

Desensibilización al ácido acetilsalicílico para profilaxis de la preeclampsia

Prof. Dr Silvio Espínola

Encargado de Cátedra de Fisiopatología y Semiología Médica,
Universidad Nacional de Concepción. UNC.



Resumen. La preeclampsia es un factor de riesgo común de morbilidad y mortalidad materna y perinatal en todo el mundo.

La observación de que la preeclampsia se asocia con un aumento del recambio plaquetario y un aumento de los niveles de tromboxano derivado de las plaquetas, llevó a ensayos aleatorizados que evaluaron la terapia con ácido acetilsalicílico en dosis bajas, en mujeres de alto riesgo.

La profilaxis con **ácido acetilsalicílico** (AAS) en dosis bajas es la intervención farmacológica preventiva más útil.

Dado el riesgo de reacciones de hipersensibilidad al fármaco, la técnica de la desensibilización permite su administración con mayor seguridad.

Se presenta el caso clínico de una embarazada de 36 años, a la que se le realizó desensibilización y posterior profilaxis con ácido acetilsalicílico.

Abstract. Preeclampsia is a common risk factor for maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide.

The observation that pre-eclampsia is associated with increased platelet turnover and increased levels of platelet-derived thromboxane led to randomized trials evaluating low-dose aspirin therapy in high-risk women.

Low-dose acetylsalicylic acid (ASA) prophylaxis is the most useful preventive pharmacological intervention,

Given the risk of hypersensitivity reactions to the drug, the desensitization technique allows its administration with greater safety.

The article presents a clinical case of a 36-year-old pregnant woman, who underwent desensitization and subsequent prophylaxis with acetylsalicylic acid.

Palabras clave: hipersensibilidad, preeclampsia, desensibilización, AINE, urticaria.

Keywords: hypersensitivity, preeclampsia, desensitization, NSAIDs, urticaria.

La preeclampsia

La preeclampsia se refiere a un síndrome caracterizado por la nueva aparición de **hipertensión** más **proteinuria, disfunción de órganos diana o ambos** después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa.

La preeclampsia es un factor de riesgo común de morbilidad y mortalidad materna y perinatal en todo el mundo.

La atención prenatal estándar, que incluye un seguimiento estrecho de las mujeres de alto riesgo después de la gestación, aumenta las posibilidades de que la preeclampsia se detecte al principio de la evolución de la enfermedad.

El diagnóstico temprano seguido de un tratamiento adecuado, incluido el parto, puede prevenir algunas

de las secuelas graves de la enfermedad, como las convulsiones eclámpticas y la insuficiencia multiorgánica.

Dado que no existe un tratamiento curativo aparte del parto, una intervención que pudiera prevenir la preeclampsia tendría un impacto significativo en la salud materna e infantil en todo el mundo.

Se han investigado muchas estrategias diferentes para prevenir la preeclampsia en ensayos aleatorizados. No es sorprendente que la mayoría de los enfoques simples no hayan tenido éxito, dadas las complejidades de la patogenia y la probabilidad de que múltiples etiologías o vías den lugar al síndrome clínico.

La profilaxis con **ácido acetilsalicílico** (AAS) en dosis bajas es la intervención farmacológica preventiva más útil, pero la magnitud del beneficio es variable y depende de varios factores⁽¹⁻⁴⁾.

E-mail: silmatom@hotmail.com

Crterios para el diagnóstico de preeclampsia

Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg en al menos 2 ocasiones, con al menos 4 h de diferencia **después de 20 semanas de gestación en una paciente previamente normotensa** y la nueva aparición de uno o más de los siguientes*:

1. **Proteinuria** $\geq 0,3$ g en una muestra de orina de 24 h o cociente proteína/creatinina $\geq 0,3$ (mg/mg) (30 mg/mmol) en una muestra de orina aleatoria o tira reactiva $\geq 2+$ si no se dispone de una medición cuantitativa.
2. Recuento de **plaquetas** < 100.000 /microl.
3. **Creatinina** sérica $> 1,1$ mg/dL (97,2 micromol/L) o duplicación de la concentración de creatinina en ausencia de otra enfermedad renal.
4. **Transaminasas hepáticas** al menos el doble del límite superior de las concentraciones normales para el laboratorio local.
5. **Edema pulmonar**.
6. **Cefalea** persistente y de nueva aparición que no se explica por diagnósticos alternativos y no responde a las dosis habituales de analgésicos.
7. **Síntomas visuales** (p.ej: *Visión borrosa, luces intermitentes o chispas, escotomas*).

La preeclampsia se considera superpuesta cuando se presenta en una mujer con hipertensión crónica. Se caracteriza por un empeoramiento o hipertensión resistente (*especialmente aguda*), la nueva aparición de proteinuria o un aumento repentino de la proteinuria y/o una nueva disfunción significativa de órganos diana después de las 20 semanas de gestación en una mujer con hipertensión crónica.

Se estima que la incidencia de preeclampsia es de al menos el 8% para las mujeres embarazadas con cualquiera de estos factores de alto riesgo^(5,6):

- Embarazo previo con preeclampsia, especialmente de inicio temprano y con resultado adverso,
- gestación multifetal,
- hipertensión crónica,
- diabetes mellitus tipo 1 o 2,
- enfermedad renal crónica,
- enfermedad autoinmune con posibles complicaciones vasculares (*síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico*).

* Si la presión arterial sistólica es ≥ 160 mmHg o la presión arterial diastólica es ≥ 110 mmHg, la confirmación en minutos es suficiente. La respuesta a la analgesia no excluye la posibilidad de preeclampsia.

Adaptado de: Boletín de práctica No. 222 del Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG): Hipertensión gestacional y preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2020; 135: e237.

Profilaxis con ácido acetilsalicílico

Como se señaló, la profilaxis de la preeclampsia con **ácido acetilsalicílico** (AAS) a dosis bajas es la intervención que se ha mostrado más útil.

Dado el riesgo de reacciones alérgicas e hipersensibilidad con este fármaco, el recurso de la desensibilización permite su uso con mayor seguridad.

La decisión de realizar una desensibilización a AAS (*ácido acetilsalicílico*) debe individualizarse teniendo en cuenta el riesgo/beneficio, dosis requerida y duración del tratamiento dependiendo de la indicación por la que se realiza la misma.

Se denomina **desensibilización** a la inducción de un **estado temporal de tolerancia** (*definida como ausencia de respuesta clínica*) frente a un fármaco causante de una reacción de hipersensibilidad. La desensibilización se debe considerar cuando el medicamento implicado es esencial y su alternativa o no existe o no es adecuada⁽⁷⁾.

Las Recomendaciones de Seguridad y Calidad en Alergología (*RESCAL*) elaboradas por la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (*SEAIC*) establece que las desensibilizaciones a fármacos son procedimientos de riesgo extremo y alta complejidad, bien sea por la gravedad de la reacción presentada o por la existencia de comorbilidad que incrementa el riesgo de anafilaxia. Requieren ser realizadas en un Hospital de Día de Alergia (*HDdA*) ubicado en un centro que disponga de UCI/REA/Urgencias (*unidad de cuidados intensivos y reanimación*) donde poder tratar una eventual reacción grave. Debe ser llevado a cabo por facultativos especialistas en alergología y personal de enfermería con formación específica y adecuada experiencia en estas técnicas⁽⁸⁾.

La desensibilización al ácido acetilsalicílico (AAS) estaría indicada solamente en algunos subtipos de hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos (*AINE*)⁽⁹⁾:

1) Reacciones mediadas por mecanismo no inmunológico:

1a) Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (*EREA*): la desensibilización al AAS en este subtipo es relativamente fácil de alcanzar y el tratamiento crónico con AAS posterior puede mejorar los síntomas de su asma y de su rinosinusitis crónica con poliposis nasal.

1b) Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (*ECEA*): la desensibilización al AAS resulta dificultosa en algunos pacientes y los síntomas cutáneos pueden ser exacerbados por el procedimiento. Por lo tanto, **no está recomendada de forma general**, a pesar de que se han descrito casos exitosos.

1c) Urticaria/angioedema inducido por AINE (UAIA): la desensibilización a AAS es posible en la mayoría de los pacientes y el estado de tolerancia se mantiene de forma sencilla continuando el tratamiento diario con AAS.

2) Reacciones mediadas por mecanismo inmunológico:

2a) Urticaria/angioedema o anafilaxia inducida por un único AINE (UAAIUA): **no** existen datos sobre desensibilizaciones al AINE culpable en este subtipo y debido a la ausencia de reactividad cruzada con AINE de otros grupos pueden prescribirse estos sin incidencia.

2b) Reacciones de hipersensibilidad no inmediata inducidas por AINE (RHNA): **no existen datos sobre desensibilización en este subtipo**. Al igual que ocurre en el caso de UAIA pueden prescribirse AINE de otros grupos al no existir reactividad cruzada. En los pacientes con reacciones tardías severas como la necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática aguda generalizada, neumonitis o nefritis están contraindicadas las pruebas de exposición oral al fármaco sospechoso, así

como la realización de desensibilizaciones al mismo. En los casos menos severos de reacciones tardías como los exantemas maculopapulares no se han descrito desensibilizaciones en la bibliografía.

Las indicaciones de la desensibilización a AAS en pacientes con EREA y UAIA son⁽⁹⁾:

1. **Antiagregación plaquetaria:** tratamiento de síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular; prevención secundaria de eventos cardiovasculares (*posteriormente a un síndrome coronario agudo o de un accidente cerebrovascular, pacientes con cirugía de bypass coronario, pacientes con enfermedad arterial periférica y pacientes con síndrome antifosfolípido*); y prevención primaria de eventos cardiovasculares (*pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares y pacientes con síndrome antifosfolípido*).
2. **Prevención primaria de cáncer colorrectal o de ovario.**
3. **Tratamiento crónico con AINE** (*pacientes con osteoartritis grave, espondiloartropatías seronegativas*).
4. **Tratamiento de la Enfermedad Respiratoria Exacerbada por ácido acetilsalicílico (EREA)** con mala evolución de su rinosinusitis y/o asma (*para algunos esta es la única indicación*).

La desensibilización farmacológica se puede realizar en pacientes de cualquier edad.

Las desensibilizaciones se han realizado con seguridad en mujeres embarazadas cuando las terapias alternativas no eran posibles (*p. e., para administrar penicilina a una mujer alérgica a la penicilina con sífilis*^(10,11), pero **no encontramos bibliografía que indique desensibilización con AAS en pacientes con hipersensibilidad y alto riesgo de preeclampsia.**

Protocolos de desensibilización a ácido acetilsalicílico (AAS)

En el año 1922 fue descrita la primera desensibilización realizada a un paciente con EREA (*enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico*)⁽¹²⁾, pero no fue hasta 1980 que se descubrió el papel de la desensibilización al AAS y su tratamiento a diario posterior con fines terapéuticos tratando de mejorar los síntomas nasosinusales y pulmonares de los pacientes con EREA⁽¹¹⁾. Posteriormente ha ido aplicándose la desensibilización al AAS en las diferentes indicaciones descritas anteriormente.

Los protocolos de desensibilización como tratamiento de la EREA más extendidos son los derivados de Stevenson y cols de Scripps Clinic (*La Jolla, EEUU*)⁽¹³⁾.

En el caso de que el objetivo sea la antiagregación plaquetaria (*dado que la dosis requerida de AAS es menor y deben alcanzarse niveles terapéuticos con la mayor brevedad posible*), han tomado especial importancia los protocolos de desensibilización al AAS que logran alcanzar la dosis diana en menos de un día (*se han descrito protocolos con una duración entre media hora y 5 horas y media*) permitiendo la realización de de-sensibilizaciones en pacientes que requieren alcanzar dosis terapéuticas en escasas horas. Esto resulta de vital importancia en el tratamiento antiagregante urgente en pacientes con cardiopatía isquémica que van a ser sometidos a angioplastia^(14,15).

Caso clínico

Paciente de 36 años de edad, enfermera, domiciliada en la ciudad de Luque, embarazada de 13 semanas, nulípara, consulta por hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico (*comprimido de 500 mg*) y otros AINE (*antiinflamatorios no esteroideos*) desde los 13 años, ocasionándole, a los 30 minutos de la ingestión del fármaco, edema de labios y ojos, urticaria en miembros inferiores y superiores, sucediendo lo mismo con ibuprofeno y diclofenac.

Se administró a la paciente 100 mg de ácido acetilsalicílico, para ver la tolerancia a dosis bajas y a los 35 minutos presentó edema de labio inferior y prurito en palma de mano y cuero cabelludo, que mejoró con la administración de clorfeniramina por vía intramuscular.

Tabla 1 - Protocolo de Diez Villanueva

Diez-Villanueva et al 2016⁽¹⁵⁾

Dosis (mg)	Dosis acumulada (mg)	Duración
12,5-25-50-100	187,5	1 h 30 min.

Protocolo de Diez Villanueva modificado (utilizado)

Dosis (mg)	Dosis acumulada (mg)	Duración
18,75-25-50-100-125	318,75	2 h 30 min.

Esquema de desensibilización utilizado

Hora	Dosis	Cuadro clínico
14:00 h	Placebo	Asintomático
14:30 h	18,75 mg AAS	Asintomático
15:00 h	25 mg AAS	Asintomático
15:30 h	50 mg AAS	Asintomático
16:00 h	100 mg AAS	Asintomático
16:30 h	Se retira la paciente	Asintomático
A las 24 h	125 mg	Asintomático
A las 48 h	125 mg	Asintomático
A las 72 h	125 mg	Asintomático
A los 7 días	125 mg	Asintomático

Como antecedentes patológicos personales, presenta hipertensión arterial, diabetes tipo II e hipotiroidismo, razón por la cual su ginecoobstetra le indica ácido acetilsalicílico 125 mg/día hasta las 36 semanas del embarazo. No refiere rinitis, asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasal, enfermedad respiratoria exacerbada por AINE, ni urticaria crónica. Tampoco refirió reacciones cutáneas tardías.

La paciente no presentaba ningún síntoma compatible con Covid-19, tampoco tenía contactos cercanos, por su antecedente de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico se procede a la desensibilización con el fármaco de acuerdo al **protocolo de Diez Villanueva, modificado**^(16,17) (*ver tabla 1*).

Posteriormente, la paciente toleró la dosis diaria de 125 mg de ácido acetilsalicílico sin presentar ningún síntoma.

Discusión

La observación de que la preeclampsia se asocia con un aumento del recambio plaquetario y un aumento de los niveles de tromboxano derivado de las plaquetas llevó a ensayos aleatorizados que evaluaron la terapia con ácido acetilsalicílico en dosis bajas, en mujeres que se pensaba tenían un mayor riesgo de padecer la enfermedad⁽¹⁸⁻²³⁾.

El ácido acetilsalicílico en dosis bajas es el único fármaco para el que existe evidencia convincente de beneficio en la reducción del riesgo de preeclampsia.

Para las mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia, se sugiere profilaxis con ácido acetilsalicílico en dosis bajas (*grado 2B*). Es posible al menos una reducción modesta (≥ 10 por ciento) en la incidencia de preeclampsia y sus secuelas (*restricción del crecimiento, parto prematuro*).

Se usan 81 mg de ácido acetilsalicílico al día para la prevención de la preeclampsia en mujeres con alto riesgo. La evidencia emergente sugiere un beneficio de dosis de 100 a 150 mg y posiblemente 162 mg.

Se sugiere comenzar con ácido acetilsalicílico en la 12^o o 13^o semana de gestación e idealmente antes de las 16 semanas y seguir con ácido acetilsalicílico hasta el parto. Algunos autores han sugerido la suspensión

a las 36 semanas o 5 a 10 días antes del parto para, en teoría, disminuir el riesgo de hemorragia durante el parto.

Algunos estudios refieren que se debe evitar el uso de dosis de ácido acetilsalicílico superiores a 81 mg al día en pacientes embarazadas porque puede contribuir al sangrado materno y fetal y al cierre prematuro del conducto arterioso⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico, suelen ser bien toleradas, por lo que podría obviarse la realización de la desensibilización al ácido acetilsalicílico. Sin embargo, esta paciente tenía alto riesgo, no toleraba dosis bajas de ácido acetilsalicílico, no existía un fármaco alternativo, por lo tanto, podría considerarse hoy día, como una indicación más, para la desensibilización a este medicamento en este contexto.

Aprobado para publicación: 16/08/21

Bibliografía

- Cadavid AP. ácido acetilsalicílico: el mecanismo de acción revisado en el contexto de las complicaciones del embarazo. *Front Immunol* 2017; 8: 261.
- Duley L, Meher S, Hunter KE y col. Agentes antiplaquetarios para prevenir la preeclampsia y sus complicaciones. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019.
- Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A y col. ácido acetilsalicílico para el ensayo de prevención de la preeclampsia basada en evidencias: efecto de la ácido acetilsalicílico en la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 612.e1.
- Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevención de la preeclampsia mediante tratamiento antiplaquetario temprano. *Lancet* 1985; 1: 840.
- Opinión del Comité ACOG No. 743: Uso de ácido acetilsalicílico en dosis bajas durante el embarazo. *Obstet Gynecol* 2018; 132: e44.
- Hauspurg A, Sutton EF, Catov JM, Caritis SN. Efecto de la ácido acetilsalicílico sobre los resultados adversos del embarazo asociados con la hipertensión en estadio 1 en una cohorte de alto riesgo. *Hipertensión* 2018; 72: 202.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
- Vidal C, Antolin D, Reano M, Valero A, Sastre J, Collaborators, et al. Safety and Quality Recommendations in Allergy Medicine (Spanish acronym, RESCAL). *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2018;28(Suppl. 1):1-39.
- Makowska J, Makowski M, Kowalski ML. NSAIDs Hypersensitivity: When and How to Desensitize? *Current Treatment Options in Allergy*. 2015;2(2):124-40.
- Wendel GD Jr, Stark BJ, Jamison RB y col. Alergia y desensibilización a la penicilina en infecciones graves durante el embarazo. *N Engl J Med* 1985; 312: 1229.
- Ziaya PR, Hankins GD, Gilstrap LC 3rd, Halsey AB. Desensibilización y tratamiento con penicilina intravenosa durante el embarazo. *JAMA* 1986; 256: 2561.
- Widal F, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *La Presse Medicale*. 1922;30:189-93.
- Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Aspirin-sensitive asthma: tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1980;66(1):82-8.
- Stevenson DD, Simon RA. Selection of patients for aspirin desensitization treatment. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(4):801-4.
- Chopra AM, Diez-Villanueva P, Cordoba-Soriano JG, Lee JKT, Al-Ahmad M, Ferraris VA, et al. Meta-Analysis of Acetylsalicylic Acid Desensitization in Patients With Acute Coronary Syndrome. *The American journal of cardiology*. 2019;124(1):14-9.
- Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *The American journal of cardiology*. 2005;95(4):509-10.
- Diez-Villanueva P, Antuna P, Mugica MV, Belver MT, Aguilar R, Alfonso F. Aspirin desensitization in patients with acute coronary syndrome. *Medicina intensiva*. 2016;40(7):452-4.
- Diez-Villanueva P, Pineda R, Sanchez PL, Tornero P, Fernandez-Aviles F. Desensitization to acetylsalicylic acid in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Experience in a tertiary center. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(6):494-6.
- Benigni A, Gregorini G, Frusca T, et al. Efecto de la ácido acetilsalicílico en dosis bajas sobre la generación fetal y materna de tromboxano por las plaquetas en mujeres con riesgo de hipertensión inducida por el embarazo. *N Engl J Med* 1989; 321: 357.
- Schiff E, Peleg E, Goldenberg M y col. El uso de ácido acetilsalicílico para prevenir la hipertensión inducida por el embarazo y reducir la proporción de tromboxano A2 a prostaciclina en embarazos de riesgo relativamente alto. *N Engl J Med* 1989; 321: 351.
- Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. La ácido acetilsalicílico de dosis baja previene la hipertensión inducida por el embarazo y la preeclampsia en primigrávidas sensibles a la angiotensina. *Lancet* 1986; 1: 1.
- Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevención de la preeclampsia mediante tratamiento antiplaquetario temprano. *Lancet* 1985; 1: 840.
- McParland P, Pearce JM, Chamberlain GV. Ecografía Doppler y ácido acetilsalicílico en el reconocimiento y prevención de la hipertensión inducida por el embarazo. *Lancet* 1990; 335: 1552.
- Dekker GA, Sibai BM. ácido acetilsalicílico en dosis bajas en la prevención de la preeclampsia y el retraso del crecimiento fetal: justificación, mecanismos y ensayos clínicos. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 214.
- James AH, Branciazio LR, Price T. Aspirin and reproductive outcomes. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63:49-57.
- Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976;295:530-3.