14.
28. Sanak M, Szczeklik A. Genetics of aspirin induced asthma. *Thorax* 2000; 55 (Suppl 2): S45-S47.
29. Brauer J, Amelung P, Meyers D et al. Association of asthma susceptibility with a polymorphism in the leukotriene C4 synthase gene. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: A650.
30. Teran LM. CCL chemokines and asthma. *Immunol Today* 2000; 21: 235-242.
31. Gutierrez-Ramos J, Lloyd C, Gonzalo J. Eotaxin: from an eosinophilic chemokine to a major regulator of allergic reactions. *Immunol Today* 1999; 20: 500-504.
32. Owen C. Chemokine receptors in airway disease: which receptors to target? *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2001; 14: 193-202.
33. Bandeira-Melo C, Bozza P, Weller P. The cellular biology of eosinophil eicosanoid formation and function. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 393-400.
34. Pods R, Ross D, van Hulst S et al. RANTES, eotaxin and eotaxin-2 expression and production in patients with aspirin triad. *Allergy* 2003; 58: 1165-70.

Dirección para correspondencia:

A Fuentes Beltrán
Calz. Tlalpan 4502,
Col Sección XVI,
C.P. 14080.
Correo electrónico:
afbner@yahoo.com.mx