



◇ Comunicación breve

Angioedema y broncoconstricción paradójica secundarios a bromuro de ipratropio/salbutamol administrados por inhalador de dosis medida en pacientes alérgicos a la soya

Blanca María Morfin-Maciel,¹ Blanca María Castillo-Morfin.²

¹Alergólogo.

²Médico General.

Hospital Ángeles Mocol. México, D.F.

PALABRAS CLAVE:

Angioedema,
broncoconstricción
paradójica, bromuro
de ipratropio/sal-
butamol, alergia a
la soya, vehículos,
conservadores,
México.

Resumen

Introducción: Existen algunos informes en los que se ha relacionado el uso de la combinación de bromuro de ipratropio/salbutamol, con broncoconstricción súbita y urticaria en pacientes con alergia a la soya.

Métodos: Describimos cuatro casos en quienes se demostró alergia a la soya, que presentaron angioedema y agravamiento de broncoconstricción secundarios al uso de bromuro de ipratropio/salbutamol administrado por inhalador de dosis medida (IDM).

Resultados: Cuatro pacientes (dos adultos y dos niños) presentaron agravamiento del broncoespasmo y angioedema facial al recibir tratamiento de rescate para exacerbación de asma con bromuro de ipratropio/salbutamol por IDM. En todos se demostró por prueba cutánea y RAST IgE/IgG alergia a la soya. Los síntomas desaparecieron rápidamente al administrarles antihistamínicos y salbutamol nebulizado.

Conclusiones: En los casos presentados de broncoconstricción paradójica y angioedema relacionados al uso de bromuro de ipratropio/salbutamol en inhalador de dosis medida, se confirmó una reacción de hipersensibilidad inmediata con la soya, usada como aditivo en el inhalador, mediante RAST alérgico-específico y pruebas cutáneas.

KEYWORDS:

Angioedema, paradoxical bronchoconstriction, ipratropium bromide/salbutamol, soy lecithin, vehicles, preservatives, Mexico.

Angioedema and paradoxical bronchoconstriction secondary to ipratropium bromide/salbutamol administered by metered dose inhaler in patients with soy allergy

Abstract

Introduction: There are some reports on the association between the use of ipratropium bromide/salbutamol and paradoxical bronchoconstriction and urticaria in patients with soy allergy.

Methods: We describe four patients who displayed angioedema and paradoxical bronchoconstriction secondary to ipratropium bromide/salbutamol administered by metered-dose-inhaler (MDI). In all of them soy allergy was demonstrated.

Results: Four patients, two children and two adults, exhibited paradoxical bronchoconstriction and angioedema secondary to ipratropium bromide/salbutamol administered by MDI. In all of them, soy allergy was substantiated by skin prick test and IgG/IgE RAST. The symptoms quickly disappeared with antihistaminics and nebulized salbutamol.

Conclusions: In the cases where paradoxical bronchoconstriction and angioedema associated with the use of ipratropium bromide/salbutamol in MDI an immediate hypersensitivity reaction to soy was confirmed, which is used as an additive in the MDI, through allergen-specific IgE determination and skin tests.

Introducción

El bromuro de ipratropio (BI) es un anticolinérgico broncodilatador que ha sido utilizado por más de 35 años como tratamiento de rescate en las crisis de asma,¹ cuando se utiliza combinado con salbutamol, se obtiene un efecto broncodilatador aditivo.²

En 1982 se describió por primera vez el empeoramiento súbito en la obstrucción bronquial al utilizar BI nebulizado con una caída del PEF entre 26% y 32% en tres pacientes adultos con asma grave,³ postulándose que la broncoconstricción podría ser secundaria a un incremento en la viscosidad del esputo.⁴ Dos años después se demostró en un estudio doble ciego, que el BI disminuía la cantidad de esputo, sin afectar la viscosidad o el peso seco del mismo.⁵

Posteriormente se relacionó el broncoespasmo paradójico con una respuesta idiosincrática del músculo liso al anticolinérgico,⁶ al ion bromuro,⁷ a los conservadores de la solución (cloruro de benzalconio y EDTA),⁸ a la tonicidad,^{9,10} y al pH ácido del diluyente.¹¹ A la fecha, existen más de 30 informes sobre broncoconstricción relacionados a BI.^{11,12} En 1991, Fine describió un episodio de

broncoconstricción grave, laringoespasmo y anafilaxia en una paciente asmática adulta con alergia a la soya; descubrió que uno de los ingredientes inertes del BI era la lecitina de soya. El laboratorio encargado de la manufacturación del broncodilatador aclaraba en el empaque que 'el producto podía agravar la tos en tres de 100 pacientes tratados', pero no especificaba que contenía soya.¹³ Recientemente se relacionó el uso de BI con urticaria y alergia a soya.¹⁴

Presentación de los casos

Caso 1: Niña de cuatro años, con antecedentes de asma y rinitis alérgica secundarios a alergia a la leche, trigo, ácaros y soya. Acudió a urgencias por presentar exacerbación de asma. En la sala de espera, el padre le aplicó la combinación de bromuro de ipratropio/salbutamol en IDM con aero-cámara, lo que unos segundos después incrementó las sibilancias, la frecuencia cardíaca y respiratoria, y la dificultad respiratoria. Minutos después presentó edema de labios, párpados y puente de la nariz, por lo cual le aplicaron un antihistamínico y nebulizaciones con salbutamol, con buena respuesta de broncodilatación rápida y sin efectos adversos.

Caso 2: Masculino de 10 años con diagnóstico reciente de asma leve persistente y alergia a leche, soya, encino, capriola, ácaros del polvo y gato. Presentó exacerbación de asma relacionada a exposición a un gato. Al aplicar los padres tratamiento de rescate ambulatorio con bromuro de ipratropio/salbutamol en IDM presentó rápidamente angioedema facial y empeoramiento de los síntomas de asma, por lo cual suspendió los medicamentos inhalados. Acudió a urgencias, donde se administró antihistamínico inyectado y salbutamol nebulizado, con mejoría inmediata de los síntomas respiratorios y resolución del angioedema (**Figura 1**).

Caso 3: Masculino de 28 años con datos clínicos de asma persistente moderada que no había recibido tratamiento. Al practicar una espirometría en el consultorio y posterior a la aplicación de BI/salbutamol en IDM como broncodilatador, presentó tos incoercible seca, taquicardia, taquipnea y caída inmediata del FEV₁ de 33%, con sibilancias audibles en todos los campos pulmonares, que cedieron rápidamente al administrar salbutamol nebulizado, adrenalina y oxígeno. Una hora después del procedimiento presentó angioedema de párpados y labios, que remitió con la administración de un antihistamínico IM. Los paraclínicos demostraron IgE total de 875 UI/mL con RAST positivo clase 4a fresno, capriola y der p, una IgE específica para

soya de 34.2 mcg/mL (clase 4), e IgG específica para soya de 6.5 mcg/mL (clase 1).

Caso 4: Mujer de 58 años con asma persistente moderada quien después de inhalar BI/salbutamol en IDM presentó broncoconstricción súbita y una hora más tarde edema de párpados, frente, puente de la nariz y conjuntiva ocular, motivo por el cual acude a consulta (**Figura 2**). Todas las manifestaciones cedieron rápidamente con la inyección de un antihistamínico vía IM y salbutamol nebulizado. Una exploración oftalmológica descartó incremento de la presión intraocular.

Discusión

Las reacciones adversas al BI son poco frecuentes. En un lapso de 35 años de uso continuo, se han publicado solamente 30 casos de broncoconstricción paradójica secundaria,^{11,12} un choque anafiláctico y dos casos de urticaria.^{13,14} En un estudio de farmacovigilancia realizado con adultos en un hospital de enseñanza, se encontraron reacciones

♦ **Figura 1.** Masculino de 10 años con alergia a la soya y angioedema secundario al uso de la combinación bromuro de ipratropio/salbutamol en inhalador de dosis medida. Presenta edema blando facial con signo de Godet o fóvea positivo en la frente.



♦ **Figura 2.** Mujer de 58 años con alergia a la soya, presentó edema palpebral, de puente de la nariz y conjuntiva ocular secundario al uso de bromuro de ipratropio/salbutamol en inhalador de dosis medida.



adversas leves al BI en tres de 63 prescripciones (4.8%), pero ninguno de ellos presentó broncoconstricción paradójica.¹⁵

Un estudio reciente valoró las alteraciones intraoculares que pudieran ocurrir por absorción inadvertida de BI/salbutamol usando aero-cámara o nebulizador en 20 niños, sin encontrar ningún efecto farmacológico secundario en el tamaño o respuesta de la pupila o en la presión intraocular.¹⁶ En este trabajo documentamos un caso de edema conjuntival relacionado al uso de BI/salbutamol en IDM en un adulto con alergia a la soya.

La lecitina de soya utilizada como vehículo y conservador en el BI/salbutamol en IDM, fue reconocida como '*posible*' agente causal de broncoconstricción y anafilaxia en 1991,¹³ desde entonces se ha relacionado con dos casos más de urticaria.¹⁴ La mayoría de episodios de broncoconstricción paradójica desencadenados por BI/salbutamol en IDM se han relacionado a los conservadores, vehículos y aditivos contenidos en la solución,¹⁷ y se presentan en pacientes sin alergia a la soya.¹⁸ Actualmente se cuestiona el uso de conservadores, ya que los dispositivos estériles con volúmenes y dosis fijas, como el IDM, previenen la contaminación del medicamento, evitando desarrollo bacteriano;¹⁸ sin embargo la broncoconstricción paradójica se presenta, aún en productos libres de conservadores y vehículos.^{11,19}

Con base en la escala de Naranjo,²⁰ la probabilidad de que un efecto adverso se relacione a medicamentos puede ser definitiva, probable, posible o dudosa.

Una reacción 'definitiva', es la que sigue a una secuencia temporal razonable, y se confirma con la mejoría al suspender el medicamento, y reaparición del evento con la re-exposición. En la reacción 'probable', existe una secuencia temporal y mejoría al suspender el medicamento, pero no se efectúa una re-exposición. Una reacción 'posible', sigue una secuencia temporal, pero podría explicarse por las características propias de la enfermedad del individuo. Una reacción es 'dudosa' cuando puede relacionarse con diversos factores diferentes al medicamento recibido.²⁰

En los casos clínicos descritos la reacción fue 'probable' pues existió una secuencia temporal y mejoría al suspender el medicamento, pero los pacientes no autorizaron una re-exposición al mismo. El hecho de que todos los pacientes hayan presentado resolución de la broncoconstricción al

utilizar salbutamol nebulizado, confirma la sospecha de alergia al vehículo del IDM, ya que la soya no está contenida entre los conservadores y vehículos del salbutamol.¹⁷

El dispositivo RespiMat®, un MDI que combina BI/salbutamol, es una nueva generación de inhaladores, que aumenta el depósito pulmonar de medicamento, aun en pacientes con pobre esfuerzo inhalatorio y no contiene lecitina de soya. Utiliza como conservador y estabilizador el cloruro de benzalconio y el ácido etilendiamina tetraacético (EDTA). Este dispositivo conteniendo BI/salbutamol ocasiona una muy baja incidencia de broncoconstricción paradójica¹⁹ y ofrece una buena opción para sustituir el IDM en pacientes con alergia a la soya.

Conclusiones

La lecitina de soya es ampliamente utilizada como emulsificante, excipiente o vehículo en diversos medicamentos, por lo que puede ocasionar reacciones adversas severas en individuos alérgicos, por exposición como alérgeno 'oculto', ya sea por vía oral, tópica, intravenosa o inhalada.^{13,14}

El uso de BI en su nueva presentación (RespiMat®), no contiene lecitina de soya, por lo que puede ser utilizado, al igual que la combinación de BI/salbutamol en solución para nebulizar, con seguridad y eficacia en pacientes con alergia a la soya.

Referencias

1. Lightbody IM, Ingram CG, Legge JS, Johnston RN. Ipratropium bromide, salbutamol and prednisolone in bronchial asthma and chronic bronchitis. Br J Dis Chest 1978;72:181-6.
2. Ward MJ, Fentem PH, Roderick SW, Davies D. Ipratropium bromide in acute asthma. BMJ 1981;282:598-600.
3. Connolly CK. Adverse reaction to ipratropium bromide. BMJ 1982;285:934-5.
4. Crompton GK. Sputum viscosity and long-term ipratropium bromide nebuliser therapy. Lancet 1982;1:1243.
5. Ghafouri MA, Patil KD, Kass I. Sputum changes associated with the use of ipratropium bromide. Chest 1984;86:387-93.
6. Jolobe OMP. Adverse reaction to ipratropium bromide. BMJ 1982;285:1425-6.
7. Rafferty P, Beasley R, Howart P, et al. Bronchoconstriction induced by nebulised ipratropium bromide: relation to the bromide ion. BMJ 1986;293:1538-9.
8. Beasley CR, Rafferty P, Holgate ST. Bronchoconstrictor properties of preservatives in ipratropium bromide (Atrovent) nebuliser solution. BMJ 1987;294:1198-9.
9. Schoeffel RE, Anderson SD, Altouyan RE. Bronchial hyperreactivity in response to inhalation of ultrasonically nebulised solutions of distilled water and saline. BMJ 1981;283:1285-7.
10. Mann JS, Howarth PH, Holgate ST. Bronchoconstriction induced by ipratropium bromide in asthma: relation to hypotonicity. BMJ 1984;289:469-70.
11. O'Callaghan C, Milner AD, Swarbrick A. Paradoxical bronchoconstriction in wheezing infants after nebulised preservative free iso-osmolar ipratropium bromide. BMJ 1989;299:1433-4.
12. Rafferty P, Beasley R, Holgate ST. Comparison of the efficacy of preservative free ipratropium bromide and Atrovent nebuliser solution. Thorax 1988;43:446-50.
13. Fine SR. Possible reactions to soya lecithin in aerosols. JACI 1991;87:600.

14. Béliveau S, Gaudreault P, Goulet L, et al. Type I hypersensitivity in an asthmatic child allergic to peanuts: was soy lecithin to blame? *J Cutan Surg* 2008;12:27-30.
15. Jamali AN, Aqil M, Alam MS, et al. A pharmacovigilance study on patients of bronchial asthma in a teaching hospital. *J Pharm Bioallied Sci* 2010;2:333-6.
16. Watson WT, Shuckett EP, Becker AB, Simons EF. Effect of nebulized ipratropium bromide on intraocular pressures in children. *Chest* 1994;105:1439-41.
17. Beasley R, Fishwick D, Miles JF, Hendeles L. Preservatives in nebulizer solutions: risks without benefit. *Pharmacotherapy* 1998;18:130-9.
18. Facchini G, Antonicelli L, Cinti B, et al. Paradoxical bronchospasm and cutaneous rash after metered-dose inhaled bronchodilators. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996;51:201-3.
19. Hodder R, Pavia D, Dewberry H, et al. Low incident of paradoxical bronchoconstriction in asthma and COPD patients during chronic use of Respimat soft mist inhaler. *Respir Med* 2005;99:1087-95.
20. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.