

R. 19600

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

T. D.
N/35



APORTACION AL ESTUDIO DEL ASMA INDUCIDO POR SULFITOS

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
Sevilla, a los 16 de Mayo de 1991

Ana María Navarro Pulido

Tesis presentada para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Lda Ana María Navarro Pulido.

Sevilla, 1991



AVDA. DR. FEDRIANI S/N
41009 - SEVILLA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

DIRECCION

José Conde Hernández, Profesor Titular de Patología General y Propedéutica Clínica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla, y Jefe del Servicio de Inmunología y Alergia del Hospital Universitario Virgen Macarena

CERTIFICA: que Dña Ana María Navarro Pulido ha realizado el trabajo "APORTACION AL ESTUDIO DEL ASMA INDUCIDO POR SULFITOS" bajo su dirección, y que reúne todos los requisitos necesarios para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral.

Y para que conste y surta los efectos oportunos expido el presente, en Sevilla a diez de Diciembre de Mil novecientos noventa y uno.

A handwritten signature in black ink, appearing to be "J. Conde", is written over a large, stylized, looped flourish that extends downwards and to the left.

A mi familia

El presente trabajo, con el que aspiro al grado de doctor, supone la materialización de un sueño de varios años. Durante este tiempo, y a la vez que avanzaba mi formación alergológica, fue gestándose la idea de este proyecto. Durante su realización han tenido cabida alternativamente la ilusión y la desesperanza, la constancia y la tentación de claudicar, como suele ocurrir cuando las metas no están cercanas en el tiempo y no se obtienen gratificaciones a corto plazo. Todo ello lo doy hoy por bien empleado y debo confesar que siento una sincera satisfacción de ver inicialmente terminado este proyecto.

Siempre he pensado que la gratitud debe expresarse personalmente y más que con palabras, mediante un comportamiento y actitud a largo plazo. No obstante, hay casos como éste en los que no sería justo dejar de manifestarlo públicamente y es por ello que quiero expresar mi agradecimiento:

Al profesor Conde Hernández, por sus inestimables consejos y orientación en la dirección de esta tesis.

A todo el Servicio de Alergia del Hospital Universitario Virgen Macarena, y en especial al Dr. Monteseirín y al Dr. Orta.

Al Dr. Aramburu y a la Dra Fernández por el asesoramiento en el estudio estadístico.

A Esteban, mi marido, que me apoyó y me dio ánimo en tantos momentos de desaliento.

A Esteban, mi hijo, compañero inseparable durante buena parte del trabajo experimental y cuyo comportamiento intraútero fue ejemplar.

INDICE

INTRODUCCION	1
A.- ADITIVOS	2
A.1- CONCEPTO DE ADITIVO	2
A.2- RECUERDO HISTORICO	2
A.3- CLASIFICACION	4
A.4- USO COMUN DE LOS ADITIVOS. JUSTIFICACION	11
A.5- SEGURIDAD EN SU USO	12
A.5.1- Legislación. Nomenclatura	13
A.5.2- Toxicidad	13
A.5.3- Dosis máxima diaria permitida	15
A.5.4- Listas positivas	16
A.6- ADITIVOS Y PATOLOGIA ALERGOLOGICA	17
B.- SULFITOS	21
B.1- BIOQUIMICA	21
B.2- LEGISLACION	25
B.3- USOS	26
B.3.1- Industria alimentaria y bebidas	26
B.3.2- Industria farmacológica	29
B.3.3- Otras industrias	31

C.- ASMA BRONQUIAL INDUCIDO POR SULFITOS	32
C.1- CONCEPTO E HISTORIA	32
C.2- FUENTES DE EXPOSICION	34
C.2.1- Alimentos y bebidas	35
C.2.2- Fármacos	36
C.2.3- Exposición ambiental	42
C.3- CUADRO CLINICO	43
C.3.1- Forma habitual de presentación	43
C.3.2- Otras patologías producidas por sulfitos	46
C.3.3- Estudios en distintos grupos de población	47
C.4- INCIDENCIA	51
C.5- ETIOLOGIA. MECANISMOS PATOGENICOS	63
C.5.1- Generación de SO ₂	63
C.5.2- Mecanismo IgE mediado	67
C.5.3- Deficiencia de sulfito oxidasa	71
C.5.4- Degranulación inespecífica de basófilos y mastocitos	75
C.5.5- Acción sobre la unión neuromuscular	76
C.5.6- Otras teorías	77
C.6- DIAGNOSTICO	79
C.6.1- Indicaciones para la prueba de provocación oral con sulfitos ..	80
C.6.2- Test de provocación oral	81
C.6.2.1- Metodologías	82
C.6.2.2- Valoración del test y dosis de provocación	90
C.6.2.3- Desensibilización	92

C.6.3- Provocación inhalativa	93
C.6.4- Otras vías de provocación	96
C.6.5- Resultado de los estudios de provocación	97
C.6.6- Estudios de bloqueo	99
C.7- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	102
C.8- TRATAMIENTO	104
C.8.1- Tratamiento de urgencia	104
C.8.2- Tratamiento profiláctico	106
C.8.2.1- Evitación	106
C.8.2.2- Pruebas para detectar sulfitos en las comidas	109
C.8.2.3- Tratamiento médico	111
C.9- FUTURO. IMPORTANCIA DEL PROBLEMA	112
OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	115
MATERIAL Y METODO	118
A.- ELECCION DE LA MUESTRA	119
A.1- CRITERIOS DE EXCLUSION	120
A.2- CRITERIOS DE SELECCION	120
B.- METODO	121
B.1- CUESTIONARIO CLINICO	121
B.2- THB CON METACOLINA	123

B.3- PRUEBAS CUTANEAS	128
B.4- TEST DE PROVOCACION ORAL CON MB SODICO	128
C.- METODOLOGIA ESTADISTICA	131
RESULTADOS	132
R.1- CUESTIONARIO CLINICO	133
R.2- THB CON METACOLINA	139
R.3- PRUEBAS CUTANEAS	150
R.4- TEST DE PROVOCACION ORAL CON MB SODICO	150
DISCUSION	155
CONCLUSIONES	172
RESUMEN	176
BIBLIOGRAFIA	181

INTRODUCCION

A.- ADITIVOS

A.1- CONCEPTO DE ADITIVO

Se denomina aditivo a toda sustancia que, sin constituir por sí misma un alimento, ni poseer valor nutritivo, se agrega intencionadamente a los alimentos y bebidas en cantidades mínimas, con objeto de modificar sus caracteres organolépticos, o facilitar o mejorar su proceso de elaboración y/o conservación¹.

A.2- RECUERDO HISTORICO

Los aditivos se agregan voluntariamente a los alimentos con una finalidad tecnológica o bien para ejercer una influencia de tipo psíquico sobre el consumidor; forman parte de nuestra alimentación diaria como componentes de los alimentos que consumimos y ayudan a satisfacer nuestras necesidades de nutrición y gratificación.

Si bien el uso de aditivos se ha vuelto indiscriminado en los últimos años, ya desde el principio de los tiempos el hombre se ha visto en la necesidad de modificar sus alimentos para facilitar su conservación: el empleo de la sal, el ahumado, el secado de los alimentos, la salmuera, la maceración de aromatizantes dentro de cuerpos grasos, etc, han sido técnicas de conservación utilizadas a lo largo de los siglos. En Mesopotamia, 3000 años a.C. ya conservaban el pescado y la carne en vasijas llenas de aceite de sésamo y desde 1600 años a.C. se conoce el uso de la sal en Babilonia y

Judea. Los antiguos egipcios empleaban colorantes como el azafrán y todos los pueblos orientales desde la más remota antigüedad usaban numerosas especias para tratar sus comidas². Se conoce como los griegos utilizaban el anhídrido sulfuroso para fumigar sus casas, así como los romanos y egipcios, que lo empleaban para limpiar sus vasijas de vino³. No podemos olvidar que el motivo fundamental que dió lugar al descubrimiento de América en el siglo XV fue buscar una nueva ruta para poder proporcionar especias a los países europeos².

Es en el siglo XVIII cuando Lavoisier estudia los fenómenos de transformación de los alimentos bajo la influencia de la temperatura, presión atmosférica, humedad, luz y aire, y reconoce los distintos cambios que se producen en los alimentos y las dificultades en su conservación. No es hasta el siglo XIX cuando la Bacteriología explica el papel de los microorganismos en la descomposición de los alimentos y se comienza con el uso de derivados fenólicos del tipo de los paraoxibenzoatos, o el ac. ascórbico. Posteriormente se introducen los antioxidantes, se reduce la humedad por adición de electrólitos y se comienzan a utilizar los emulsificantes⁴.

Hasta mediados del siglo pasado sólo se utilizaban colorantes naturales (azafrán, carotenos, cochinilla, caramelo, cúrcuma)⁵. En 1826 se descubre el primer colorante artificial, la anilina, y en 1856 se sintetiza la mauvina⁶.

En la actualidad se calculan entre 2.000 y 20.000 el número de aditivos intencionales que se encuentran en nuestras comidas⁷, sin contar con los no intencionales (como es el caso de la penicilina que se encuentra en la leche)⁸.

El uso de aditivos alimentarios se ha desarrollado considerablemente en las últimas décadas como consecuencia del perfeccionamiento en las técnicas de

preparación y comercialización de los productos alimenticios, y la mayor disponibilidad de derivados sintéticos procedentes de la industria química, capaz de proporcionar distintos aditivos que cubran las necesidades de la industria alimentaria (evitar el deterioro de alimentos, abaratar su coste, despertar el interés del consumidor, etc.)⁹.

A.3- CLASIFICACION

Una primera clasificación nos dividiría a los aditivos en naturales y sintéticos, siendo estos últimos los más utilizados en nuestros días.

Atendiendo a su función podemos clasificar los aditivos en^{10,11}:

a) Sustancias que evitan las alteraciones químicas y biológicas:

* **Conservantes:** inhiben el crecimiento de microorganismos, impidiendo la fermentación, enmohecimiento y putrefacción.

* **Antioxidantes:** impiden o retrasan los fenómenos de oxidación química, evitando que lípidos y vitaminas se oxiden por acción del Oxígeno, la luz o trazas de metales. El enranciamiento de los alimentos puede dar lugar a pérdida de su valor nutritivo, que se formen compuestos de olor y sabor desagradables y que aparezcan compuestos tóxicos como pueden ser los peróxidos.

b) Sustancias que modifican los caracteres organolépticos:

* **Colorantes:** proporcionan o refuerzan el color, por lo que se añaden a los alimentos para mejorar su presentación y sugerir la identificación de sabores.

* **Agentes aromáticos:** proporcionan olor y sabor a los alimentos a los que se incorporan.

* **Edulcorantes:** transmiten un sabor semejante al de la sacarosa. Se utilizan como sustitutivos o reforzadores de los azúcares naturales.

* **Potenciadores del sabor:** son sustancias que no poseyendo por sí mismas prácticamente sabor, son capaces de intensificarlo en aquellos alimentos a los que se añaden; se emplean cuando el sabor puede haber quedado disminuido como consecuencia de los pasos tecnológicos llevados a cabo en la elaboración del producto.

c) Sustancias estabilizadoras del aspecto y características físicas: proporcionan a los alimentos el aspecto y consistencia adecuados. Se incluyen en este grupo los emulgentes, estabilizadores, espesantes, antiapelmazantes y humectantes.

d) Coadyuvantes tecnológicos: sustancias que se añaden a los alimentos durante los procesos de transformación o elaboración para facilitar los mismos, pero que desaparecen posteriormente, por lo que se supone que no van a encontrarse en el producto final (aunque sí puedan estar presentes sus metabolitos o derivados). Se incluyen en este grupo los disolventes de extracción, neutralizadores, clarificantes agentes de lavado y pelado, antiespumantes, reguladores del pH (acidulantes, neutralizantes y alcalinizantes).

Los aditivos más importantes y frecuentes en cuanto a uso dentro de cada grupo quedan recogidos en la siguiente clasificación^{24,12}:

1) Conservantes:

a) Agentes conservantes:

Acido ascórbico (E200), Sorbato sódico (E201), Sorbato potásico (E202), Sorbato cálcico (E203), Acido benzoico (E210), Benzoato sódico (E211), Benzoato potásico (E212), Benzoato cálcico (E213).

Parahidroxibenzoato de etilo (E214), Derivado sódico del éster etílico del ácido parahidroxibenzoico (E215), Parahidroxibenzoato de propilo (E216), Derivado sódico del éster propílico del ácido parahidroxibenzoico (E217), Parahidroxibenzoato de metilo (E218), Derivado sódico del éster metílico del ácido parahidroxibenzoico (E219).

Anhídrido sulfuroso (E220), Sulfito sódico (E221), Bisulfito sódico (o Sulfito ácido de Sodio) (E222), Disulfito (Metabisulfito o Pirosulfito) sódico (E223) o potásico (E224), Sulfito cálcico (E226), Bisulfito cálcico (o Sulfito ácido de Calcio) (E227), Sulfito ácido de Potasio (E228).

Difenilo (E230), Ortofenilfenol (E231), Ortofenilfenato sódico (E232), Thiobendazol (E233), Acido fórmico (E236), Formiato sódico (E237), Formiato cálcico (E238), Hexametilentetramina (E239).

b) Conservantes, sustancias destinadas a otros usos con poder antimicrobiano secundario:

Nitrito potásico (E249) o sódico (E250), Nitrato sódico (E251) o potásico (E252), Acido acético (E260), Acetato potásico (E261), Diacetato sódico (E262), Acetato cálcico (E263), Acetato láctico (E270), Acido propiónico (E280), Propionato sódico (E281) o cálcico (E282) o potásico (E283), Anhídrido carbónico (E290).

2)Antioxidantes:

a)Productos que solo poseen acción antioxidante:

Acido L ascórbico (E300), L ascorbato sódico (E301) o cálcico (E302), Diacetato de ascorbilo (E303), Palmitato de ascorbilo (E304), Tocoferoles de origen natural (E306), Tocoferol de síntesis alfa (E307) o gamma (E308) o delta (E309), Galato de propilo (E310), Galato de octilo (E 311), Galato de dodecilo (E312), Butilhidroxianisol (E320), Butilhidroxitolueno (E321).

b)Sustancias con otras funciones además de antioxidantes:

Anhídrido sulfuroso (E220), Sulfito sódico (E221), Disulfito sódico (E223), Sulfito ácido de Sodio (E222), Disulfito potásico (E224), Sulfito cálcico (E226), Lecitinas (322).

c)Sustancias sinérgicas al poder antioxidante de otras sustancias:

Acido láctico (E270), Lactato sódico (E325), Lactato potásico (E326), Lactato cálcico (E327), Acido cítrico (E330), Citrato sódico (E331), Citrato potásico (E332), Citrato cálcico (E333). Acido tartárico (E334), Tartrato de Sodio (E335), Tartrato de Potasio (E336), Tartrato sódico potásico (E337), Acido ortofosfórico (E338), Ortofosfato de Sodio (E339), Ortofosfato de Potasio (E340), Ortofosfato de Calcio (E341), Ester cítrico de los mono y diglicéridos de los ácidos grasos alimentarios (E472).

3)Colorantes:

a)Colorantes para la masa y la superficie de los alimentos:

Curcumina (E100), Lactoflavina (E101), Tartrazina (E102), Amarillo quinoleína (E104), Amarillo naranja S (E110), Acido carmínico (cochinilla) (E120), Azorubina (E122),

Amaranto (E123), Rojo cochinilla A (Ponceau 4R) (E124), Eritrosina (E127), Azul patentado V (E131), Indigotina (Carmín de índigo) (E132), Clorofilas (E140), Complejos cúprico clorofilinas (E141), Verde ácido brillante BS (E142), Caramelo (E150), Negro brillante BN (E151), Carbón medicinal vegetal (E153), Carotenoides (E160), Xantofilas (E161), Rojo remolacha (E162), Antocianos (E163), Dióxido de titanio (E171).

b)Colorantes para la superficie de los alimentos solamente:

Oxido e hidróxido de hierro (E172), Carbonato cálcico (E170), Aluminio (E173), Plata (E174), Oro (E175).

c)Materias colorantes sólo para ciertos usos:

Pigmento rubis (litol rubino) (E180), Colorantes para cortezas de quesos.

4)Agentes aromatizantes:

a)Aromatizantes de sabor:

Cloruro de Sodio, Glutamato de Sodio, Sorbitol (E420), Glicerol, Lactosuero hidrolizado, Sustancias amargantes naturales, Anhídrido carbónico (E290), Acido láctico (E270), Acido málico, Acido cítrico (E330), Acido tartárico (E334), Acido ortofosfórico (E338), Gluco- delta lactona, Acido guanílico y sus sales, Acido inisínico y sus sales.

b)Agentes de aromatización: Aromas de fumar, Aromas artificiales no nocivos, Etilmaltol.



5)Edulcorantes:

Ciclamato (H6880), Ciclamato cálcico (H6881), Ciclamato sódico (H6882), Sacarina (H6884), Sacarina sódica (H6886), Sacarina cálcica (H6887), Aspartamo.

6)Potenciadores del sabor:

Etil maltol (H5514), Acido glutámico (H5801), Glutamato potásico (H5504), Glutamato sódico (E621), Acido guanílico (H5810), Guanilato sódico (E627), Guanilato potásico (H5813), Acido inosínico (H5814), Inosinato sódico (E631), Inosinato potásico (H5817).

7)Agentes emulsificantes, estabilizantes, espesantes y gelificantes:

Lecitinas (E322), Ortofosfato de Sodio (E339), Ortofosfato de Potasio (E340), Ortofosfato de Calcio (E341), Acido algínico (E400), Alginato de Sodio (E401), Alginato de Potasio (E402), Alginato amónico (E403), Alginato de Calcio (E404), Alginato de propilenglicol (E405), Agar agar (E406), Carragenanos (E407), Harina de algarroba (E410), Harina de granos de guar (E412), Goma adragante (o goma de tragacanto) (E413), Goma arábica (E414), Goma xantana (E415), Sorbitol y jarabe de sorbitol (E420), Manitol (E421), Glicerol (E422), Pectinas (E440), Fosfatos y polifosfatos (E450), Celulosa microcristalina (E460), Metilcelulosa (E461), Hidroxipropilcelulosa (E463), Hidroxipropilmetilcelulosa (E464), Metietilcelulosa (E465), Carboximetilcelulosa (E466), Sales de Sodio, Potasio, Calcio y ácidos grasos (E470), Mono y diglicéridos de ácidos grasos (E471), Esteres acético, láctico, cítrico, tartárico de mono y diglicéridos de ácidos grasos (E472), Sucroésteres (E473), Sucroglicéridos (E474), Esteres poliglicéricos de ácidos grasos (E475), Esteres de propilenglicol de ácidos grasos (E477), Estearoil 1 2 lactilato de Sodio (E481) o de

Calcio (E482), Tartrato de estearoilo (E483).

8) Coadyuvantes tecnológicos:

a) Agentes antiaglomerantes:

Carbonato cálcico (E170), Carbonato de Magnesio (E504), Ortofosfato de Calcio (E341), Silicato sódico (E550), Estearato magnésico (E572).

b) Estructurantes de la textura:

Anhídrido carbónico (E290), Protóxido de Nitrógeno, Estearato de Magnesio, Glicéridos de ácidos grasos, Estearoil lactilato de Calcio (E480), Sorbitol (E420), Glicerol (E422), Papaína, L Cisteína, Acido cítrico (E330), Sulfato de Aluminio, Carbonato de Magnesio.

c) Reguladores del pH:

Acidos acético (E260), láctico (E270), cítrico (E330), tartárico (E334), ortofosfórico (E338), adípico (H8020), carbónico (H8030), fumárico (H8050), málico (H8080) y succínico (H8140); Glucodeltalactona (E575).

Hidróxido amónico (H8001), cálcico (E526) y sódico (E524).

Acetatos potásico (E261), cálcico (E263), sódico (H8016); Lactatos sódico (E325), potásico (E326), cálcico (E327); Citratos sódico (E331), potásico (E332), cálcico (E333); Tartratos sódico (E335), potásico (E336), cálcico (H8162), doble de Sodio y Potasio (E337); Ortofosfatos sódico (E339), potásico; Difosfato monocálcico (H8110), Difosfato sódico (E450), Carbonatos sódico (E500) y cálcico (E170), Bicarbonato sódico (E500); Fumaratos sódico (H8053), potásico (H8052) y cálcico (H8051); Cloruro de Estaño (H8066), Malato cálcico (H8082), Malato potásico (H8085), Malato sódico (H8086),

Sulfato cálcico (H8131).

A.4- USO COMUN DE LOS ADITIVOS. JUSTIFICACION.

Es en el siglo XIX con el desarrollo de los procesos de síntesis química y de la tecnología alimentaria cuando se generaliza el tratamiento industrial de los alimentos, con la utilización habitual de aditivos en este campo.

La mayoría de alimentos, bebidas y comidas preparadas (para calentar, congeladas, desecadas, etc) contienen varios aditivos; su uso es generalizado en las distintas ramas de la industria alimenticia: confitería, pastelería, productos lácteos, chacinas, salazones, bebidas (carbonatadas, alcohólicas, zumos), conservas (vegetales, carnes, pescados), etc.

Muchos de estos aditivos son necesarios para hacer que nuestras comidas sean seguras. Es impensable en nuestros días disponer de alimentos con plenas garantías para el consumo que no contengan aditivos². Como contrapartida, algunos de ellos producen efectos indeseables en algunas personas, como resultado de alergia, intolerancia o idiosincrasia⁸.

La justificación del uso de aditivos es aceptada por las administraciones públicas de todos los países. La OMS estima que el empleo de aditivos está justificado cuando se trate de preservar las propiedades nutritivas de los alimentos, de disminuir las pérdidas mejorando las propiedades de conservación de los productos, o de resaltar aquellos aspectos que los hacen más atractivos para el consumidor. Debe, en cambio, evitarse su empleo cuando tiende a enmascarar los efectos de técnicas de fabricación

o de manipulación defectuosas, o de manera general, inducir a error o engaño al consumidor¹⁰.

Pero no sólo es en el campo de la alimentación donde los aditivos desarrollan un papel fundamental, sino también en la industria farmacéutica. En una especialidad farmacológica se distinguen componentes o principios activos (aquellos a los que se atribuye la acción) y componentes inactivos; éstos pueden clasificarse en excipientes (los que se adicionan al medicamento para proporcionarle las características fisicoquímicas y galénicas idóneas) y aditivos (los que se añaden para mejorar los caracteres organolépticos, la estabilidad, e incluso para incrementar el valor nutritivo)¹³.

Para proteger a los principios activos de la acción de microorganismos, así como evitar la oxidación de sus componentes, se utilizan aditivos del tipo de los conservantes; se hace imprescindible su uso en las presentaciones orales, donde la entrada de aire con su correspondiente carga de O₂ y microorganismos haría peligrar la estabilidad del medicamento. Más discutido es el uso de colorantes, aromatizantes, y en general de los aditivos que mejoran los caracteres organolépticos¹⁴.

A.5- SEGURIDAD EN SU USO

La necesidad de disponer de aditivos que puedan calificarse como inocuos, y que ofrezcan garantías al consumidor y al elaborador de alimentos, ha dado lugar a numerosos estudios, para evaluar sus riesgos en un consumo habitual.

A.5.1- Legislación. Nomenclatura

La proliferación de los aditivos de síntesis y la frecuencia de su uso ha obligado a los distintos países a elaborar legislaciones que regulen su utilización. En España, mediante la Resolución 26 de Febrero de 1981¹⁵ se aprueba la ordenación de las listas positivas de aditivos autorizados para su uso en diversos productos alimenticios. Así mismo, con la Resolución 11 de Abril de 1983¹² se asigna número de identificación a los aditivos alimentarios autorizados para la elaboración de alimentos, siguiendo la nomenclatura de la CEE, que atribuye a cada aditivo una cifra de tres dígitos precedido de la letra E (de Europa). Para los aditivos que no tuvieran asignada numeración en la CEE, se utiliza una numeración nacional de cuatro dígitos precedida de la letra H¹⁰. El Real Decreto 2058/1982 del 12 de Agosto de ese año, normaliza el etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios envasados¹⁶.

Con respecto a las normas que rigen el uso de los aditivos que contienen los medicamentos, para registrar una especialidad farmacéutica son necesarios, entre otros trámites, presentar una memoria analítica de la composición cualitativa completa del fármaco; en ella se hacen constar todos los componentes de la especialidad, la cantidad exacta en que cada uno de ellos va en la fórmula y se especifica si se trata de un principio activo o de un excipiente o aditivo¹³.

A.5.2.- Toxicidad

En Septiembre de 1955 se reunió por primera vez la Conferencia Mixta

FAO/OMS sobre Aditivos Alimentarios y creó un Comité de Expertos para regir el empleo de aditivos y establecer métodos uniformes y adecuados que permitiesen valorar la inocuidad de las sustancias utilizadas como aditivos alimentarios. En 1957 este comité estableció los métodos de ensayo toxicológico a que deben ser sometidos estas sustancias: el procedimiento de ensayo recomendado establece los animales que han de servir de material de estudio (especie, número, condiciones de crianza, alimentación), la duración de las pruebas (toxicología aguda, subaguda y crónica), la naturaleza de las pruebas complementarias (carcinogénesis, embriotoxicidad, efectos mutagénicos), etc¹⁰.

Se entiende por efecto tóxico el que comporta la lesión específica de uno o más órganos, y está en relación directa con la cantidad de sustancia ingerida. Para valorar la toxicidad de un aditivo se requieren estudios a tres niveles:

a) **Toxicidad aguda:** son los efectos que se producen al ser administrado el aditivo a dosis única. Para determinarla se define el concepto de Dosis Letal 50 (DL 50), que es la cantidad de sustancia que a dosis única, vía oral o parenteral, es capaz de producir la muerte del 50% de los animales tratados en el plazo de 15 días. Cuando se estudia la toxicidad aguda de un aditivo, se ensaya inicialmente una dosis de 2 gr/Kg de peso del animal por vía oral y parenteral. Cuando esta dosis no es tóxica, no se exige determinar la DL 50.

b) **Toxicidad subaguda:** sería la producida por el consumo de dosis fijas y repetidas por vía oral y por otra vía durante un tiempo mínimo igual al 10% de la longevidad media de la especie animal que se estudia.

c) **Toxicidad crónica:** se estudia manteniendo la administración de dosis fijas y repetidas del aditivo durante toda la vida del grupo de animales de experimentación e incluso durante la vida de la primera y segunda generación de estos animales¹⁷.

La dificultad para realizar ensayos en el hombre hace imprescindible completar los estudios sobre aditivos con una vigilancia epidemiológica regular de la población. Esto es totalmente necesario puesto que los ensayos con animales no abarcan más de un aditivo a la vez¹⁰, y en el hombre es común la ingesta de varios de ellos concomitantemente, con lo que existe la posibilidad de que se sumen los efectos tóxicos de dos o más aditivos.

A.5.3.- Dosis máxima diaria permitida

Cuando un aditivo ha superado todos los estudios toxicológicos, se considera apto para el consumo humano, y en virtud de todos los datos obtenidos, el Comité de Expertos fija una Dosis Diaria Máxima Aceptable (DDMA), que no debe sobrepasarse para que no aparezcan efectos tóxicos¹⁷. También conocida como Ingesta Diaria Admisible (IDA), es la dosis diaria, expresada en mg/Kg de peso corporal, que puede admitirse en razón de su absorción prolongada durante un largo periodo de tiempo (incluso durante toda la vida) y que no entraña peligro para la salud del consumidor¹⁰. La DDMA de cada aditivo suele fijarse en una cifra que es la décima parte de la dosis usada en los estudios de toxicidad crónica y que se ha comprobado que no produce efectos adversos¹⁷.

A.5.4- Listas positivas

Aceptada la justificación del uso de aditivos, se hace necesario elaborar procedimientos que regulen las formas de autorización y las condiciones de uso. El sistema adoptado por los países de la CEE, incluido España, es el denominado sistema de listas positivas estrictas. El sistema establece la prohibición general de todos los productos que no figuran en la listas autorizadas, que son revisadas periódicamente por la autoridad pública.

El sistema de lista positiva se considera como el más adecuado para garantizar la protección de la salud de los consumidores; para conseguir este objetivo no basta con la existencia de listas de autorización de uso (listas positivas amplias u horizontales), sino que deben determinar con precisión los límites de uso autorizados, estableciendo las categorías de alimentos donde pueden utilizarse y las dosis máximas. A este sistema se le conoce como el de listas positivas en sentido estricto o verticales, y es el adoptado por los países de la CEE¹⁸.

El hecho de que un aditivo figure en una lista positiva significa que esta sustancia ha superado una serie de ensayos toxicológicos que aseguran, dentro de un análisis de riesgo calculado, su inocuidad. Las listas positivas deben estar sometidas a permanente revisión, por medio de una adecuada investigación epidemiológica de los posibles efectos de los aditivos sobre la población¹⁰. Todos los aditivos alimentarios se reevaluarán siempre que sea necesario, de acuerdo con los cambios en las condiciones de aplicación y los nuevos datos científicos. Esta reevaluación motivará las modificaciones correspondientes en las listas positivas^{19,20,21}.

A.6.- ADITIVOS Y PATOLOGIA ALERGOLOGICA

Un aditivo ideal debe ser aquel que esté químicamente definido y perfectamente estudiado para evitar riesgos tóxicos y alérgicos²². La posibilidad de aparición de reacciones de hipersensibilidad y/o intolerancia a los aditivos, al contrario del riesgo toxicológico no va a depender de la dosis (los efectos tóxicos están relacionados directamente con la cantidad de sustancia ingerida y debe existir una sobredosificación, un efecto acumulativo o una lesión preexistente en los órganos de metabolización y excreción); tampoco dependerá de la sustancia en sí, sino de la existencia de un terreno predispuesto por parte de algunos individuos, lo cual es difícilmente previsible²³. La predisposición individual en algunas personas hace que, aún en contacto con cantidades no tóxicas del aditivo, puedan desarrollarse reacciones por mecanismos patogénicos diversos, siendo la mayor parte de las veces de tipo pseudoalérgico²⁴.

En ocasiones es difícil relacionar una determinada patología con el uso de aditivos, como ocurre en algunos casos de presunta alergia a medicamentos en niños; es frecuente que en la historia clínica se relacione a la patología presentada con múltiples medicamentos, cuyo nexos de unión es la presentación farmacéutica en forma de solución o suspensión; en este caso es probable que sean los aditivos conservantes o colorantes los implicados en el cuadro²³. En este sentido existe una preocupación creciente por conocer los aditivos contenidos en las preparaciones farmacológicas de mayor consumo^{25,26}.

La incidencia en la población general de reacciones frente a aditivos contenidos en alimentos se desconoce. Desde que en 1959 Lockey²⁷ describió el caso de tres pacientes con historia de urticaria tras la ingesta de tabletas que contenían tartrazina, han ido apareciendo numerosas publicaciones en las que se inculpan a los aditivos como desencadenantes de urticaria y angioedema²⁸, asma²⁹ e incluso conductas hiperactivas³⁰.

Los principales aditivos con importancia en patología alergológica^{31,32,33} son los siguientes:

1)**Sulfitos**: la patología producida por este grupo de aditivos se desarrollará a lo largo del presente trabajo.

2)**Butilhidroxianisol (BHA) y Butilhidroxitolueno (BHT)**: son antioxidantes fenolados ampliamente utilizados en la industria farmacéutica, cosmética y alimentaria, en sustancias cuyo componente básico es la grasa. Pueden desencadenar urticaria y angioedema³⁴, dermatitis de contacto³⁵ y urticaria de contacto³⁶. Aunque en 1973 se comunicó que un grupo de pacientes con asma y rinitis eran sensibles a estos antioxidantes³⁷, otros estudios no lo han corroborado³⁸.

3)**Acido benzoico y benzoatos**: frecuentemente utilizados como conservantes en fármacos y alimentos, pues en condiciones de pH bajo inhiben a la mayor parte de bacterias y levaduras. Pueden producir asma bronquial³⁹ e incluso con mayor incidencia en pacientes que padecen asma e intolerancia a la aspirina⁴⁰. Está perfectamente

establecida la capacidad de estos agentes para producir dermatitis y urticaria de contacto³⁶, así como reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE que ocurren con el uso de anestésicos locales⁴¹.

4) **Nitritos y nitratos:** se encuentran en la mayoría de alimentos procesados de charcutería y salazones; la combinación de estos aditivos con la mioglobina muscular da lugar a la formación de un compuesto estable, la nitrosomioglobina, que confiere el color rosado a dichos productos; así mismo en el transcurso de la cocción producen una inhibición eficaz del crecimiento del *Clostridium Botulinum*²³. Pueden desencadenar asma bronquial, urticaria o angioedema y dermatitis de contacto.

5) **Tartrazina:** colorante de síntesis FD&C amarillo nº5. En 1958, Speer⁴² advierte que la tartrazina puede causar asma bronquial infantil. En 1968 Samter y Beers⁴⁰ establecen la relación entre la sensibilidad a AAS y la producción de broncoespasmo por tartrazina. Aunque estudios posteriores no corroboran estos resultados, al ser la tartrazina un derivado pirazolónico puede dar lugar a reacciones cruzadas con AINE⁶ y desencadenar crisis de asma en pacientes con intolerancia a estos fármacos.

Además del asma bronquial, donde más frecuentemente se ha implicado a la tartrazina es en la producción de urticaria y angioedema crónicos⁴³. Pueden existir reacciones cruzadas de intolerancia con otros aditivos, como el benzoato sódico y otros colorantes⁴⁴. También hay casos descritos de púrpura y dermatitis de contacto.

6) **Otros colorantes,** tanto azoicos (ponceau, amarillo naranja) como no azoicos (eritrosina, indigotina): también se les atribuye la capacidad de producir asma bronquial

y urticaria o angioedema⁴⁵, pero con una frecuencia mucho menor que la tartrazina.

7) Glutamato monosódico: ampliamente utilizado por su propiedad de potenciador de los sabores. Se ha descrito como la causa del "Síndrome de Restaurante Chino", que se produce tras comer en un establecimiento de este tipo. Se caracteriza por cefalea, sensación de quemazón en la espalda y cuello, tirantez en el tórax, náuseas y sudoración. Se ha descrito que el glutamato monosódico puede producir asma bronquial⁴⁶, así como urticaria y angioedema.

B.- SULFITOS

B.1.- BIOQUIMICA

El término de sulfitos es genéricamente empleado para designar a un grupo de aditivos químicos que se utilizan como conservantes y antioxidantes y cuya característica común es que son capaces de liberar SO_2 . Se utilizan en la industria alimentaria y farmacéutica como sales sódica y potásica en las formas químicas de sulfitos, bisulfitos y metabisulfitos, así como el dióxido de Azufre. La forma sólida, el metabisulfito, se convierte por hidratación en el interior de una solución ácida en bisulfito, y posteriormente en radicales sulfito o en ácido sulfuroso y dióxido de Azufre, dependiendo del pH, la temperatura y la fuerza iónica de la solución⁴⁷ (figura 1).

En agua las formas de sulfitos (anión sulfito, anión bisulfito y SO_2 como gas disuelto) existen en un equilibrio dinámico, y dependiendo del pH este equilibrio se desplaza (hacia la formación de ácido sulfuroso a pH bajo, a pH intermedio prevalece la forma de bisulfito y con pH alto el ion sulfito). El SO_2 puede ser generado del ácido sulfuroso a pH ácido (como en el estómago)³. Estos efectos del pH sobre los sulfitos deberán ser considerados a la hora de diseñar estudios con ellos.

Independientemente de su estructura química o vía de administración, los sulfitos entran en contacto con las secreciones ácidas salivares, bronquiales o gástricas a temperatura corporal, lo que da lugar a la formación de SO_2 en la luz del tracto respiratorio o gastrointestinal⁴⁷ (figura 2).

Debido a todo este intercambio y como las sales de sulfitos pueden liberar SO_2 , las concentraciones de éstos en comidas pueden ser expresadas en partes por millón

FIGURA 1 : Conversión química del Mb hasta S02

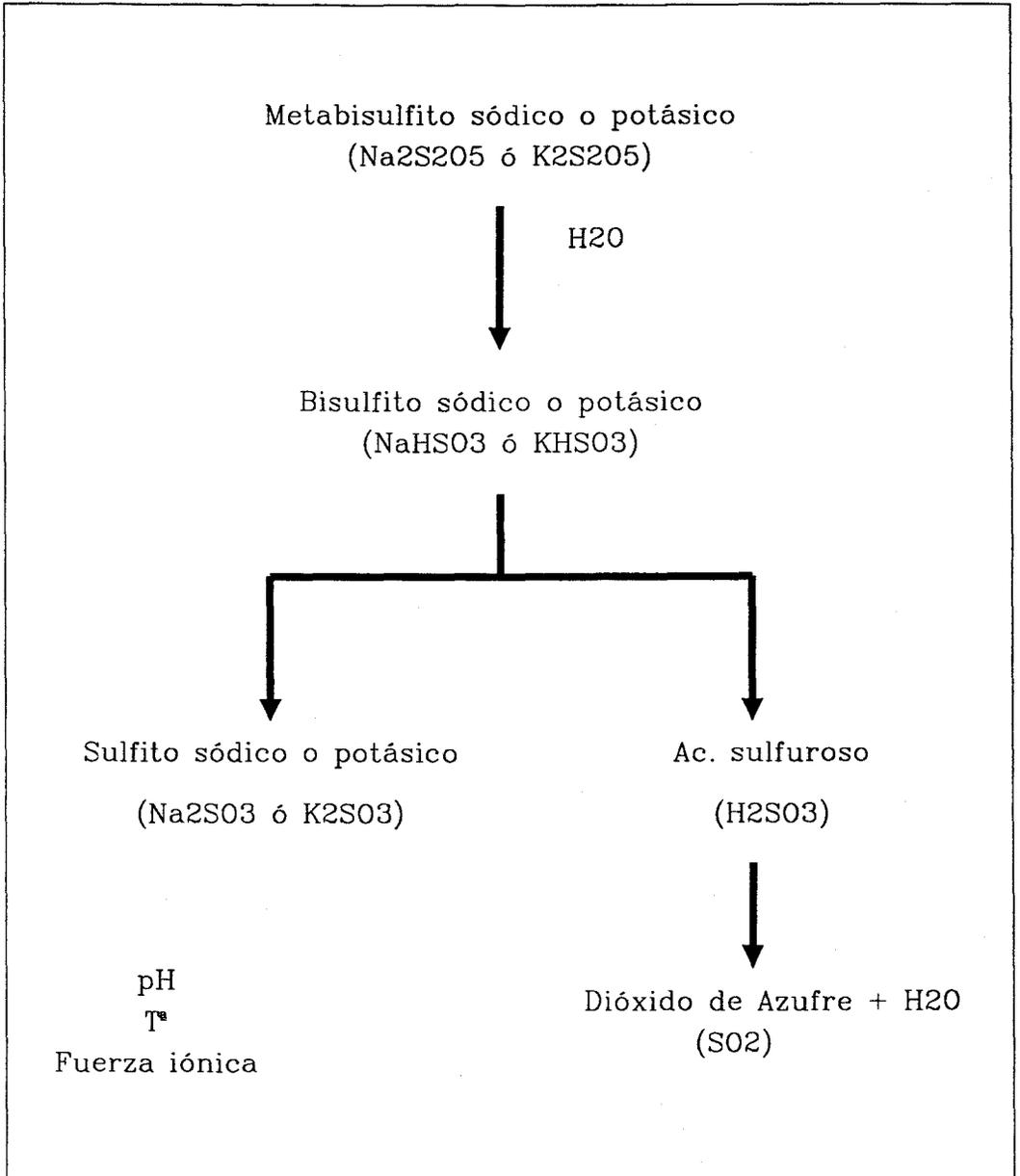
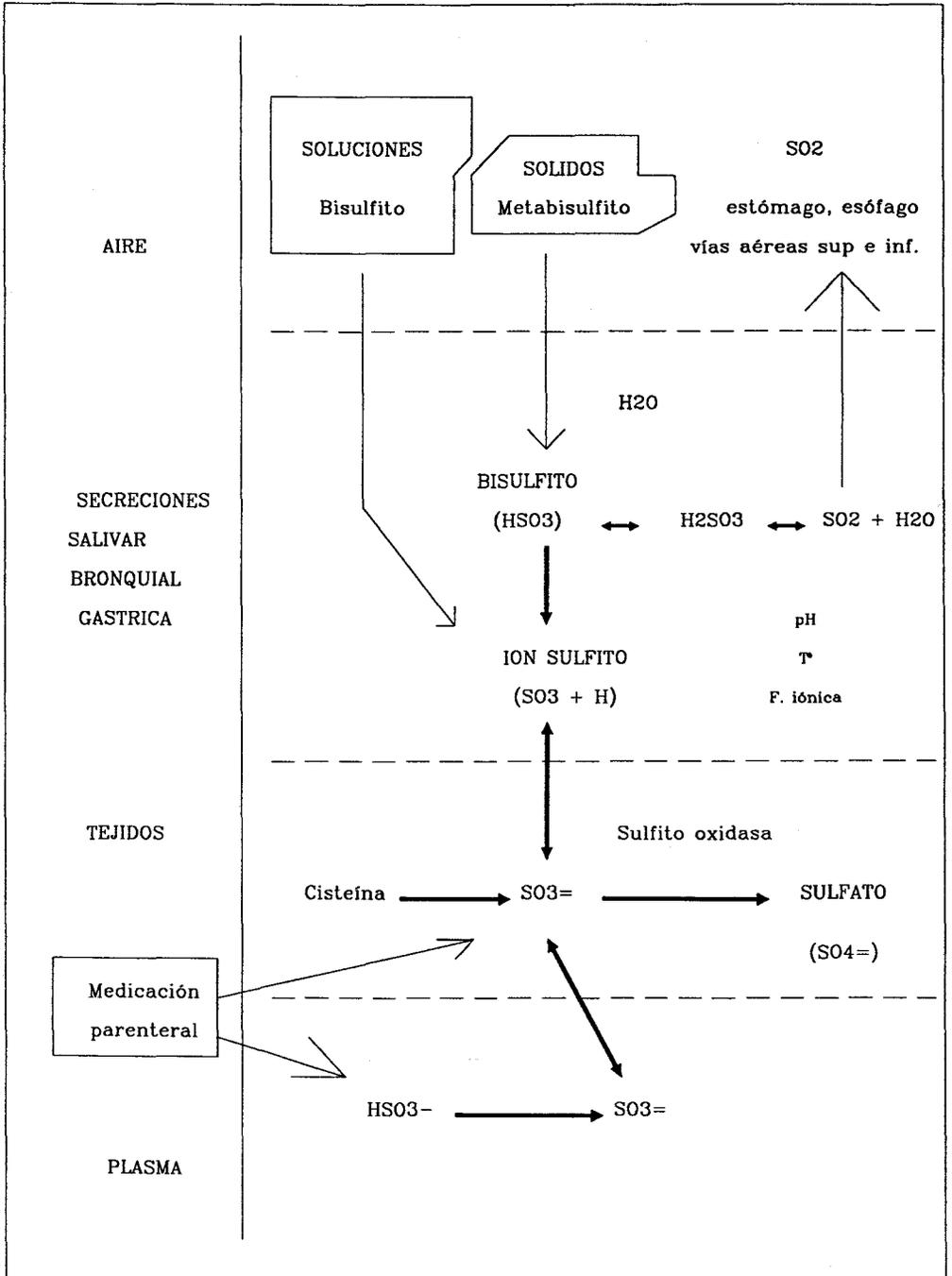


FIGURA 2 : Bioquímica y exposición a sulfitos





(ppm) de SO_2 ; a la inversa, el contenido de SO_2 puede ser expresado bien como equivalentes de SO_2 o como miligramos (mg) de sulfitos. La conversión de SO_2 a sulfitos⁴⁸ es la siguiente: 1 ppm de SO_2 es igual a 1 mg de sulfito/Kg ó litro de comida o bebida.

Los sulfitos que llegan del exterior se suman a los producidos endógenamente como resultado del metabolismo de los aminoácidos; esto aumenta la demanda de la enzima sulfito oxidasa, que es la responsable del paso de sulfito activo a sulfato inactivo⁴⁷, que es excretado por la orina.

Los sulfitos son altamente reactivos y pueden combinarse con gran número de componentes biológicos como azúcares reducidos, proteínas y lípidos. Algunas de estas reacciones son reversibles y otras no. La posible disociación de estas formas combinadas puede servir como reservorio para sulfitos "libres"³.

Otra propiedad de los sulfitos es que inactivan a la vitamina B_1 , lo que puede dar lugar a avitaminosis. En los estudios llevados a cabo en ratas, si se mantienen un suplemento de tiamina, los animales no enferman ni padecen efectos atribuibles hasta 300 mg/Kg por día. En aquellos a los que no se les administra el suplemento de tiamina, los efectos tóxicos aparecen a dosis de 50 mg/Kg y día⁴⁹.

En estudios sobre toxicidad, se ha constatado que ésta puede llegar tanto por vía oral como inhalativa. Con respecto a la toxicidad oral, no se han encontrado efectos adversos en un número pequeño de individuos ingiriendo dosis de hasta 400 mg de equivalentes de SO_2 por día⁵⁰. Sin embargo, la ingesta de 4-6 gr/día en sujetos sanos produce náuseas, vómitos e irritación gástrica y puede dar lugar a hemorragia

gastrointestinal⁵¹. Incluso dosis menores, como 1500 mg de una vez, producen vómitos en la mayoría de los pacientes⁵².

Estudios sobre toxicidad por vía inhalatoria indican que el SO₂ a 6-12 ppm en individuos sanos causa inmediatamente irritación de nariz y garganta, así como broncoconstricción. A niveles más elevados da lugar a edema laringotraqueal, pulmonar y muerte⁵³.

B.2- LEGISLACION

Los sulfitos estaban reconocidos hasta hace poco por la FDA como sustancias inocuas "generally recognised as safe" (GRAS), para el uso en comidas. Sin embargo, estas regulaciones están bajo continuas revisiones y sujetas a cambios. Así el 8 de Agosto de 1986, la FDA prohibió el uso de los sulfitos (y retiró su reconocimiento de inocuidad) en los alimentos que se sirven frescos, salvo las patatas⁵⁴. Así mismo tampoco se permite su uso en carnes y otros alimentos reconocidos como fuentes de tiamina, debido a la propiedad que poseen los sulfitos para destruir ésta⁵⁵.

En 1985 la FDA propuso que los alimentos envasados que contienen niveles detectables de sulfitos superiores a 10 ppm deben hacer constar a estos aditivos en la lista de ingredientes del etiquetado⁵⁶.

La legislación española¹⁵ autoriza el empleo de seis tipos de sulfitos con la siguiente identificación: anhídrido sulfuroso (E220), sulfito sódico (E221), sulfito ácido de Sodio (E222), metabisulfito sódico (E223), metabisulfito potásico (E224) y

sulfito cálcico (E226). Regula el uso de estos agentes en determinados alimentos, incluyendo las cantidades autorizadas expresadas en ppm de SO₂. Algunos ejemplos serían sus indicaciones de uso en salchichas crudas (450 ppm), superficie de jamones (450 ppm), vinos y mostos (50-450 ppm), sidra (320 mg/l), vinagre (250 mg/l), zumos de frutas (50 ppm), cremogenados (1500 ppm), cerveza (30 mg/l), aceitunas (100 mg/Kg), conservas vegetales (100 ppm), galletas (50 mg/Kg), turrón y mazapanes (50 ppm), crustáceos frescos y congelados (100 mg/Kg), etc^{15,20,21}.

Se considera que la Dosis máxima diaria admisible de anhídrido sulfuroso (E220) y de sulfito sódico (E221) está entre 0 y 0,7 mg/Kg².

B.3- USOS

Los sulfitos son empleados en las industrias alimentaria, de bebidas y en la farmacológica, pudiendo ser utilizados también en otros procesos industriales. El primer uso constatado del empleo de sulfitos como preservador de comidas ocurre en 1664, cuando se añade dióxido de sulfuro a la sidra para retrasar su descomposición³. El SO₂ ha disfrutado de un uso extendido en USA desde 1800 y las sales de sulfito han venido utilizándose desde 1920. Primero se emplearon en la manufactura del vino y cerveza y posteriormente en otros productos.

B.3.1- Industria alimentaria y bebidas

Gracias a sus propiedades como conservantes y antioxidantes, los sulfitos

han sido empleados durante años en los procesos alimentarios:

1) Como agentes sanitarios para la conservación de los envases de alimentos y equipos de fermentación⁵⁷.

2) Por la propiedad de disminuir o evitar la contaminación bacteriana⁵⁷.

3) Como inhibidores selectivos de microorganismos indeseables, en las industrias de fermentación⁵⁷.

4) Son inhibidores de reacciones enzimáticas que catalizan la decoloración oxidativa: las enzimas polifenol oxidasas son las responsables del pardeamiento y oscurecimiento de vegetales, patatas cortadas y mostos; la enzima tirosinasa, un tipo de polifenol oxidasa, cataliza la oxidación de tirosina, que da lugar a la formación de manchas negras en el marisco (por eso son rociados con sulfitos al ser capturados)⁵⁸.

5) Como inhibidores no enzimáticos de la decoloración son utilizados en vinos, frutas secas, vegetales deshidratados, vinagre, zumos cítricos, etc⁵⁹. Cuando el vino se pone en contacto con el oxígeno del aire, da lugar a la formación de H_2O_2 , que es un vigoroso agente antioxidante; sin embargo, con la presencia de anhídrido sulfuroso, el agua oxigenada es rápidamente convertida en agua y el sulfito es oxidado a sulfato, preservando el color y sabor del vino. El SO_2 existe en equilibrio con el bisulfito y otras formas de sulfitos, dependiendo del pH del vino⁶⁰.

6) Como agentes reductores: la propiedad de romper puentes disulfuro en las reacciones del gluten de pastas o masas, ha dado lugar a un uso extendido añadiéndose a galletas, biscotes, pastas, etc⁵⁸.

7) Blanqueamiento: en la elaboración de cerezas o guindas al marrasquino, los sulfitos se utilizan para blanquear la fruta antes de inyectarle el tinte rojo⁵⁸.

Aunque los sulfitos son usualmente añadidos a comidas, pueden encontrarse en ellas de forma natural a consecuencia de la fermentación. Por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae* genera entre 1 y 30 ppm de SO_2 durante la fermentación del vino⁵⁰. Estos sulfitos generados de forma natural constituyen una porción sustancial del total de sulfitos encontrados en vino y cerveza.

Cada vez se intenta un mayor conocimiento sobre la exposición del consumidor a sulfitos en comidas; existen sin embargo ciertas dificultades como es el que no haya un método que garantice la medición de estos aditivos en los alimentos. Por otra parte, las cantidades usadas inicialmente en la elaboración no reflejan los niveles residuales después del proceso, que también se verán influidos por el tipo de preparación y almacenamiento de la comida³. El método Monier-Williams, uno de los más utilizados, mide tanto el dióxido de sulfuro libre como el que está combinado reversiblemente a los componentes alimentarios; su información es más útil para conocer la cantidad de sulfitos añadida al alimento que para establecer la cantidad de sulfitos "libres"⁶¹.

B.3.2- Industria farmacológica

La función principal de los sulfitos en este campo consiste en retrasar la oxidación de los medicamentos, al oxidarse ellos mismos antes que los fármacos a los que se añaden. Al ser uno de los antioxidantes más potentes, juegan un papel bien establecido para preservar medicaciones tan importantes en casos de urgencia como la adrenalina.

Se desconoce la frecuencia con que se utilizan en las medicaciones orales, ya que se consideran como ingredientes inactivos, no enumerándose en las etiquetas.

Los grupos de medicamentos que suelen contener sulfitos incluyen antieméticos, fármacos cardiovasculares, psicofármacos, analgésicos y relajantes musculares, contrastes iv en solución, soluciones para diálisis peritoneal, soluciones de nutrición parenteral⁶², anestésicos locales^{63,64,65}, antibióticos (sobre todo aminoglucósidos⁶⁶), preparados óticos y oftálmicos⁶⁷. Es de especial importancia que los sulfitos se añadan a medicaciones comunmente utilizadas para combatir la patología alérgica, como los broncodilatadores en aerosol⁶⁸, la adrenalina o corticoides⁶⁹.

En la tabla I se recoge una lista parcial de fármacos que contienen sulfitos^{47,70}.

Son muchas las publicaciones que en cada país tratan de hacer una recopilación de las especialidades farmacéuticas comercializadas que contienen sulfitos⁷¹⁻⁷³, ya que no todos los fármacos de una determinada clase terapéutica tienen porqué incluir en su fórmula a los sulfitos como agentes antioxidantes. En España hay dos publicaciones a este respecto, que ofrecen una lista de las especialidades farmacéuticas que incluyen sulfitos en su composición^{74,23}.

TABLA I : Lista parcial de los fármacos que contienen sulfitos

Betaadrenérgicos en nebulizador: isoetarina, isoproterenol, metaproterenol.

Medicaciones cardiovasculares parenterales: dopamina, adrenalina, procainamida, noradrenalina, metaraminol, isoproterenol, metoxamina.

Fármacos neurolépticos parenterales: clorpromazina, proclorperazina, imipramina, perfenazina, fenotiazinas.

Analgésicos: morfina, pentazocina, nalbufina, meperidina, oximorfona.

Antieméticos parenterales: metoclopramida, prometazina, proclorperazina.

Antibióticos y quimioterápicos en aerosol y parenteral: sulfonamidas, tetraciclinas, aminoglucósidos.

Esteroides: betametasona, dexametasona, prednisolona, hidrocortisona.

Anestésicos locales: novocaína, carbocaína, nesacaína, mepivacaína, procaína, marcaína, pontocaína, lidocaína.

Relajantes musculares: tubocurarina.

Soluciones intravenosas.

Soluciones para diálisis peritoneal.

Soluciones de contrastes intravenosos.

Preparaciones óticas.

Preparaciones oftálmicas.

Otros: extractos hepáticos, complejo B, tiosulfato sódico.

B.3.3- Otras industrias

El dióxido de sulfuro es utilizado para esterilizar el equipo de contenedores en la fabricación de vinos y cervezas. También se utiliza en lavanderías para esterilizar las máquinas de lavado.

Los sulfitos están presentes en muchos de los procesos de envasado de alimentos, especialmente alimentos desecados⁷⁵, y aunque poco frecuentes se han descrito casos de reacción a sulfitos en la manufactura y procesado de alimentos⁷⁶.

La USA Clean Air Amendment recomienda que la concentración atmosférica de SO₂ no supere 0,14 ppm, y dentro de áreas industriales no debe sobrepasar la cifra de 2 ppm⁷⁷.

C.- ASMA BRONQUIAL INDUCIDO POR SULFITOS

C.1- CONCEPTO E HISTORIA

Desde hace años los sulfitos y sobre todo el anhídrido sulfuroso, forman parte del ambiente natural o artificial; el interés por el SO_2 y la preocupación por sus efectos sobre las vías respiratorias no son nada nuevo⁷⁸. De hecho, hace 19 siglos, en el 79 d.C. la muerte por causa respiratoria de Plinio el Viejo fue atribuida a los gases ricos en dióxido de sulfuro que emanaban de la erupción del Vesubio (el SO_2 supone más del 20% del total de los gases en la mayor parte de las muestras volcánicas)³⁹.

En 1973 Kochen llama la atención acerca de la utilización del anhídrido sulfuroso como preservativo de comidas que van cerradas herméticamente en plásticos; si éstas no son previamente aireadas o cocinadas de forma adecuada dan lugar a la aparición de tos, irritación laríngea y opresión torácica en individuos normales. Comunica la observación de como en un niño asmático se producían repetidamente crisis agudas de asma al comer estos alimentos, y como la exposición a los mismos no daba lugar a problemas respiratorios si eran previamente aireados⁷⁹.

También Breslin fue otro de los primeros autores que publicaron reacciones respiratorias en asmáticos tras ingerir comidas o bebidas que contenían sulfitos en su composición⁸⁰, si bien como en el caso anterior no hubo una confirmación diagnóstica.

Ya en 1976, Prenner y Stevens fueron los primeros en comunicar, de forma constatada, que los sulfitos eran capaces de causar reacciones adversas (en este

caso anafilaxia) en un individuo no asmático tras comer en un restaurante⁸¹. Un año más tarde, Freedman³⁹ publicó las reacciones de broncoespasmo que se producían en 8 pacientes asmáticos al tomar bebidas de naranja que contenían sulfitos (entre otros aditivos); aunque el estudio adolece de defectos, tales como considerar una caída del FEV1 demasiado baja para definir las provocaciones como positivas, este estudio fue uno de los pioneros en el campo de la patología por aditivos.

En 1981 Stevenson y Simon establecen definitivamente la capacidad de los sulfitos para inducir episodios de broncoespasmo en asmáticos; diseñan un protocolo para la constatación diagnóstica mediante test de provocación y advierten del riesgo elevado que representa para los pacientes asmáticos las comidas en restaurantes⁸².

El primer caso de reacción asmática por sulfitos contenidos en fármacos data también de 1981, cuando Baker y cols. implican a la dexametasona y metoclopramida administradas vía endovenosa como causantes de asma⁶⁹.

A partir de entonces han sido relativamente numerosos los casos que se han venido comunicando, y en los que aparecen implicados diversos alimentos, bebidas, y la exposición laboral, como expondremos a continuación.

Antes de adentrarnos más en el tema, sería conveniente aclarar la nomenclatura que vamos a utilizar a lo largo de este trabajo. Según la Academia Americana de Alergia e Inmunología^{83,84}, el término "reacción adversa a un alimento" constituye una expresión general, aplicable a cualquier respuesta clínica anormal, atribuida a la ingesta de un alimento o aditivo alimentario. Debemos utilizar la expresión "intolerancia a alimentos" para describir una respuesta anormal a un alimento o aditivo, en el que no se ha demostrado que medie un mecanismo inmunológico; pueden ser

respuestas de tipo farmacológico, metabólico, tóxico o de idiosincrasia. Es precisamente esta idiosincrasia, la respuesta cualitativamente anormal a los sulfitos, cuya clínica recuerda a las reacciones de hipersensibilidad pero sin que su patogenia sea inmunológica, y que sólo se da en determinados individuos de una misma población, en el terreno en que nos movemos. Las reacciones inducidas por sulfitos son en la mayoría de los casos reacciones anafilactoides o pseudoalérgicas, y aunque a lo largo de la exposición puedan aparecer términos como los de "sensibilidad a sulfitos", no indica que estemos hablando de una hipersensibilidad tipo I mediada por IgE, sino de una intolerancia, en el sentido que antes hemos expuesto. La mayoría de los autores anglosajones utilizan, sin embargo el término de "sensibilidad" para referirse a esta entidad.

A pesar de los numerosos datos que se han acumulado sobre la patología por sulfitos en los últimos años, debido fundamentalmente al interés médico por el tema, quedan por resolver varias cuestiones sobre estos aditivos como veremos durante el desarrollo de este trabajo. Algunos de estos interrogantes inciden sobre la patogenia y mecanismo de acción, la prevalencia, así como la posible identificación de población de riesgo para poder realizar una protección eficaz en estos pacientes.

C.2- FUENTES DE EXPOSICION

Los sulfitos son compuestos ubicuos en nuestro entorno, y los sujetos pueden ponerse en contacto con ellos a través de su forma sólida de metabisulfito (en

alimentos procesados, comidas de restaurantes, medicaciones orales), bien como solución (comidas de restaurantes, cerveza, vino, fármacos de administración parenteral o por inhalación) o en forma de gas SO_2 (smog, exposición laboral)^{47,85}.

C.2.1- Alimentos y bebidas

El consumo de sulfitos en USA por persona y día se estima en unos 6 mg, expresados como equivalentes de SO_2 . En la comida de un restaurante estas cifras pueden elevarse entre 175 y 200 mg⁵⁵ e incluso hasta 400 mg⁵⁸.

Es precisamente en los restaurantes donde se añaden grandes cantidades de sulfitos a las comidas; especialmente se pulveriza en forma líquida sobre ensaladas, frutas, vegetales frescos, patatas cortadas y sobre comidas dejadas al descubierto en buffetes. Los niveles de sulfitos en ensaladas no cambian en 24 horas de almacenaje en frigorífico⁸⁶.

La cantidad de sulfitos que puedan contener estas comidas varía dependiendo de factores tan dispares como el tipo de alimento, el restaurante en cuestión, la persona que añade los sulfitos un día determinado y la cantidad que fue añadida antes de llegar al restaurante, entre otros⁴⁷.

El consumo de sulfitos en comidas preparadas puede ser de unos 10 mg/día, sin tener en cuenta a los alimentos que contienen niveles elevados como frutas desecadas o patatas para preparación instantánea⁵⁸. El límite legal de sulfitos en vinos es de 350 ppm (algunos autores creen que esta cantidad está por debajo de lo necesario para una buena manufacturación⁵⁸) y de 330 ppm para el zumo de frutas

(excepto para el zumo de uva que es de 2000 ppm⁸⁷). Con respecto a los productos cárnicos, sólo está permitido su uso en las salchichas.

En la tabla II se recoge una lista parcial de los alimentos que contienen sulfitos^{47,88}.

En nuestro medio es preciso ser cautos a la hora de implicar a determinadas comidas que en otros países se ha comprobado que son causantes de asma por sulfitos, ya que estas mismas comidas o bebidas pueden no contener estos aditivos en nuestro país. El grupo de Prieto revisó recientemente la legislación española para publicar las cantidades permitidas de sulfitos en alimentos⁸⁹.

C.2.2- Fármacos

La exposición de un paciente a los sulfitos a través de fármacos depende en parte de la concentración (una concentración original del 1% tiene 10 mg de sulfito/ml), la cantidad del medicamento administrada, el proceso de manufacturación, la viabilidad del producto y la vía de administración⁴⁷.

Ordinariamente el nivel de exposición a través de fármacos es bastante pequeño; sin embargo, una infusión de 500 ml de una solución conteniendo 0,1% de NaHSO₃, podría dar lugar a una entrada de 300 mg de SO₂ equivalentes⁵⁵.

Aunque parece que en las reacciones positivas de los test de provocación con sulfitos las repuestas son dosis dependientes, determinados individuos pueden presentar una sensibilidad extrema y reaccionar ante pequeñas cantidades contenidas en

TABLA II: Lista parcial de alimentos que contienen sulfitos.

Productos de panadería: pasta base, galletas, crêpes, tortas, buñuelos, cubierta de pasteles.

Pastas duras.

Mermeladas y jaleas comerciales.

Confitería: azúcar moreno, de caña, en polvo o blanquilla granulada; caramelo.

Gelatinas, puding, rellenos (relleno de fruta, pectina).

Salsas dulces: caramelo, de frutas, jarabe de glucosa, melazas.

Jugos y salsas (a base de leche, otros).

Leche y derivados.

Café y té, incluyendo los instantáneos.

Bebidas no alcohólicas (colas, bebidas de frutas).

Bebidas alcohólicas (cerveza, vinos, cocktails).

Frutos secos.

Aperitivos: palitos, tortitas, chips, aceitunas.

Condimentos: saborizantes, picantes, aliños para ensalada, vinagre.

Sopas: envasadas, deshidratadas.

Derivados de cereales: batidos, panes, alimentos con almidón.

Extractos proteicos.

Frutas frescas (macedonias, uvas, otros) y procesadas (dietéticas, zumos, desecadas, helados).

Vegetales frescos (ensalada de aguacates, guacamole, col, champiñones, tomates, ensaladas de restaurante) y procesados (envasados, desecados, verdes, encurtidos, zumos).

Patatas.

Mariscos, crustáceos y bivalvos frescos y conservados.



fármacos⁴⁷, sobre todo si éstos son directamente inhalados por el árbol traqueobronquial o inyectados parenteralmente⁵⁸.

Los sulfitos pueden ser hallados sorprendentemente en muchos de los agentes utilizados para tratar el asma. La presencia de sulfitos en este tipo de fármacos obviamente plantea problemas en el tratamiento de los asmáticos: muchos pacientes con asma severo pueden recibir una combinación de corticoides, epinefrina e inhalantes adrenérgicos durante el curso de su crisis, conteniendo todos ellos sulfitos⁹⁰. Tal es el caso de un paciente con historia documentada de sensibilidad a sulfitos que desarrolló una reacción anafiláctica tras la ingesta de una comida con metabisulfito sódico; presentó un curso clínico prolongado con varias visitas a urgencias y necesitó semanas de terapia con esteroides. Esto puede sugerir que la demora en su recuperación pudo ser debida a la continua exposición a sulfitos durante el tratamiento⁹¹.

Por lo general, los efectos de los simpaticomiméticos son de suficiente potencia y acción prolongada para superar mediante broncodilatación los efectos adversos de los sulfitos. Sin embargo, los pacientes con sensibilidad a sulfitos pueden desarrollar un broncoespasmo paradójico tras la inhalación de fármacos broncodilatadores que los contengan⁹². En otros casos, si bien no experimentan una respuesta paradójica, no consiguen el mismo nivel de broncodilatación que con el mismo fármaco libre de sulfitos⁹³.

Con respecto a la adrenalina, las pruebas de provocación subcutáneas con sulfitos indican que las dosis que contienen las pautas habituales de adrenalina distan

mucho de ser las que provocan reacciones vía subcutánea incluso en los individuos más sensibles⁹⁴.

Desde que Twarog y Leung en 1982⁹⁵ describiera el primer caso de reacción con sulfitos contenidos en fármacos broncodilatadores, han sido varios los casos publicados al respecto. En la tabla III se recogen las características de cada uno de ellos.

Otro grupo de fármacos frecuentemente implicados en reacciones por sulfitos han sido los anestésicos locales, a los que se añaden sobre todo cuando van asociados a vasoconstrictores, para dar estabilidad a éstos. Las concentraciones de sulfitos en estos fármacos pueden ser superiores a 2 mg/ml. En la tabla IV recogemos los casos publicados en los que se inculpan a los sulfitos contenidos en anestésicos locales como causantes de reacciones.

También existen en la literatura casos en los que se implica a los sulfitos contenidos en antibióticos como la gentamicina^{105,106} y la doxiciclina^{104,107}; corticoides como la dexametasona⁶⁹ y un grupo heterogéneo que incluye a la metoclopramida^{69,95}, aminofilina^{99,108}, e incluso la aplicación oftálmica de dipivefrina¹⁰⁹. En este último caso no se hizo una provocación oftálmica con la sustancia farmacológica pura, si bien es cierto que con la administración de una gota de metabisulfito potásico a una concentración de 0,75 mg/ml se produjo un descenso significativo en el FEV1.

TABLA III: Casos documentados de reacción frente a sulfitos contenidos en fármacos betaadrenérgicos inhalados.

<u>Autores</u>	<u>Fármaco implicado</u>	<u>Reacción</u>	<u>Sexo-Edad</u>	<u>Diag.previo</u>
Twarog ⁹⁵	Isoetarina	Asma	M 18	AB y NEC
Koepke ⁹²	Isoproterenol	Asma	M 41	AB corticod.
	Isoproterenol	Asma	M 39	AB corticod.
Koepke ⁹⁶	Isoetarina	Asma	M 31	ASA triada
Sher ⁹⁷	Isoetarina	Asma y urticaria	V 3	AB
Jamieson ⁹⁰	Metaproterenol	Asma y urticaria	M 34	AB

AB= Asma bronquial; NEC= Neumonía eosinófila crónica.

TABLA IV: Casos publicados en los que se implican a los sulfitos contenidos en anestésicos locales.

<u>Autores</u>	<u>Año</u>	<u>Fármaco implicado</u>
Schwartz ⁹⁸	1985	Novocaína + epinefrina
Acosta ⁹⁹	1989	Lidocaína
Dooms-Goosens ¹⁰⁰	1989	Lidocaína + norepinefrina
Schwartz ¹⁰¹	1989	Xilocaína + adrenalina
Fisher ¹⁰²	1989	Procaína
Pita-Romero ¹⁰³	1989	Bupivacaína + vasoconstrictor
María ¹⁰⁴	1989	Lidocaína + epinefrina

C.2.3- Exposición ambiental

Todos estamos expuestos al SO₂ por inhalación. Utilizando estimaciones de calidad de aire standard, se requiere que el nivel en 24 horas no exceda de 0,14 ppm o más cada día de un año, o bien que la concentración anual no exceda de 0,03 ppm⁷⁷. Ello significa que para que no se exceda de 0,14 ppm en el día, si de noche las concentraciones son bajas, a las horas de trabajo se pueden alcanzar concentraciones mucho más altas⁷⁷.

Está demostrado que las personas con asma reaccionan con broncoespasmo a dosis menores de SO₂ que los sujetos normales (1 ppm frente a 5 ppm)¹¹⁰; sin embargo, los asmáticos con intolerancia a sulfitos no son más sensibles a la inhalación de anhídrido sulfuroso que el resto de pacientes asmáticos^{111,112}.

Son escasas las referencias bibliográficas sobre la intolerancia a sulfitos en asmáticos por exposición laboral, en industrias procesadoras y manipuladoras de alimentos u otra exposición industrial al SO₂. Freedman⁸⁷ describe los casos de reacción a sulfitos durante la manufactura y preparación de patatas fritas (al echarlas en aceite hirviendo), bebidas no alcohólicas (un trabajador de un planta de bebidas gaseosas), vegetales deshidratados (un catador de lúpulos) y vino. En nuestro país hay descritos dos casos de agudización de asma por exposición ocupacional a SO₂ en trabajadores de una fábrica de cerveza y de una lavandería en una fábrica textil, respectivamente¹¹³.

C.3- CUADRO CLINICO

C.3.1- Forma habitual de presentación

La mayoría de las reacciones agudas frente a sulfitos se caracterizan por un severo broncoespasmo (tos, disnea, sibilancias, opresión torácica) que puede aparecer minutos después de la ingestión de un alimento o bebida que contenga sulfitos, acompañándose a menudo de rubor o acaloramiento subjetivo en la mitad superior del cuerpo y una sensación de desmayo o debilidad⁹¹.

La reacción a la que da lugar el metabisulfito es inmediata, a los pocos minutos (entre 2 y 15) de la puesta en contacto, si bien ello dependerá en cierta medida de la forma de presentación del sulfito (solución, polvo) y la vía de administración (oral, iv, inhalado, etc). La aparición precoz de los síntomas es tan característica que Freedman³⁹ propone descartar la sospecha clínica si existe demora significativa entre el consumo de la sustancia sospechosa y el desarrollo de las manifestaciones.

La descripción del paciente tipo la dan por primera vez Stevenson y Simon en 1981⁸². Según estos autores los pacientes de riesgo eran aquellos que padecían asma crónico, casi siempre corticodependiente y exacerbado por múltiples factores como infecciones respiratorias, ejercicio, irritantes inespecíficos, etc. Observaron un mayor predominio en mujeres, habitualmente de mediana edad. No suelen ser atópicos, ni sensibles a AAS ni a otros aditivos, y con frecuencia padecen rinitis crónica no atópica.

En estudios posteriores parece ser que se ha confirmado que son los asmáticos crónicos y especialmente los corticodependientes los que tienen más posibilidades de padecer asma inducido por sulfitos. Por desgracia, no se le puede asegurar a ninguna persona con asma o sin ella que no vaya a desarrollar una intolerancia a sulfitos en el futuro¹¹⁴. Algunos de los asmáticos sensibles a sulfitos más severos no tienen asma hasta que comienzan a desarrollar reacciones a estos aditivos, convirtiéndose a lo largo de meses en asmáticos crónicos que necesitan esteroides para su control⁵⁸. Con frecuencia se llega a la perpetuación del asma por contacto diario con sulfitos a través de comidas y medicaciones, quedando solapados los ataques agudos de broncoespasmo por exposición a sulfitos bajo un asma crónico⁹⁰.

Cuanto peor sea el control del asma, mayor será la vulnerabilidad a los sulfitos. Si la historia clínica es negativa, son pocas las posibilidades de una sensibilidad grave. Sin embargo, existen asmáticos con respuesta leve a sulfitos en los que no se recogen antecedentes sugestivos¹⁰⁹; también se han apreciado notables diferencias en niños entre la incidencia por historia clínica y los resultados de la provocación¹¹⁶.

Hay algunos puntos claves a la hora de hacer la anamnesis: una historia de broncoespasmo ocurrida tras la ingestión de comidas preparadas o bebidas alcohólicas, y especialmente en el transcurso de una comida en un restaurante nos alertará sobre la posible implicación de los sulfitos⁹⁰. Otro punto a tener en cuenta en la historia del paciente es la existencia de reacción paradójica con fármacos, o al menos una aparente falta de respuesta al tratamiento.

La mayoría de los pacientes sensibles a sulfitos revelan antecedentes de

agravamiento con la contaminación atmosférica⁸². Si bien la hiperreactividad bronquial tras la inhalación de dióxido de sulfuro es una característica de la mayoría de pacientes asmáticos⁷⁷, el efecto irritante del SO₂ contenido en el smog es particularmente llamativo en estos individuos⁵⁸. De hecho, muchos asmáticos con intolerancia a sulfitos mejoran de forma clara cuando residen en áreas libres de aire polucionado, reduciendo el requerimiento de medicación⁸².

Un punto a tener en cuenta es que no siempre se produce la reacción ante la misma comida (lo que hace posible un diagnóstico diferencial con la alergia alimentaria). Existe una considerable variabilidad en la cantidad de sulfitos que contiene cada alimento; también es importante el estado clínico del paciente, y todo ello unido a que las reacciones adversas a sulfitos generalmente son dosis dependientes, da lugar a que ante una historia de intolerancia alimentaria intermitente e inconstante haya que considerar la posibilidad de reacción por aditivos, en nuestro caso por sulfitos¹¹⁷.

Las reacciones asmáticas pueden ser graves y poner en peligro la vida del sujeto¹¹⁸, incluso necesitando ventilación mecánica⁶⁹. Hay descritos casos de muerte^{49,119}, encontrando en la necropsia datos sugerentes de muerte por anafilaxia¹²⁰.

Se han descrito casos de respuestas asmáticas a los sulfitos cuya puesta en contacto era a través de la vía oral, inhalativa, subcutánea, intravenosa e incluso conjuntival. No siempre un mismo individuo es capaz de desarrollar una respuesta por todas estas vías. En la mayoría de las ocasiones los asmáticos sensibles a sulfitos por provocación oral responden también a soluciones inhaladas de estos aditivos; puede ocurrir que algunos pacientes con provocación oral negativa respondan dramáticamente

a la administración de sulfitos por vía inhalativa^{75,96}. En otras ocasiones los pacientes sólo responden a la administración de estos conservantes en forma de solución y no si es en forma de cápsulas¹¹⁶. Todos estos datos, que serán analizados más profundamente en el apartado correspondiente al diagnóstico, vienen a corroborarnos la complejidad de la respuesta a estos agentes, y cómo no existe un patrón unánime y lógico de reacción ante la exposición.

Aunque la mayoría de las reacciones descritas se han producido en pacientes adultos y de mediana edad, el primer caso descrito de intolerancia a sulfitos fue en un niño⁷⁹. Si bien luego han habido otros, relacionados con la ingesta de ensaladas en bares¹²¹ o con inhalación de fármacos (isoetarina)⁹⁷, esto no es lo habitual (probablemente los niños se hallan menos expuestos que los adultos por sus diferentes hábitos alimenticios). En estos dos últimos casos, los niños además eran atópicos, lo que tampoco suele ser frecuente (al menos en los adultos).

C.3.2- Otras patologías producidas por sulfitos

La presentación clínica no asmática es variada e incluye una posible reacción anafiláctica⁹¹, pérdida de conciencia⁸², urticaria y angioedema¹²², hipotensión, dolor abdominal con diarrea¹²³ y dermatitis de contacto¹²⁴⁻¹²⁶. También hay descritos casos de vasculitis alérgica leucocitoclástica¹²⁷ y exacerbaciones de eczema atópico¹²⁸.

Las reacciones a sulfitos se han descrito principalmente en sujetos con asma, aunque no únicamente en éstos. Curiosamente en el primer caso descrito sobre

este tema se describen síntomas de reacción anafilactoide en un individuo no asmático⁸¹. Hay otros casos posteriores, donde también se comunican reacciones en pacientes no asmáticos en el transcurso de comidas que contenían sulfitos^{129,130}, así como la aparición de urticaria y angioedema^{131,132}. Otros casos más raros implican al metabisulfito como agente sensibilizante responsable de producir dermatitis de contacto en un manipulador de alimentos⁷⁶ o como la causa de déficits neurológicos en un pequeño número de pacientes tras administrarles un anestésico epidural que contenía este aditivo¹³³. Flaherty¹³⁴ comunica el caso de un paciente con colangitis esclerosante cuya función hepática empeoraba tras comer alimentos con sulfitos, comprobándose mediante provocación un incremento en la tasa de enzimas hepáticas.

Como referíamos antes, la mayor parte de los casos suelen recaer en asmáticos intrínsecos, siendo poco frecuentes las reacciones a sulfitos en asmáticos extrínsecos o personas atópicas en general. En la tabla V se recoge una relación de los casos publicados en este tipo de pacientes, todos ellos corroborados mediante test de provocación oral.

C.3.3- Estudios en distintos grupos de población

Se han llevado a cabo estudios sobre distintas poblaciones, a fin de constatar si existen grupos de enfermos que presenten un mayor riesgo de presentar reacciones adversas frente a sulfitos.

TABLA V : Casos publicados de reacción frente a sulfitos en atópicos.

<u>Año Autor</u>	<u>Edad-Sexo</u>	<u>Diag. previo</u>	<u>Reacción</u>
1981 Baker ⁶⁹	23 M	AB ext. cort.	Asma tras vino y fármacos
1983 Schwartz ¹²⁹	24 V	Rinitis ext.	Reacción anafilactoide tras comidas
1985 Wolf ¹²¹	7 V	Rinitis ext. AB ejercicio	Asma tras comer ensaladas
1985 Sher ⁹⁷	3 V	AB ext.	Urticaria tras inhalar isoetarina
1986 Yang ¹³⁵	25 M	AB ext. Eczema atópico	AB tras beber vino
1986 Simon ¹³⁶	49 M	Rinitis ext. AB cort.	No especificado
1989 Prieto ⁸⁹	33 V	AB ext.	AB ocupacional
1989 Acosta ⁹⁹	38 M	Alergia alimentaria. AB.	AB tras comidas y fármacos

AB = Asma bronquial; ext.= extrínseco;
cort.= corticodependiente

Con respecto a pacientes con urticaria crónica, Ortolani¹³⁷ encontró que 7 de 67 reaccionaban tras la administración de sulfitos, lo que representa un 10,4%. Simon sin embargo, en un estudio sobre 25 pacientes con urticaria crónica idiopática, no halló ningún resultado positivo¹³⁸. Lo mismo le ocurrió a Hernández tras administrar sellos de 10 y 50 mg de metabisulfito sódico a 36 pacientes¹³⁹. En niños, Botey comunica casos de provocación positiva, con el atractivo de que la respuesta en algunos casos fue semitardía¹⁴⁰.

El papel de los sulfitos como precipitantes de cuadros de anafilaxia es estudiado en dos publicaciones^{141,142} de 1985 sobre un total de 37 pacientes con anafilaxia idiopática (y 14 de ellos con historia asociada a comidas de restaurantes); no se ha conseguido demostrar una relación causal con los sulfitos al resultar negativas las provocaciones (en un estudio se utilizó metabisulfito en solución y en el otro, cápsulas hasta 200 mg), así como los test cutáneos llevados a cabo. Un año más tarde, se describió el caso de un paciente con anafilaxia idiopática y se comprobó que el desencadenante de sus cuadros era el metabisulfito¹⁴³. En nuestro país hay un trabajo de provocación con sellos de metabisulfito potásico a seis pacientes con anafilaxia idiopática, sin que ninguno de ellos diera positivo¹⁴⁴.

También se ha querido especular acerca de si los sulfitos pueden actuar como degranuladores inespecíficos de mastocitos, para lo cual Meggs¹⁴⁵ realizó un test de provocación con metabisulfito en cápsulas a 8 pacientes con mastocitosis sistémica, que no dió ningún resultado positivo; curiosamente los niveles plasmáticos de histamina eran significativamente más altos tras la provocación que en la determinación basal, l



que podría indicar que si bien estos pacientes no responden clínicamente a los sulfitos, éstos pueden suponer un riesgo para ellos.

En 1984 Ortolani describe la existencia de intolerancia a sulfitos (entre otros aditivos) en dos asmáticos sensibles a aspirina, sobre un estudio en una población de 30 pacientes, y piensa que este grupo es subsidiario de ser sometido a test de provocación con distintos aditivos¹³⁷. Hay casos esporádicos en los que pacientes sensibles a sulfitos lo son también a AAS^{69,146}, y a pesar de que Sabbah y cols¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ insisten en que el asma inducido por sulfitos es más frecuente en asmáticos con idiosincrasia a aspirina, este hecho no ha sido constatado. No se han llegado a establecer la existencia de reacciones cruzadas entre sulfitos y AAS en pacientes asmáticos^{151,152}, ni siquiera en pacientes diagnosticados de ASA Triada¹³⁹, pudiendo configurar los asmáticos sensibles a sulfitos un grupo de pacientes independientes¹⁵³. La única similitud entre el asma con idiosincrasia a aspirina y el inducido por sulfitos, es que suelen dar lugar a corticodependencia y recaen en pacientes con rinitis crónica no alérgica¹⁵².

Aunque ocasionalmente los pacientes con sensibilidad a sulfitos pueden padecer concomitantemente intolerancia a otros aditivos como tartrazina⁶⁹, salicilato sódico¹³⁷, glutamato monosódico⁴⁶ o benzoatos⁶⁹, no hay evidencia de que exista reactividad cruzada entre ellos⁸².

C.4- INCIDENCIA

La incidencia descrita de la intolerancia a sulfitos dentro de la población asmática, varía según los diversos autores. Los resultados difieren mucho entre sí y difícilmente son comparables, al utilizar:

- a) Metodologías distintas en cada trabajo: un método simple o doble ciego, el uso de placebo, las dosis empleadas y la forma de administración son variables a tener en cuenta.
- b) Así mismo los tamaños de las muestras son muy dispares, y la propia selección de los pacientes (con o sin historia sugestiva, inclusión de pacientes intrínsecos/extrínsecos, número de corticodependientes).
- c) La estabilización de la patología es fundamental a la hora de llevar a cabo un test en toda reacción pseudoalérgica.
- d) Por último la evaluación y definición de positividad del test: el parámetro a emplear, la interpretación de los resultados y si se lleva o no a cabo la reprovocación para considerar un caso como positivo.

Todas estas variables dan lugar a resultados diversos, en muchos casos dispares, y conllevan a que la incidencia de intolerancia a sulfitos en asmáticos oscile en los primeros estudios entre unos límites tan amplios como del 8,2¹⁵⁴ al 66%¹¹⁶.

Los estudios para establecer la incidencia del asma inducido por sulfitos en pacientes adultos, se recogen en la tabla VI. A continuación comentaremos de forma somera estas publicaciones a fin de ir comprobando la heterogeneidad de los distintos trabajos.

Suctsugu¹⁵⁵ provocó a 92 pacientes asmáticos, sin antecedentes de sensibilidad a sulfitos. La forma de exposición fue la solución oral y se evaluó la función pulmonar, sin que se especifique más en su comunicación. La prevalencia que encuentra (54%) parece excesivamente alta en comparación a estudios posteriores.

Simon y cols¹⁵⁴ en 1982 plantean el primer trabajo bien documentado para estudiar si la intolerancia a sulfitos existe en una población asmática sin una historia sugestiva. Realizan el test de provocación a 61 pacientes utilizando metabisulfito en cápsulas (hasta 200 mg), considerando una reacción positiva si el FEV1 descendía un 25%; si esto no ocurría se daba metabisulfito en solución a dosis de 1 y 10 mg. Todos los test positivos fueron reprovocados, en un test controlado con placebo al menos una semana después de la primera prueba. Encuentran una incidencia del 8,2%; si tenemos en cuenta que estos pacientes carecían de historia positiva, esta "alta" incidencia puede deberse a la existencia de una alta proporción de pacientes corticodependientes incluidos en el estudio. No se especifica si eran asmáticos de etiología extrínseca o intrínseca.

Otro de los primeros trabajos (del que no se pueden sacar referencias sobre incidencia, al ser muy pequeña la población estudiada) es el de Koepke¹⁶², que a 15 pacientes con historia de empeoramiento de su asma tras ciertas comidas y bebidas, les administra metabisulfito sódico en cápsulas (sólo hasta 50 mg). Obtuvo un resultado positivo, lo que viene a representar un 7% sobre la pequeña población estudiada de pacientes con historia sugestiva. Suspendieron el cromoglicato disódico (CGDS) tan sólo

TABLA VI : Estudios llevados a cabo sobre incidencia en asmáticos adultos de la intolerancia a sulfitos.

<u>Año</u>	<u>Autor</u>	<u>Incidencia</u>	<u>Nº pacientes testados</u>
1981	Suctsugu ¹⁵⁵	54 %	92
1982	Simon ¹⁵⁴	8,2 %	61
1985	Buckley CE III ¹⁵⁶	37 %	134
1986	Bush ⁸⁵	4,4 %	203
1988	Olaguibel ¹⁵⁷	0 %	50
1988	Prieto ¹⁵⁸	4,5 %	44
1990	McClellan ¹⁵⁹	3,4 %	1544 (*)
1990	Daroca ¹⁶⁰	33,3 %	48
1990	Bertó ¹⁶¹	3,2 %	63

(*) incluye a niños

8 horas antes de la prueba.

Buckley y cols¹⁵⁶ en 1985 encuentran una incidencia del 37% sobre una población de 134 pacientes asmáticos que "relataban inusuales síntomas alérgicos" en relación con comidas. La administración de metabisulfito potásico fue en cápsulas. El estudio adolece de demasiada flexibilidad al considerar una respuesta positiva cuando el FEV1 descendía un 15%; este parámetro resta bastante especificidad al estudio y explica la alta incidencia que encuentran estos autores.

En el trabajo de Bush y cols⁸⁵ encuentran una incidencia del 4,4% sobre una población de 202 asmáticos; diferencian a la población testada, distinguiendo entre asmáticos corticodependientes (83) y los que no necesitaban terapia esteroidea para su control (120). La selección no se llevó a cabo por una historia previa sugestiva. Para la provocación se empleó un método simple ciego, utilizando cápsulas de metabisulfito potásico hasta una dosis de 200 mg, y considerando un resultado positivo si el FEV1 descendía un 20%; si esto no ocurría, seguían administrando metabisulfito a dosis de 1-10 y 25 mg en agua con sucrosa a pH neutro. Encuentran que de los 83 pacientes asmáticos corticodependientes, 16 tuvieron una reacción positiva, lo que representa un 19,3%; de ellos, 7 fueron reprovocados mediante estudio doble ciego controlado con placebo, encontrando entonces 3 casos positivos, lo que refleja una incidencia global del 3,4% sobre la población asmática corticodependiente. Con respecto al otro grupo, sólo 5 de los 120 pacientes (un 4,2%) dieron una reacción positiva con el simple ciego y uno de éstos en la reprovocación a doble ciego, lo que representa una incidencia del 0,8% en asmáticos no corticodependientes. En nuestra opinión, las conclusiones sobre la incidencia en la primera población están sesgadas al no haber reprovocado a todos los casos positivos. Por otra parte la suspensión de algunos fármacos para el desarrollo del

test es demasiado parca en el tiempo (CGDS 8 horas y antihistamínicos 12 horas antes de la prueba). Este estudio es el único en el que la solución de metabisulfito se administra a pH neutro.

El trabajo sobre la muestra más amplia (1544 pacientes) ha sido llevado a cabo por McClellan¹⁵⁹, que obtuvo una provocación positiva con metabisulfito en solución en 52 pacientes, lo que se traduce en una incidencia del 3,4%. Al ser un estudio retrospectivo adolece de los defectos propios de este tipo de trabajos.

Existen estudios sobre incidencia que se centran exclusivamente en una población de asmáticos intrínsecos, como los llevados a cabo por Ortolani¹⁵¹ en 1986; examinó la incidencia de intolerancia a aditivos alimentarios y su asociación con la idiosincrasia a AAS. A tal efecto sometió a 76 pacientes a provocación oral doble ciego, repitiendo todos los positivos a simple ciego y sólo considerando la respuesta finalmente positiva si se confirmaba. Encontró una incidencia del 5,26% para la provocación con metabisulfito sódico.

Prieto¹⁵⁸, en 44 pacientes con asma bronquial intrínseco córticodependiente y sin historia previa de intolerancia a sulfitos, sometió a la mitad de ellos a un test simple ciego y a la otra mitad a doble ciego, mediante solución ácida hasta 50 mg y posteriormente con cápsulas de 100 y 200 mg de metabisulfito. Considerando un test positivo como la caída del FEV1 en un 20%, encontraron una incidencia del 14%. Si reprovocaban a los del método simple con un doble ciego o daban una dosis siguiente de sulfitos en los simple ciego cuando la caída del FEV1 estaba entre el 20 y el 25%, sólo consideraron positivos dos casos, lo que representa una incidencia del 4,5%.

Hernández¹⁶³ en 1987, sobre una población de 26 pacientes con asma intrínseco córticodependiente, teniendo 6 de ellos una historia clínica sugerente de intolerancia a sulfitos contenidos en alimentos, realizó provocación oral a simple ciego en tres días; el primero administró cápsulas de lactosa, el segundo de metabisulfito y el tercer día diluciones del aditivo hasta 100 mg. Hubo dos casos positivos (incidencia del 7,6%) teniendo ambos una historia sugestiva previa. Este estudio tiene el defecto de que considera un test positivo cuando se producen situaciones tan variables como la aparición de síntomas clínicos o un descenso del FEF_{25-75} de un 25%. La muestra es escasa para sacar conclusiones aplicables a una población general.

Sobre una idéntica muestra de asmáticos intrínsecos (63 pacientes) de nuevo el grupo valenciano de Prieto¹⁶¹, administra metabisulfito y placebo en solución ácida hasta los 150 mg en dos días, y consideran positiva una bajada mayor o igual al 25% en el FEV1, con lo que encuentran 15 casos positivos. En dos de ellos el curso temporal del descenso del FEV1 orientaba hacia una caída espontánea, y en otros la dosis de reacción era superior a 50 mg, lo que teniendo en cuenta que esta exposición es difícil en la vida real, reducen la prevalencia hasta un 3,2%. Estas deducciones parecen demasiado arbitrarias y modifican bastante los resultados obtenidos.

Hay estudios sobre una población heterogénea, como los de Juste¹⁴⁴ en 1987. Selecciona a 10 pacientes asmáticos con historia sugestiva y un grupo restante sin historia previa del que forman parte 10 asmáticos intrínsecos, 10 ASA triada, 10 asmáticos extrínsecos (además de 6 con anafilaxia idiopática y 1 con mastocitosis sistémica). La provocación se llevó a cabo en 3 días, a simple ciego con placebo y metabisulfito potásico administrado en sellos hasta 200 mg. Sólo hubo dos resultados



positivos (descenso del 20% en el FEV1) dentro del grupo de pacientes con historia sugestiva, lo que representa una incidencia del 6,6% sobre 30 asmáticos.

Olaguibel¹⁵⁷ piensa que la realización de provocaciones orales con sulfitos en pacientes sin una historia sugestiva carece de utilidad, al no obtener ningún resultado positivo en 50 asmáticos adultos (41 intrínsecos y 9 de etiología extrínseca). Todos ellos precisaban medicación diaria y más de la mitad eran corticodependientes. A la mitad de los pacientes se les administró a continuación una solución de 10 y 50 mg de placebo; no especifican el pH de la solución.

En un reciente estudio¹⁶⁰ sobre 48 pacientes, de los cuales 23 eran intrínsecos y 25 extrínsecos, siguiendo el método de Simon se encuentra una incidencia alta, del 33,3%; de los casos positivos, 13 eran asmáticos intrínsecos y 3 extrínsecos, lo que supone una diferencia estadística con $p < 0,001$ a favor de la población intrínseca. Sobre esta misma muestra, y teniendo en cuenta que 20 pacientes eran córticodependientes (18 intrínsecos y 2 extrínsecos) se observa una incidencia estadísticamente significativa para que esta variable influya en el resultado del test.

Con respecto a la población infantil asmática, en la tabla VII quedan reflejados los estudios llevados a cabo para establecer la incidencia de esta patología, que parece más alta que la de los adultos.

Sobre una pequeña muestra de 29 niños con asma crónico, que necesitaban de forma continua broncodilatadores y muchos de ellos corticoides y de los que un 24% tenían una historia positiva, Towns y Mellis¹¹⁶ realizaron una provocación a simple ciego controlada con placebo cuya duración era de tres días y en la que administraban primero el metabisulfito en cápsulas (hasta 100 mg) y posteriormente en

TABLA VII : Estudios sobre la incidencia de asma inducido por sulfitos en niños.

<u>Año</u>	<u>Autor</u>	<u>Incidencia</u>	<u>Nº pacientes testados</u>
1984	Towns ¹¹⁶	66 %	29
1986	Friedman ¹⁶⁴	35,3 %	51
1989	Saraçlar ¹⁶⁵	21 %	23
1990	Boner ¹⁶⁶	10,6 %	56
1990	Sanz ¹⁶⁷	20 %	20

solución ácida (hasta 50 mg). Halló una incidencia del 66%, considerando un test positivo cuando el PEFR descendía un 20%. Además de tener una alta proporción de niños corticodependientes y con asma inestable para los que la duración de la prueba parece excesiva, el PEFR no parece el parámetro más indicado para la evaluación del test.

Friedman¹⁶⁴ en 1986, con objeto de determinar la prevalencia en una población asmática pediátrica, administra a 51 niños con asma estable sin síntomas previos relacionados con sulfitos, metabisulfito potásico en solución ácida hasta 100 mg mediante método simple ciego, y considera un test positivo si el FEV1 desciende un 20%. Obtuvo una incidencia del 35,3%.

Saraçlar¹⁶⁵ encontró que de 23 niños asmáticos en tratamiento con inmunoterapia, respondían 5 (un 21%) al metabisulfito administrado a simple ciego; también obtuvo una respuesta positiva en uno de los siete niños sanos empleados como control.

Boner¹⁶⁶ en 1990, en 56 niños con asma perenne, (todos excepto dos de características extrínsecas) que no necesitaban corticoides orales (pero sí inhalados), llevó a cabo un estudio simple ciego con placebo administrando metabisulfito potásico en cápsulas hasta 200 mg, y una semana más tarde en solución ácida hasta 100 mg. Considerando un test positivo si el FEV1 descendía un 20%, encuentran una incidencia del 10,6%.

Sanz¹⁶⁷, sobre un pequeño número (20) de niños corticodependientes (por inhalación), de los que 17 eran atópicos y sólo uno de ellos con historia previa de intolerancia a sulfitos, realizó un test a simple ciego administrando placebo y luego metabisulfito sódico en solución ácida hasta 100 mg; si el test era positivo (descenso

del FEV1 en un 20%), a la semana se reprovocaba el niño utilizando entonces una metodología tipo doble ciego. Encuentran una prevalencia de un 20%.

Podemos analizar todos estos datos en conjunto, y detenernos en las variables metodológicas que enumerábamos al principio de este apartado:

a) Empleo de diferentes metodologías:

La mayoría de los autores utilizan un método simple ciego en lugar de uno doble ciego^{157,158,171}, como sería más conveniente para el diagnóstico de reacciones pseudoalérgicas. De los que emplean la metodología simple, son pocos los que reprovocan a los casos positivos con un test doble ciego^{85,154,167}.

El uso de placebo en la mayoría de los casos se obvia o se reduce a darlo como la primera dosis^{85,166,167}, o intercalado durante la provocación¹⁵⁷ y posteriormente seguir administrando el metabisulfito. En nuestra opinión, si el placebo se administra para evaluar la respuesta de las vías respiratorias ante un agente inocuo, es insuficiente el empleo de una dosis, cuando la totalidad de la prueba abarca 5 ó 6 dosis más. Otros autores^{144,163} administran el primer día las dosis de lactosa de la misma manera que al día siguiente realizarán la provocación con sulfitos, lo que resulta más coherente.

Las dosis empleadas están comprendidas entre 0,01 mg y 200 mg, llegando cada autor a la dosis que cree conveniente y con un número de administraciones arbitrarias; lo único que varía en este punto es la forma y la frecuencia con que son administradas: hay autores que sólo emplean cápsulas^{156,162} y otros sólo diluciones de metabisulfito^{155,161,164,167}; en otros casos combinan ambas formas de

administración, comenzando con cápsulas y siguiendo con diluciones el mismo día^{85,116,154,157} o a la inversa¹⁵⁸, o con ambas formas de administración pero en días distintos^{144,163,166}. Otros autores emplean sellos¹⁴⁴.

Varía así mismo la frecuencia con que se administra cada dosis, abarcando desde 5¹⁶¹ hasta 30 minutos¹⁵⁴. La duración total del test varía entre uno, dos y hasta tres días; algunos autores no finalizan la prueba hasta que reprovocan al paciente, generalmente al cabo de una semana.

Cuando se elige la administración en forma de solución, la mayoría de los autores prefieren que el pH de ésta sea ácido, aunque otros prefieren que sea neutro⁸⁵.

b) Selección de la muestra:

El tamaño de ésta es pequeño en algunos casos, como hemos ido refiriendo al comentar cada trabajo de forma particular.

Con respecto a la selección de los pacientes, en algunos estudios se trabaja sobre una población general de asmáticos y en otros son seleccionados por tener una historia sugestiva de intolerancia a sulfitos (al menos bastantes de ellos)^{116,144,156,162}.

Hay estudios que han sido diseñados para establecer la incidencia sobre una determinada población, como la de asmáticos intrínsecos^{158,161,163}. Por el contrario, no tenemos conocimiento de que haya estudios amplios sobre asmáticos extrínsecos, salvo en la población infantil¹⁶⁶, pero casi siempre la muestra es bastante pequeña^{116,167}. Hay un estudio sobre 25 asmáticos extrínsecos adultos, siendo la muestra escasa para sacar conclusiones generales¹⁶⁰; existe otro trabajo¹⁶⁸, estudiando a 34 pacientes, arrojando una incidencia de 23,5% tras la administración de limonada con metabisulfito,

y de 2,9% cuando se emplearon cápsulas; desconocemos con exactitud la metodología empleada en este protocolo.

En la mayoría de los casos, existe una alta proporción de asmáticos córticodependientes en los estudios llevados a cabo, como se ha venido comentando en cada uno de ellos; son pocos los autores que comparan la prevalencia entre este tipo de pacientes y los no corticodependientes^{85,160}.

c) La estabilización de la patología es importante a la hora de llevar a cabo un test de provocación, a fin de no obtener resultados falsos positivos; ello parece contemplarse, en todos estos trabajos exigiendo una función respiratoria basal mínima y bastante homogénea entre los distintos estudios, y una suspensión adecuada en el tiempo de la medicación que pudiera interferir en los resultados, salvo excepciones^{85,116,162}.

d) La evaluación de positividad del test:

El parámetro más empleado suele ser el FEV1, aunque en algunos casos se ha usado el PEF^{116,163} e incluso la respuesta clínica¹⁶³. Se suele considerar un test positivo si el FEV1 desciende un 20% con respecto al basal, utilizando algunos autores el rasero de un 15%¹⁵⁶ y otros de un 25%^{154,161}.

En algunos trabajos no se limitan a constatar un descenso cuantitativo del FEV1, sino que la respuesta debe ser cualitativamente adecuada¹⁶¹ para que se tenga en cuenta. Otros autores no consideran un caso positivo a menos que se haya reprovocado y constatado su positividad^{85,151,158}.

Todas estas variables y puntos de vista distintos al llevar a cabo un

estudio sobre incidencia hacen que cada trabajo tenga un valor individual, y es necesario evaluar de forma crítica en cada caso sobre qué se trabaja, cómo se hace y cómo se valora. Sacar conclusiones globales o comparativas entre estos estudios tan solo conlleva a errores de interpretación, al estar comparando metodologías muy dispares. Así pueden explicarse los distintos y heterogéneos resultados, en límites tan variables. Podemos terminar este apartado diciendo que la incidencia de esta patología es todavía desconocida, afectando solo a una pequeña proporción de asmáticos (que a priori no podemos identificar), siendo la mayoría de ellos córticodependientes⁸⁵.

C.5- ETIOLOGIA. MECANISMOS PATOGENICOS.

El mecanismo patogénico de las reacciones inducidas por sulfitos no es, hasta el momento, totalmente conocido. Son varias las teorías patogénicas propuestas, teniendo cada una de ellas puntos a favor y en contra. Vamos a analizar a continuación qué papel juega la inhalación de SO₂, la hipersensibilidad tipo I, la deficiencia de la enzima sulfito oxidasa y otras hipótesis.

C.5.1- Generación de SO₂

El mecanismo más aceptado en líneas generales propone que la mayoría de las reacciones frente a sulfitos en asmáticos son el resultado de la generación de dióxido de sulfuro, especialmente cuando la forma de presentación es inhalativa u oral.

Está más que demostrado que las personas con asma muestran hiperreactividad tras la inhalación de SO₂. Este gas produce broncoespasmo en pacientes

con asma a concentraciones tan bajas como de 1 ppm^{110,169} o menos¹¹¹. En modelos animales la broncoconstricción al inhalar anhídrido sulfuroso es bloqueada cortando las vías del vago o administrando atropina¹⁷⁰, lo que sugiere que el broncoespasmo causado por este gas es mediado a través de la vía parasimpática^{77,110}; el arco reflejo probablemente es iniciado por estimulación de los nervios aferentes que se encuentran en la laringe y en el árbol traqueobronquial¹⁷⁰.

Cuando los sulfitos se ponen en solución se genera SO_2 ⁴⁸, tanto más cuanto más alta sea la temperatura y más bajo el pH, detectándose niveles de este gas superiores a 1 ppm en alimentos y fármacos⁹². De esta manera, en el ambiente cálido y ácido de la boca y el estómago la generación de anhídrido sulfuroso se verá favorecida.

Se cree que los asmáticos que responden a la ingestión de soluciones ácidas de sulfitos inhalan cantidades variables de SO_2 , lo que estimularía a los receptores colinérgicos y daría lugar a la respuesta clínica³. La premedicación con atropina puede bloquear el broncoespasmo inducido por sulfitos¹⁷¹, lo que estaría a favor de una respuesta vehiculada a través del vago.

Lo que no está claro es dónde se pondría en marcha este reflejo colinérgico. Freedman³⁹, al observar la rapidez con que acontecían las reacciones, se da cuenta que la absorción intestinal no juega un papel importante y presumía que la ruta de absorción era la inhalación de SO_2 vaporizado de la solución, o bien la absorción a través de las mucosas sublingual o bucal, o ambos mecanismos. Posteriormente Towns y Mellis¹¹⁶ observan que en su estudio existe una diferencia importante entre la incidencia por historia clínica (24%) y la de provocación (66%); creen que, al igual que el ejercicio, la provocación con metabisulfito es una forma de demostrar la

hiperreactividad bronquial en niños, y que el mecanismo probable sería un efecto directo del SO_2 sobre receptores irritativos que se encuentran entre las células epiteliales de las vías aéreas¹⁷².

Delohery^{111,173} demuestra que sujetos sensibles a sulfitos no reaccionan tras la provocación con una solución ácida a través de sonda nasogástrica, lo que corrobora que la absorción gastrointestinal no es importante en la provocación de este tipo de asma. Por el contrario, la rápida broncoconstricción ocurrida en estos sujetos tras realizar enjuagues, y dado que en estos pacientes se había descartado una extrema sensibilidad al SO_2 inhalado, podría sugerir dos mecanismos. Uno de ellos sería la estimulación de receptores irritativos orotraqueales iniciando un reflejo orobronquial. El otro sería la inhalación variable de SO_2 durante los enjuagues o al tragar la solución ácida.

Allen¹⁷⁴ reprovocó a 9 asmáticos (cuya dosis desencadenante era de 37+/- 25 mg de metabisulfito en 30 ml de ácido cítrico) con enjuagues de metabisulfito mientras contenían la respiración hasta TLC para prevenir la inhalación de SO_2 ; observó que la dosis de provocación ascendía hasta 100 mg/30 ml. Esto sugiere que las soluciones ácidas de metabisulfito provocan asma por inhalación variable de SO_2 durante la ingestión. Este es el mecanismo probable por el que algunos individuos sólo reaccionan con soluciones ácidas y durante la inhalación de fármacos que generan anhídrido sulfuroso y no con cápsulas o con soluciones acuosas neutras.

Para explicar cómo se producen las respuestas ante la provocación oral con cápsulas, se ha postulado que el SO_2 liberado en el estómago podría ser eructado y posteriormente inhalado, dando lugar a la producción de broncoespasmo⁵⁸. Stevenson y Simon¹⁷⁵ no fueron capaces de detectar anhídrido sulfuroso en la faringe tras la

ingestión de metabisulfito en cápsulas, incluso tras producirse el eructo. Por el contrario Allen y cols¹⁷⁴ comprobaron que tras administrar cápsulas (de 25 y 50 mg) a través de sonda nasogástrica se generan en el estómago entre 4 y 50 ppm; esto revela que las cápsulas de metabisulfito liberan suficiente cantidad de SO₂ en el estómago y podrían producir asma al ser eructado. Por otra parte, los efectos broncoconstrictores de una provocación con cápsulas pueden también ser inhibidos por la inhalación de atropina y la administración oral de doxepina, lo que sugeriría que las cápsulas de sulfitos también estimularían a las vías aéreas en el mismo sitio que el SO₂ inhalado³.

Esta teoría también puede explicar la aparición de síntomas extrarrespiratorios. La producción de altos volúmenes de SO₂ en estómago¹⁷⁴ produciría distensión y ello puede tener dos importantes efectos: la estimulación vagal y la secreción de gastrina. Por una parte la estimulación vagal podría explicar la urticaria colinérgica y la hipotensión con bradicardia, y la estimulación vagal del tracto gastrointestinal podría dar lugar a los síntomas abdominales descritos. Por otra parte, la distensión gástrica también incrementa la secreción de gastrina, por estimulación de las células antrales; se ha demostrado que la gastrina es capaz de liberar histamina de los mastocitos del tejido conjuntivo¹⁷⁶ y este mediador podría ser el responsable de algunos de los síntomas del cortejo clínico de la intolerancia a sulfitos: asma, urticaria, anafilaxia, síntomas gastrointestinales, cefalea y rash. Así pues el SO₂ no sólo puede provocar la estimulación de los receptores colinérgicos y otros receptores en las vías respiratorias, sino que puede distender mecánicamente el estómago, producir una liberación inespecífica de mediadores o ambas cosas en los pacientes sensibles a los sulfitos.

Esta teoría no consigue explicar porqué si a pesar de que todos los asmáticos son especialmente sensibles al anhídrido sulfuroso, sólo un pequeño porcentaje de ellos reaccionan con los sulfitos. Se podría pensar que los asmáticos respondedores tienen una hipersensibilidad al SO_2 por presentar mayor hiperreactividad bronquial, pero si se comparan con asmáticos no sensibles a sulfitos, no se aprecia diferencia entre la sensibilidad colinérgica al SO_2 de los dos grupos^{111,112}. Los asmáticos sensibles a sulfitos tampoco responden más a la histamina inhalada que el resto de asmáticos. Por tanto, en los asmáticos sensibles a sulfitos, no sólo sería el efecto del dióxido de sulfuro por una "hipersensibilidad" a éste lo que nos podría explicar porqué se produce dicha intolerancia en estos individuos.

Así mismo es difícil explicar con esta teoría las reacciones frente a sulfitos administrados por vía parenteral, en preparados intravenosos o tras la provocación por vía subcutánea^{69,95}.

C.5.2- Mecanismo IgE mediado

Esta posibilidad fue el primer mecanismo patogénico en el que se pensó, tras publicar Prenner y Stevens⁸¹ que el paciente en el que habían demostrado una intolerancia a sulfitos, presentaba unos test cutáneos positivos (por escarificación e intradermorreacción) con 10 mg/ml de metabisulfito sódico; como la transferencia pasiva era también positiva, sugerían que un mecanismo reagínico era el implicado. Posteriormente, y como analizamos a continuación, han habido otras comunicaciones de casos en los que se podría pensar que una hipersensibilidad mediada por IgE era la

responsable (tabla VIII).

El paciente con reacción a sulfitos de fármacos descrito por Twarog y Leung⁹⁵ en 1982 también presentaba una intradermorreacción (id) positiva con 10 mg/ml de metabisulfito sódico, y aunque la reactividad no podía ser pasivamente transferida a un mono, los leucocitos del paciente liberaban histamina tras la adición del aditivo in vitro.

Otros autores que han encontrado test cutáneos son Meggs¹⁴² (el paciente asmático con historia de asma provocada por comidas de restaurantes, presentó test cutáneos positivos por id, a la vez que experimentó una reacción asmática durante la realización de dicha prueba) y Wolf¹²¹ (describe el caso de un niño, que mediante prick presentaba una reacción positiva; curiosamente también la presentó su madre que no refería clínica, si bien la prueba fue negativa en otros sujetos que sirvieron como control).

Yang^{135,178} en 1985-86 encuentra test cutáneos positivos en un paciente con anafilaxia y en dos con asma, bien por prick o id, con 1 mg/ml de una solución de metabisulfito potásico. La transferencia pasiva fue positiva con suero de uno de los asmáticos y con el del paciente que presentaba anafilaxia; si calentaban el suero a 56º durante una hora la reacción no aparecía, por lo que todo hace pensar que en este caso una hipersensibilidad tipo I es la responsable.

Simon¹³⁶ en 1986 comunica el caso de una paciente con asma corticodependiente y rinitis alérgica, además de una probada intolerancia a sulfitos, que inconstantemente presentaba un prick positivo con 10 mg/ml y siempre positivo en intradermo. La prueba de Prausnitz Küstner era positiva, y la liberación de histamina daba resultados inconstantes. También otros estudios han dado resultados negativos en

TABLA VIII: Casos de hipersensibilidad tipo I

<u>Autor</u>	<u>Pruebas cutáneas</u>			<u>Transf.pas.</u>	<u>TLH</u>	<u>Provoc. oral</u>		
	tipo	dosis	sust.			tipo	dosis	resp.
Prenner ⁸¹	esc,id	10mg/ml	MbNa	+ humanos	nr	sc	10 mg	clin
Twarog ⁹⁵	id	10mg/ml	MbNa	- mono	+	dc	5 mg	FEV1
Meggs ¹⁴²	id	1mg/ml	MbNa	nr	-	sc	5 mg	FEV1
Wolf ¹²¹	esc	?	(*)	nr	nr	sc	?	clin
Yang ¹³⁵	prick,id	1mg/ml	MbK	nr	nr	sc	5 mg	FEV1
	id	1mg/ml	MbK	+ humanos	nr	sc	5 mg	clin
	id	1mg/ml	MbK	+	nr	sc	50 mg	FEV1
Simon ¹³⁶	id	10mg/ml	Mb	+	-	dc	5 mg	FEV1
Selner ¹⁷⁷	prick,id	10-0,1	MbNa	nr	nr	dc	10 mg	FEV1
Wuthrich ¹⁰⁷ (#)	esc	0,1mg/ml	MbNa	nr	nr	dc	5-50mg	FEV1
Sastre ¹³⁰	id	0,1mg/ml	MbNa	-	nr	?	?	?

(*)"Sustancia con sulfitos"

(#) comunica 4 casos; en uno de ellos la provocación no se realizó.

TLH = test liberación histamina

esc = escarificación; id = intradermo

Mb = metabisulfito; Na = sódico; K = potásico

+ = positivo; - = negativo; nr = no realizado

sc = simple ciego; dc = doble ciego; ? = no especificado.



cuanto a la liberación de histamina⁸².

Otros autores que han encontrado test cutáneos positivos han sido Selner¹⁷⁷ en 1987 (una mujer asmática corticodependiente con historia sugestiva, cuyos test cutáneos eran positivos tanto en prick como en intradermo) y Wuthrich¹⁰⁷ en 1989 (describe cuatro casos de reacción cutánea positiva por escarificación, aunque en uno de ellos la provocación oral no se llevó a cabo).

En nuestro país hay un caso publicado de reacción anafilactoide por sulfitos¹³⁰, cuyo test intracutáneo llevado a cabo con metabisulfito sódico en PBS a 0,1 mg/ml desencadenó de manera inmediata disfonía, urticaria, opresión en tórax y cuello, y en el punto de inyección, eritema sin induración. El PK fue negativo, y los autores piensan que a pesar de los resultados del test cutáneo no existiría un mecanismo IgE mediado.

En definitiva, aunque algunos pacientes pueden presentar test cutáneos positivos con sulfitos, es posible la transferencia pasiva de la sensibilidad en determinados casos, y ocasionalmente se demuestra in vitro un aumento de la liberación de mediadores, estos casos no dejan de ser una rareza. La mayoría de los pacientes presentan resultados cutáneos negativos con estos aditivos y no se ha demostrado hasta el momento la existencia de anticuerpos IgE específicos frente a los sulfitos¹⁷⁹. Su molécula es demasiado pequeña para funcionar como un antígeno completo, pero cabe la posibilidad de que al ser tan activos y combinarse fácilmente con proteínas puedan actuar como haptenos⁵⁸. La IgE específica podría ir dirigida directamente contra los sulfitos o hacia la combinación de éstos con las proteínas tisulares. Esto no deja de ser una simple hipótesis, al no haberse demostrado la existencia de estos anticuerpos¹⁷⁹.

C.5.3- Deficiencia de sulfito oxidasa

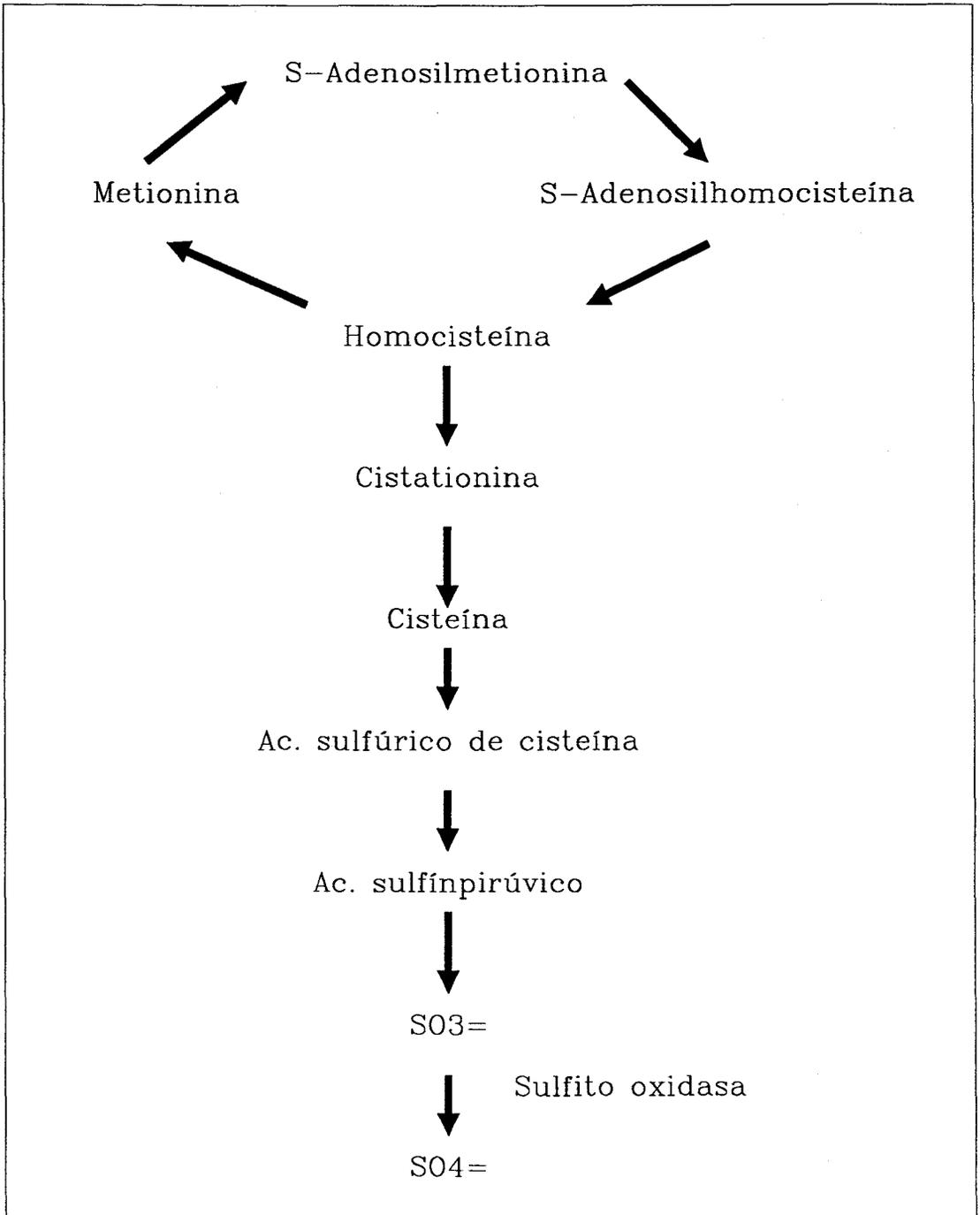
Durante el metabolismo del sulfuro contenido en los aminoácidos se generan sulfitos, alcanzando diariamente la cantidad de 1 gr ó más. La producción intracelular de sulfitos se recoge en la figura 3¹⁷⁵.

Generalmente los sulfitos son rápida y completamente oxidados convirtiéndolos en sulfatos inactivos, por la acción de la enzima sulfito oxidasa (ESO)¹⁸⁰. Este enzima tiene un PM de 122.000, se encuentra en la membrana mitocondrial¹⁸¹ y su actividad es dependiente del cofactor molibdeno. Es ubicua, encontrándose en la mayoría de las células, si bien la mayor concentración se halla a nivel hepático.

En la literatura médica hay recogidos varios casos de deficiencia completa de ESO¹⁸²⁻¹⁸⁴. Se trata de niños que padecen severo retraso mental, déficits neurológicos y otras alteraciones del desarrollo (como subluxación de cristalinos). En estos casos publicados no se podían detectar niveles de la ESO, y existía una excreción anormal de metabolitos sulfúricos a través de la orina. En uno de los trabajos se midieron los niveles de ESO en fibroblastos de la piel de los padres (que aparentemente no presentaban problemas), resultando en una cantidad intermedia con respecto a niveles normales, hecho que podría sugerir un estado heterocigoto¹⁸². Así pues parece que la deficiencia de actividad enzimática no es una causa directa de asma bronquial.

Algunos individuos sensibles a sulfitos podrían tener también niveles reducidos de la ESO; éstos podrían ser adecuados para la oxidación diaria de la producción endógena de sulfitos, con lo que estas personas no presentarían ninguna anormalidad. Pero este nivel enzimático bajo podría ser insuficiente al incrementarse los

FIGURA 3 : Producción intracelular de sulfitos



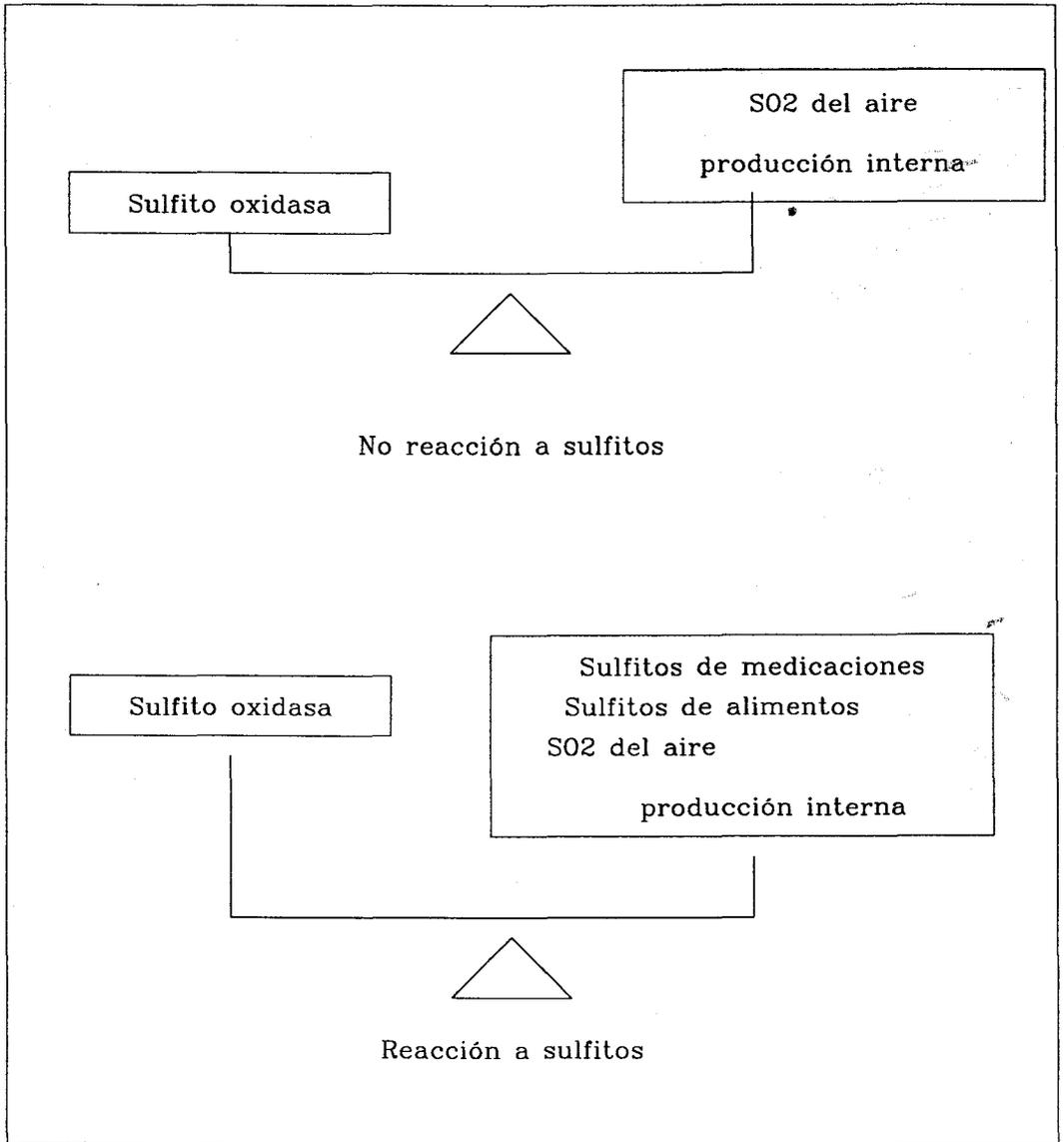
niveles de sulfitos en el aire, comidas y fármacos; y como resultado de este desbalance se daría lugar a la producción de broncoespasmo⁵⁸, al estar las vías aéreas de estos pacientes asmáticos expuestas a altas concentraciones de HSO_3^- o de SO_3^- (que podría predominar al pH del plasma). Podríamos imaginar que en cada paciente existe un equilibrio entre la sobrecarga de sulfitos y los niveles de sulfito oxidasa, pudiendo este balance alterarse en las condiciones que se representan en la figura 4⁴⁷.

En un trabajo diseñado por el grupo de Simon¹⁸⁵, se midieron niveles de ESO en cultivos de fibroblastos de piel obtenidos por punción biopsia de asmáticos con intolerancia a sulfitos; encontraron unos niveles más bajos en ellos que los valores normales que se recogían en la literatura. Además, también observaron que si previamente a la provocación oral se administra vitamina B₁₂, puede haber una protección en la respuesta. Esta vitamina podría actuar como catalizador extracelular no enzimático de la oxidación en estos sujetos.

En una reciente comunicación⁹⁹, a una paciente con asma bronquial e historia sugestiva de intolerancia a sulfitos en comidas, bebidas y fármacos, le determinaron niveles plasmáticos de sulfitos a la vez que se realizaba provocación a doble ciego, que resultó positiva (a los 5 minutos de administrar una cápsula con 200 mg se produjo un descenso significativo en la SGaw). Se objetivó un ascenso en el nivel plasmático de sulfitos del 70% sobre el basal a los 5 minutos de la provocación, permaneciendo niveles elevados a la hora. Los autores suponen que una probable explicación radique en una deficiencia de ESO.

En definitiva, los sulfitos y derivados ingeridos son normalmente

FIGURA 4 : Balance entre sulfitos y sulfito oxidasa



metabolizados por las sulfito oxidasas en sujetos normales y en asmáticos no sensibles a los mismos. Si un individuo es parcialmente deficiente en dicho enzima, y al mismo tiempo padece asma bronquial, los sulfitos a través del torrente sanguíneo pueden llegar al tejido bronquial y activar receptores aferentes colinérgicos, que pondrían en marcha la reacción.

C.5.4- Degranulación inespecífica de basófilos y mastocitos.

La liberación no inmunológica de mediadores de los mastocitos podría jugar cierto papel en la patogenia de la sensibilidad a sulfitos.

Meggs^{142,145} encontró un incremento de los niveles de histamina en plasma tras la provocación con sulfitos en 6 de 7 pacientes con mastocitosis sistémica y en 15 de 23 con anafilaxia idiopática; este hecho demuestra un riesgo significativo en estos pacientes, si bien no el suficiente, pues el incremento en los niveles no se asoció con síntomas clínicos.

Altman y cols¹⁸⁶ midieron la actividad quimiotáctica de los neutrófilos en el suero de 6 asmáticos durante la provocación oral con metabisulfito potásico. En tres de los seis pacientes tuvo lugar una provocación positiva, y tanto en ellos como en los negativos se produjo un incremento sérico de la actividad quimiotáctica de los neutrófilos (23% y 14% respectivamente por encima del basal), sin que las diferencias tuvieran significación estadística. El pico en la medición del factor quimiotáctico de los neutrófilos ocurrió entre 30 y 120 minutos después de la máxima caída del FEV1. Estos datos sugieren una liberación no inmunológica de los mediadores de mastocitos y basófilos tras la provocación con sulfitos, pero la liberación de la actividad quimiotáctica

de neutrófilos no coincide en el tiempo con los cambios en la función pulmonar.

Sprenger y cols¹⁸⁷ sometieron a un paciente a provocación inhalativa con SO₂ y oral con metabisulfito potásico en solución acuosa. En ambas situaciones se produjo una caída en el FEV1 superior al 20%. Midieron la actividad quimiotáctica de los neutrófilos en sangre periférica, encontrando un incremento del 31% y del 35% sobre el basal a las dos horas de ambas provocaciones (inhalativa y oral) respectivamente. Como en el caso anterior, si bien puede existir una liberación de mediadores, existe un desfase sobre la respuesta a nivel bronquial.

Sin embargo estos mismos autores¹⁸² no encontraron un aumento de la actividad del factor quimiotáctico de los neutrófilos en muestras séricas de 13 pacientes con historia sugestiva de asma inducido por sulfitos; no se detectó incremento ni en los seis pacientes con provocación positiva ni en el resto, por lo que estos autores concluyen que la sensibilidad a una solución acuosa de metabisulfito no está asociada con la degranulación de mastocitos. Tampoco se han obtenido niveles significativos de histamina en moco tras la provocación nasal con metabisulfito en pacientes sensibles oralmente a éste, con respecto a un grupo control¹⁸⁹.

Todos estos datos, más que formar una teoría patogénica, hablan de cómo en algunos casos se produce liberación de mediadores, sin poder determinar cómo se lleva a cabo. En los estudios citados esta liberación de mediadores ocurre de forma tardía con respecto a la respuesta inmediata de la intolerancia a sulfitos.

C.5.5- Acción sobre la unión neuromuscular¹⁹⁰

Los sulfitos son sustancias altamente específicas para atacar los puentes

disulfuro que unen las proteínas. Prácticamente todas las proteínas de membrana contienen cistina, y el puente disulfuro de este aminoácido (y el grupo SH⁻ de su forma reducida, cisteína) se ha demostrado que juega un papel muy importante en la función de algunas membranas proteicas, incluyendo las de algunos receptores que median funciones celulares de tanta trascendencia como la transmisión neurológica. Se ha comprobado que la aplicación de bisulfito sódico en la unión neuromuscular de un modelo de transmisión colinérgico, da lugar a una potenciación de la respuesta postsináptica a la acetilcolina, debido a un ataque directo sobre un grupo sulfidrilo en una cadena particular del receptor colinérgico.

Estos datos podrían sugerir que los sulfitos pueden atacar a los receptores colinérgicos ubicados en los pulmones y ello poner en marcha la respuesta. No hay resultados prácticos que corroboren esta teoría.

C.5.6- Otras teorías

Se ha especulado sobre la formación de inmunocomplejos, la activación del complemento, el efecto directo sobre las membranas celulares o sobre el ácido araquidónico⁹⁵, todo ello sin una base experimental.

Cuando se realizan pruebas de provocación inhalativa con metabisulfito se observa, a diferencia de la provocación oral, una respuesta pequeña o variable a los anticolinérgicos^{191,192}. Esto hace pensar que además de la vía parasimpática están implicados mecanismos no colinérgicos. En los sujetos en los que no se produce una

inhibición con el bromuro de ipratropio es posible que actúe a través de la vía neuronal no colinérgica^{191,192} o bien sean responsables algunos neuropéptidos como la sustancia P¹⁹² y además pueda producirse liberación de bradiquinina y otros mediadores por un mecanismo desconocido¹⁹¹.

Podríamos terminar este apartado resumiendo que todas estas teorías tienen sus pros y sus contras, y ninguna de ellas por sí misma puede explicar las reacciones a este grupo de aditivos. La patogénesis sigue siendo desconocida y probablemente múltiple. En general se acepta que la mayoría de las reacciones frente a sulfitos en asmáticos son el resultado de la producción de SO₂; una hipersensibilidad de tipo I y un déficit de sulfito oxidasa explicarían sólo una pequeña parte de las reacciones frente a sulfitos. El resto de las teorías no pasan de ser simples hipótesis, sin que se hayan podido demostrar en la práctica.

La respuesta a los sulfitos, que en su mayoría son reacciones de tipo pseudoalérgico, participan de la idiosincrasia propia de ellas; así, no siempre se presentan aunque se den las mismas circunstancias y ello se puede comprobar en los test de provocación¹⁷⁷. La explicación de esta respuesta variable es desconocida. Este punto es especialmente importante a la hora de diseñar un protocolo diagnóstico, pues hay autores que solo consideran un resultado como positivo si se comprueba en un segundo test (reprovocación), lo que no siempre tendría que ocurrir.

Algunos autores piensan que, al menos en la población asmática infantil, la reacción a sulfitos es simplemente una manera de poner de manifiesto la hiperreactividad traqueobronquial a un estímulo inespecífico¹¹⁶.

Aún persisten muchos interrogantes en relación a esta identidad, y saber qué causa que una persona asmática reaccione ante estos aditivos y otra no, es algo que todavía no somos capaces de responder. Quizás el factor que diferencia a los asmáticos sensibles a sulfitos de los que no lo son puede tener más que ver con el hecho de que un determinado individuo inhale el SO_2 generado por los sulfitos añadidos al alimento mientras los come¹⁹³.

C.6- DIAGNOSTICO

Aunque se pueda sospechar el diagnóstico de una intolerancia a sulfitos en base a la historia clínica (que el paciente haya presentado broncoespasmo y/o sofoco, prurito, rash, urticaria, hipotensión y pérdida de conciencia entre los 2 y 15 minutos de una comida o de exposición a una fuente conocida de sulfitos), el diagnóstico definitivo sólo puede hacerse después de someter al paciente a la exposición a sulfitos¹⁹⁴, que debe atenerse a un protocolo establecido.

Como hemos visto, los test cutáneos con sulfitos suelen ser negativos en la mayoría de los pacientes. Para realizarlos, se hace una dilución de metabisulfito sódico o potásico en PBS y se realiza prick a una concentración entre 1 y 10 mg/ml¹⁶⁰ o bien mediante intradermorreacción con 0,02 ml de una concentración de 1 mg/ml⁸².

Así mismo serán pocos los pacientes que presentarán unos niveles bajos de enzima sulfito oxidasa en fibroblastos de piel¹⁸⁵. Tanto esta prueba como la realización de test cutáneos no son útiles para un screening ni para el diagnóstico de intolerancia a sulfitos.

No se han encontrado cambios en los niveles de IgE, en el recuento de eosinófilos ni en los niveles plasmáticos de histamina en el transcurso del test de provocación, por lo que no son pruebas que ayuden a confirmar el diagnóstico⁹⁵.

En el caso de reacciones no asmáticas, sobre todo si se trata de reacciones locales con fármacos (casi siempre anestésicos locales), se pueden realizar pruebas epicutáneas con metabisulfito¹⁰⁰.

C.6.1- Indicaciones para la prueba de provocación con sulfitos

Todos los pacientes con una historia sugestiva de intolerancia a sulfitos deberían someterse a un test de provocación con estos aditivos, ya que el cuadro clínico puede ser debido a otro agente etiológico¹⁹⁵, y evitar estos aditivos es una tarea difícil como para que un individuo la lleve a cabo sin antes corroborar el diagnóstico de asma inducido por sulfitos⁵⁸. Hay casos de historia clínica muy sugestiva, que luego no pueden ser confirmados mediante la prueba de provocación¹⁹⁶; por el contrario, algunos asmáticos sin historia clara de broncoespasmo ante la exposición a sulfitos, responden positivamente a la provocación oral¹⁷⁵. Dado pues que existen pacientes con provocación oral positiva, que no son conscientes de su sensibilidad ni refieren una historia de reacciones adversas a aditivos alimentarios, cualquier asmático con sintomatología perenne podría ser candidato a una provocación oral con sulfitos¹⁹⁷.

Sin embargo, desde que los estudios sobre incidencia determinaron que esta entidad afecta entre un 5 y un 10% de la población asmática, no están indicadas las provocaciones screening, salvo con propósitos investigadores¹⁹³.



El grado de la reacción y el contexto en que se produjo ésta deben ser evaluados a fin de elegir la vía de exposición óptima para realizar la provocación. En general, las provocaciones con sulfitos deben llevarse a cabo en forma de solución, ya que este método mimetiza en mayor grado las condiciones naturales en las que se produce la exposición. En los casos de síntomas anafilactoides o urticaria pueden utilizarse cápsulas. La provocación inhalativa, si bien en principio parece un método simple y fácil de interpretar, no siempre es así: si la concentración de SO_2 es lo bastante elevada puede provocar broncoespasmo en cualquier asmático, con o sin intolerancia a los sulfitos; además este método no mimetiza exactamente la exposición natural como la provocación oral¹¹⁴. Otras formas de exposición, como la provocación con alimentos sulfitados, no se emplean de forma rutinaria en la clínica.

Cuando hay fármacos implicados en la historia, la provocación deberá realizarse, además de con sulfitos, con el principio activo libre de aditivos.

Una vez confirmada la sensibilidad está indicado llevar a cabo estudios de bloqueo para ofrecer protección médica al paciente.

C.6.2- Test de provocación oral

Partiendo de la premisa de que los sulfitos son añadidos a comidas y bebidas, que después son ingeridas, la provocación oral con sulfitos parece la manera lógica de llegar al diagnóstico. Las formas químicas más comúnmente empleadas para el test son el bisulfito o el metabisulfito, sódico o potásico.

C.6.2.1- Metodologías

Como vimos al hablar sobre la incidencia, los protocolos diagnósticos utilizados por los diferentes autores varían en cuanto a las dosis empleadas, la forma de administración (solución, cápsulas, sellos, alimentos) y el empleo de una metodología simple/doble ciego o la utilización de placebo.

En primer lugar, para llevar a cabo con garantías una prueba de provocación con sulfitos se necesitan un equipamiento y personal sanitario adecuados, que posibiliten el tratamiento urgente de una crisis asmática de intensidad moderada o severa^{3,198}.

Si se sigue un protocolo abierto, las dosis deben ser individualizadas y acordes a la respuesta que vaya presentando el enfermo. Simon¹⁹³ recomienda que la prueba inicial en un enfermo debe llevarse a cabo de forma abierta, para cumplir el criterio de seguridad en la individualización de la dosis; hay momentos durante la prueba que la dosis de metabisulfito se va duplicando y si el paciente tiene una caída entre el 10 y el 15% de su FEV1 basal con una determinada dosis, el médico puede desear añadir una dosis que esté entre ésta y el incremento recomendado. Esto no sería posible con un método doble ciego.

Sin embargo, este mismo autor sostiene que para llegar a un diagnóstico definitivo, así como en los estudios de investigación, se debe realizar la prueba de provocación siguiendo un protocolo doble ciego¹³⁸.

Parece lógico emplear siempre un placebo, tanto si el test se realiza a simple como a doble ciego^{3,198}, ya que es imprescindible estar seguros de que los

cambios en los parámetros a evaluar son debidos a la acción del aditivo, y no a la realización de maniobras respiratorias repetidas, o como consecuencia de haber abandonado parte de la medicación habitual¹¹⁴ en el paciente (si la provocación dura varios días el asmático es lábil ante la falta de medicación¹⁵⁸). La provocación con placebo debe hacerse durante un tiempo igual al de la provocación real y bajo las mismas condiciones que ésta, para confirmar la estabilidad de la vía respiratoria⁵⁸.

Para realizar la provocación, el paciente debe encontrarse con "asma estable" en las 4 semanas antes¹⁶⁴ y tener una función pulmonar con un FEV1 en el 70% de su valor teórico o superior a 1,5 litros^{3,138}. Para lograr esto a veces es necesario dar un ciclo de corticoides orales^{138,145}. El FEV1 es el parámetro empleado en casi todos los protocolos para evaluar la respuesta a los sulfitos¹⁹⁸. Si se realiza la prueba en varios días, las diferencias del FEV1 basal no deben variar más de un 10% entre ellas¹⁵⁸.

El paciente debe abandonar la administración de ciertos fármacos que podrían interferir en el resultado del test, unas horas antes de que éste se lleve a cabo. En la tabla IX recogemos las recomendaciones de varios autores a este respecto. En el caso de que el paciente tomara de forma habitual corticoides (orales o inhalados) o teofilinas, deberán mantenerse e incluso se pueden aumentar las dosis como pre y peritratamiento¹¹⁵. Ello se debe fundamentalmente a que estos fármacos no condicionan el desarrollo del test⁸², y por el contrario, si se suspenden, el paciente podría tener un deterioro en su función pulmonar y una mayor labilidad, pudiendo obtenerse resultados falsos positivos en asmáticos inestables⁵⁸. Se cree que los corticoides, al disminuir la hiperreactividad bronquial, elevan el nivel de sensibilidad, de modo que una reacción

con 5 mg sin corticoides puede convertirse en 25 mg con ellos. Esta desviación a la derecha de la curva dosis respuesta, y la exigencia de mayores concentraciones de sulfitos para inducir respuesta, mejoran la seguridad del procedimiento¹¹⁵.

No hay referencias bibliográficas sobre la interferencia del nedocromil sódico en el desarrollo de la prueba oral.

TABLA IX : Abandono de la medicación antes de realizar el TPO con sulfitos, según varios autores.

	<u>Antihistamínicos</u>	<u>βadrenérgicos</u> (inhalados)	<u>B.ipratropio</u>	<u>CGDS</u>
Simon ¹³⁸	24 horas	día del TPO	día del TPO	24 horas
Bush ³	12 horas	8 horas	?	8 horas
Stevenson ¹¹⁵	24 horas	12 horas	24 horas	24 horas
Prieto ¹⁵⁸	72 horas	8 horas	8 horas	48 horas

Habitualmente las provocaciones se realizan por la mañana, estando el paciente en ayunas¹⁹³. De no ser así, deberán realizarse siempre a la misma hora, y con un ayuno de al menos 3 horas³⁹. Determinados autores recomiendan seguir una dieta libre de aditivos unos días antes de la provocación¹¹⁶.

Para la preparación de las soluciones se recomienda utilizar limonada, que enmascara el sabor del sulfito y es ácida. Los autores americanos utilizan cristales de limonada de dilución instantánea en agua, que no contienen aditivos¹¹⁴. El metabisulfito se debe conservar en un lugar frío y oscuro del laboratorio. Se puede pesar cada dosis en polvo o bien se añade un gramo de metabisulfito a 10 ml de agua el día de la prueba para obtener una solución stock de 100 mg/ml, de la que se irán obteniendo mediante dilución el resto de las dosis. Cada dosis se añade a 20 ml de limonada fría, que el paciente retendrá en la boca unos 10 o 15 segundos, realizando enjuagues antes de tragarla. De esta manera, la solución es calentada en la boca⁵⁸.

Como las reacciones tras inhalar SO_2 y con soluciones de sulfitos ocurren rápidamente (en minutos), las dosis se administran cada 10 minutos⁵⁸; si en la provocación se utilizan cápsulas, se administrarán cada 15 minutos (habitualmente las reacciones ocurren a los 12 minutos¹⁹⁹) aunque otros autores prefieren cada 30 minutos¹⁴⁴. En muy raros casos se describen reacciones tardías nocturnas¹¹⁶, que probablemente no se debieron a la provocación.

La función pulmonar es medida antes de la prueba y cada 10 minutos de la administración en solución o a los 15 minutos si se emplean cápsulas¹³⁸, o antes si

aparecen síntomas. Si el valor del FEV1 no varía, se van administrando las dosis sucesivas hasta completar el protocolo. Si se produce un descenso del 20% del FEV1 sobre el valor basal, la provocación se considera positiva⁵⁸. Se realizan curvas dosis respuesta y se calcula la PC₂₀Metabisulfito, que corresponde a la bajada del 20% en el FEV1¹⁷⁴. Cuando se producen descensos importantes en el FEV1, el enfermo deberá inhalar soluciones de fármacos betaadrenérgicos o administrarle adrenalina, con lo que habitualmente se consigue revertir el broncoespasmo⁵⁸.

Simon, tras experimentar con varios protocolos, ha diseñado uno que, según este mismo autor, ha sido adoptado por el Comité de Broncoprovocación de la Academia Americana de Alergia e Inmunología como el standard para el diagnóstico de asma inducido por sulfitos⁵⁸. En este protocolo no se emplean cápsulas (como habían utilizado anteriormente⁸²), sino sulfitos en solución a dosis progresivas (1-5-10-15-25-50-75-100-150 y 200 mg).

En protocolos previos estos autores utilizaban cápsulas para administrar las dosis de 100 y 200 mg, ya que con cantidades tan altas de sulfitos, se puede generar una proporción importante de SO₂; esto puede dar lugar a un resultado positivo como simple testigo de una hiperreactividad bronquial inespecífica, inherente a la población asmática. Con la administración de cápsulas parece que mejora la especificidad de las reacciones positivas¹¹⁵, aunque también se pierde sensibilidad¹⁹³. Otra posibilidad consiste en dar las dosis altas en cápsulas y si el resultado es negativo, dar 100 y 200 mg en solución, y ser cautos a la hora de interpretar el resultado¹³⁸.

Bush³ realiza el test de provocación usando cápsulas para todas las dosis de metabisulfito (1-5-10-25-50-100 y 200 mg) tomadas a intervalos de 30 minutos.

Posteriormente, si no hubo respuesta positiva, administra metabisulfito en solución de agua con sucrosa (1-10 y 25 mg cada 30 minutos). Este autor considera que el ácido cítrico al 0,5% empleado en otros estudios¹¹¹, hace imposible que la metodología sea totalmente ciega, ya que puede distinguirse algo el gusto del metabisulfito con este vehículo.

Con respecto al pH de la solución, se ha comprobado que no hay variaciones significativas si el zumo de limón tiene un pH de 2,5 o de 4¹⁵⁸, aunque hay autores que prefieren un pH neutro³.

Otro protocolo de provocación ha sido diseñado en España por el grupo de Prieto¹⁶¹. La prueba se lleva a cabo administrando 5 dosis de placebo y otras 5 de metabisulfito cada 3 minutos, y al día siguiente se sigue el orden contrario. El aditivo lo diluyen en zumo de limón y llegan hasta la dosis de 150 mg.

Está clara la unanimidad de criterios para llegar a un diagnóstico de intolerancia a sulfitos mediante test de provocación. Sin embargo, sería necesario estandarizar los protocolos diagnósticos a fin de obtener resultados extrapolables²⁰⁰; tampoco existe acuerdo sobre la dosis máxima de provocación, que varía desde 50 mg¹¹¹ hasta 200 mg diluido¹⁹³, y de 200 mg³ hasta 1000 mg en cápsulas¹⁹⁹. Cadahía²⁰¹, aplicando las normas de la IDA (ingesta diaria admisible), aconseja administrar a cada paciente 1 mg/Kg de peso de bisulfito sódico, hasta un máximo de 75 mg.

También se han realizado distintos protocolos de provocación alimentaria, donde los sulfitos se añaden a comidas y bebidas; si bien tienen un valor limitado, permiten evaluar la respuesta de un paciente en una situación real.

Los primeros trabajos de este tipo se llevaron a cabo por Howland y Simon²⁰²⁻²⁰⁴, que provocaron a 5 pacientes diagnosticados de sensibilidad a sulfitos, con lechuga; ésta iba aderezada con una salsa que entre otros componentes llevaba bisulfito sódico, de forma que comiendo 10 gramos de lechuga el paciente tomaba entre 80 y 90 mg de sulfitos. El estudio se realizó a doble ciego controlado con placebo (lechuga con la misma salsa, salvo sulfitos), presentando en los 5 casos una reacción positiva, dos de ellas de intensidad severa.

En posteriores estudios los resultados han sido variables. Taylor²⁰⁵ en 1986 sometió a 6 pacientes diagnosticados de sensibilidad a sulfitos por provocación oral, a exposición con comidas que contenían sulfitos (lechugas, albaricoques secos, mosto blanco, patatas deshidratadas y camarones). Sólo obtuvo respuesta positiva en dos pacientes, que curiosamente sólo reaccionaron con determinados alimentos (lechuga, albaricoque y mosto) que contenían más de 200 ppm de SO₂.

Selner¹⁷⁷ sometió a una paciente diagnosticada mediante test de provocación oral (en solución y cápsulas) y por inhalación a provocación con distintos alimentos que contenían cantidades variables de sulfitos medidos en SO₂ equivalentes. Obtuvo respuesta con lechugas y champiñones y no con gambas; con patatas hubo resultado positivo en dos ocasiones y no hubo respuesta en tres. La explicación de esta respuesta variable es desconocida y en este caso no se relacionan con las cantidades de SO₂ equivalentes.

Ante estos hechos parece ser que los individuos asmáticos sensibles al sulfito no presentan necesariamente reacción después de la ingestión de cierto tipo de alimentos. La posibilidad de una reacción es dependiente de la naturaleza de la comida, el nivel residual de sulfito, la sensibilidad del paciente y quizás de la forma residual del

sulfito y del mecanismo de la reacción desencadenada por éste²⁰⁶. En el caso de la lechuga tratada con sulfitos, la mayor parte de ellos se encuentran en forma libre o inorgánica²⁰³.

El test de provocación oral con sales de sulfitos determina si un individuo responderá a la ingesta de sulfito inorgánico libre. Sin embargo, cuando los sulfitos son añadidos a las comidas, a menudo reaccionan con otros componentes de los alimentos, dando lugar a formas de sulfitos combinadas⁵⁰ y un número variable de formas libres, predominando una u otra según los ingredientes.

En general las pruebas de provocación con comidas son seguras, siempre que se determinen la cantidad de sulfitos en ppm de SO₂ que contienen. Sin embargo hay que ser cautos en la interpretación de resultados. Taylor²⁰⁶ piensa que al existir individuos diagnosticados de sensibilidad a sulfitos que no reaccionan con las comidas, las pruebas con sulfitos inorgánicos (en cápsula o solución) pueden dar lugar a falsos diagnósticos positivos, que deberán ser corroborados mediante una provocación con alimentos.

Lo que sí es cierto es que los test de provocación alimentaria no siempre se correlacionan con los resultados de la provocación oral con sulfitos. Se plantea la cuestión de si esta variabilidad se debe a la presencia de formas combinadas de sulfitos en los alimentos²⁰⁷, pero de momento esto no está claro.

Igual que con los alimentos, se han llevado a cabo provocaciones con bebidas, sobre todo vino. Seyal y cols²⁰⁸ provocaron a 25 sujetos normales y a 25 asmáticos, sin que en la selección se tuviera en cuenta una historia previa compatible con intolerancia a sulfitos. Bebieron 120 ml de vino sulfitado, que contenía 140 mg/l ó

ppm de SO_2 . Un individuo normal y 5 asmáticos presentaron un descenso mayor del 12% en su FEV1; dos de los 5 asmáticos fueron reprovocados a doble ciego con un vino que contenía sulfitos y otro similar sin ellos; uno de los individuos reaccionó sólo al vino sulfitado, y el segundo respondió con las dos bebidas.

El metabisulfito del vino es un problema potencial en pacientes con asma, pero son necesarios más estudios para definir la magnitud del problema.

C.6.2.2- Valoración del test y dosis de provocación

Como se han producido reacciones con dosis pequeñas, (1 mg en solución y 5 mg en cápsulas), se recomienda que la dosis inicial sea de 1 mg⁵⁸. La mayoría de las reacciones ocurren entre 20 y 50 mg. Las reacciones por encima de los 100 mg y cerca de los 200 mg pueden perder especificidad, ya que las grandes cantidades de SO_2 que generan estas altas concentraciones de sulfitos en solución a pH ácido y temperatura templada, pueden dar lugar a una respuesta positiva que confirma simplemente la hiperreactividad bronquial inespecífica que es inherente a la población asmática^{115,193}. La provocación oral en solución mejora la sensibilidad de la prueba cuando se dan dosis bajas, mientras que a dosis altas las cápsulas garantizan la especificidad¹¹⁵.

Simon⁵⁸ ha observado que las reacciones que aparecen con dosis entre 100 y 200 mg han sido de intensidad mediana y fácilmente reversibles; hay que ser cautos a la hora de calificar estas reacciones como positivas. Es por ello que en otros

protocolos se recomiendan utilizar cápsulas para administrar las dosis altas de 100 y 200 mg^{115,138}. El grupo de Prieto¹⁶¹ considera que, teniendo en cuenta la cantidad máxima de sulfitos permitida en nuestro país en alimentos y bebidas, rara vez un sujeto se verá expuesto a dosis superiores a 50 mg, por lo que no consideran como positivas las respuestas que aparecen con dosis superiores a 50 mg en solución.

En la mayoría de los protocolos se considera que el test es positivo si el FEV1 desciende más de un 20% sobre el valor basal. Para reducir en lo posible los falsos positivos, se ha propuesto valorar los descensos superiores al 25%¹⁶¹; Cuando la caída está entre el 20 y el 25% consideran el resultado como dudoso y administran la dosis siguiente de metabisulfito¹⁵⁸; estos autores también aconsejan excluir a aquellos pacientes que presentan una variación significativa (>15%) en el FEV1 en el transcurso de la prueba de provocación con placebo¹⁴⁶. Por último, recomiendan valorar el curso temporal en el descenso del FEV1, a fin de observar si orienta hacia una caída espontánea o debida al metabisulfito¹⁶¹.

Según Simon¹¹⁴, si se realiza la provocación a simple ciego, para confirmar el diagnóstico debería repetirse el test con un método doble ciego. Hay que esperar que el paciente se estabilice tras la primera provocación; Stevenson¹¹⁵ recomienda esperar 36 horas, si bien el periodo refractario tras una provocación positiva es menor de 24 horas⁵⁸.

La dosis de provocación es la última administrada antes de la caída del FEV1, y no la dosis acumulativa⁵⁸. La segunda prueba puede iniciarse con la dosis de sulfitos previa a la establecida como de provocación¹⁹³.

La dosis de provocación en un paciente puede variar algo dependiendo de la hiperreactividad bronquial subyacente en ese momento (exposición a otros alérgenos, infecciones respiratorias, etc.), pero si la provocación se repite entre 1 y 2 semanas, hay poca variabilidad en los resultados, todo lo más una dosis arriba o abajo en la curva dosis respuesta¹¹⁵.

Hay autores que sólo consideran un resultado como positivo si se confirma con reprovocación. Sin embargo, Friedman encontró una respuesta reproducible en sólo 3 de 7 enfermos¹⁶⁴, y Lee¹⁹⁶ en 2 de 3, por lo que la reproductibilidad de las provocaciones con metabisulfito ha sido cuestionada por otros autores²⁰⁹.

C.6.2.3- Desensibilización⁵⁸

El grupo de Simon ha realizado estudios para averiguar si, como en el caso de la aspirina, se puede llegar a una desensibilización.

Hay casos en los que ha sido posible llevarla a cabo: un paciente presentó un descenso importante (63%) en el FEV1 tras la dosis de 100 mg en cápsulas; al recobrase, una dosis similar no causó reacción. Posteriormente con 150 mg se produjo un pequeño descenso en el FEV1 y con 200 mg bajó un 31%. Una segunda dosis de 200 mg, una vez recuperado, hizo bajar un 26% el FEV1. Nuevamente se le administró una tercera dosis, que ya no fue seguida de variación significativa en el FEV1.

Pero a diferencia de la desensibilización con aspirina, donde el periodo refractario es de 2 a 5 días, la respuesta a los sulfitos volvió a ser positiva a la mañana siguiente, con un descenso del 53% tras administrar una cápsula con 200 mg. Como esta

dosis era el doble de la dosis de provocación del día anterior, parece indicar que la vuelta a la sensibilidad es gradual, aunque demasiado rápida para que pueda ser utilizada desde el punto de vista clínico. Además, no se puede llegar a la desensibilización en todos los pacientes: un enfermo que reaccionó (descenso del 25% en el FEV1) con 20 mg en cápsulas, que posteriormente toleró 20 y 30 mg, tuvo de nuevo reacción (bajada del 40%) con 50 mg; tras recuperarse toleró esta misma dosis, pero no fue capaz de tolerar 100 mg, lo que se repitió en 5 ocasiones.

Es decir, aunque algunos pacientes han conseguido ser desensibilizados de su dosis de provocación, no todos pueden llegar a tolerar la cantidad de 200 mg. Cuando la desensibilización se realiza con cápsulas, hay un tiempo efímero y variable (alrededor de 24 horas) en el que el paciente tolera soluciones de sulfito o la inhalación de éste.

C.6.3- Provocación inhalativa

Partiendo de la premisa de que en la mayoría de los casos se supone que es la inhalación de SO₂ la que da lugar al asma inducido por sulfitos se han ido realizando provocaciones inhalativas con estos aditivos.

En la población asmática está más que demostrado una mayor respuesta a la inhalación de SO₂ que en la población normal²¹⁰. Pero hay que tener presente que los asmáticos con intolerancia a sulfitos no son más sensibles al anhídrido sulfuroso inhalado que el resto de la población asmática^{111,112} y por supuesto no tienen porqué serlo aquellos pacientes en cuya patogenia está implicado un déficit de la enzima sulfito oxidasa o una hipersensibilidad tipo I.



Las dosis recomendadas para la provocación⁵⁸ son 0,01-0,05-0,1-0,25-0,5-1 y 2 mg, que se añaden a 5 cc de suero salino y el paciente inhala la dosis completa de un nebulizador de mano, en una frecuencia de 10 minutos. Schwartz llega hasta concentraciones de 5 mg/ml que son las dosis usuales contenidas en fármacos broncodilatadores²¹¹.

Otro protocolo de provocación¹⁹¹ consiste en emplear concentraciones dobles de metabisulfito que van desde 0,3 hasta 160 mg/ml, ó de 6,2 hasta 100 mg/ml²¹², que administran mediante nebulizador realizando el paciente cuatro respiraciones y midiendo el FEV1 cada 5 minutos. Previamente se realizan cuatro respiraciones con salino para asegurarse que no existen variaciones importantes con respecto al FEV1 basal. Extrapolando en la curva dosis respuesta, se calcula la PD₂₀Metabisulfito FEV1. Otros autores miden Raw²¹¹.

Los aerosoles de sulfitos son capaces de causar broncoconstricción por sí mismos (incluso a pH alcalino), si bien inducen un mayor efecto a pH ácido²¹³. Las reacciones ocurren usualmente durante una inhalación o inmediatamente tras acabar ésta por el primer método de provocación descrito⁵⁸, y durante los primeros minutos con el segundo^{191,212}. La dosis de provocación suele estar entre 0,1 y 0,2 mg de metabisulfito inhalado⁵⁸ (en el primer protocolo de provocación), pero hay casos positivos con dosis tan bajas como de 0,01 mg/ml de sulfito sódico⁹⁰.

Las curvas dosis respuesta suelen tener una gran pendiente²¹² y son reproducibles en el periodo de unos días^{191,212}. Parece ser que la PD₂₀Metabisulfito se correlaciona bien con la PD₂₀Metacolina¹⁹¹, pero no con la histamina²¹²; la inhalación del metabisulfito tampoco potencia las respuestas a las provocaciones posteriores con

histamina²¹².

Hay descrito un caso en el que fue posible la desensibilización a través de la vía inhalativa⁵⁸. Si bien hay algunos autores que han observado la aparición de una pequeña taquifilaxia a los 45 minutos¹⁹¹, otros no han encontrado que exista refractariedad en la hora siguiente a la provocación²¹².

Parece ser que los sujetos sensibles a la ingesta de sulfitos también reaccionan con el sulfito de los aerosoles^{92,214}; pero también lo hacen algunos asmáticos no respondedores a la provocación oral^{75,213,214}, de lo que se desprende que la sensibilidad al sulfito inhalado es más común que la oral entre la población asmática. Por esta razón, hay autores que no creen que las provocaciones inhalativas con sulfitos sirvan para diagnosticar a un paciente de intolerancia a estos aditivos²¹³. Serán necesarios, sin embargo, estudios más amplios sobre población asmática general, ya que los llevados a cabo para estudiar la respuesta a la provocación inhalativa se han realizado casi siempre sobre una muestra de asmáticos con alta sospecha o diagnosticados de intolerancia a sulfitos²¹⁵. Cuando se ha trabajado con controles no asmáticos, no ha habido reacción tras inhalar metabisulfito sódico, salvo un paciente que tenía características atópicas²¹².

Por tanto, aunque las provocaciones inhalativas no se usan para llegar a un diagnóstico de asma inducido por sulfitos, juegan un papel importante a la hora de evaluar y conocer mejor el comportamiento de un determinado paciente. Además como estos aditivos están presentes en soluciones broncodilatadoras y se pueden generar hasta

2 ppm de SO_2 ⁶⁸, sería conveniente determinar si el umbral del paciente a la inhalación de sulfitos se encuentra por debajo del nivel que contienen estos fármacos. Hasta el momento se ha observado que los asmáticos sensibles a sulfitos pueden ser exquisitamente respondedores a dosis que son fracciones de los niveles de sulfitos contenidos normalmente en muchas soluciones broncodilatadoras⁹⁴.

Hay estudios en los que la provocación inhalativa se realiza con el fármaco implicado en la historia clínica; se han descrito reacciones positivas tras la provocación con isoetarina⁹⁵⁻⁹⁷ y no con ésta libre de aditivos⁹³. En otros casos, si bien no se produce un broncoespasmo paradójico tras la inhalación del betaadrenérgico, no se alcanza la misma broncodilatación que con el fármaco puro^{92,93}.

C.6.4- Otras vías de provocación

Los sulfitos se encuentran en cantidades variables en fármacos de administración subcutánea, como la adrenalina y anestésicos locales. Para saber si el paciente tolerará estos fármacos, basta comprobar que la administración subcutánea de 0,3 mg de sulfitos (dosis que usualmente lleva la adrenalina) no produce reacción. Para los anestésicos locales la dosis de provocación varía considerablemente, dependiendo de la cantidad y tipo de anestésico local usado, aunque usualmente está entre 1 y 5 mg)⁵⁸.

Las dosis superiores a 10 mg de sulfitos producen intenso dolor cuando se administran vía subcutánea, y son irritantes para la piel¹³⁸.

Sólo los pacientes con intolerancia a sulfitos cuya dosis de provocación es muy baja, menor de 10 mg, reaccionan tras la inyección subcutánea de la solución

de sulfitos. Incluso el individuo más sensible puede tolerar varias veces la administración subcutánea de 0,3 mg de sulfitos, que es la cantidad que contiene la epinefrina⁹⁴.

Aunque hay comunicaciones sobre la aparición de reacciones con la administración intravenosa de fármacos que contienen sulfitos^{69,95}, no se han llevado a cabo protocolos para realizar provocaciones intravenosas.

Hay un caso¹⁰⁹ en el que se describe la provocación vía oftálmica en un paciente que reaccionó tras administrarle gotas oculares que contenían sulfitos. La instilación de una gota con 0,75 mg/ml de una solución de sulfito dió lugar a una reacción positiva. Sin embargo, no hay más comunicaciones sobre el uso de la vía oftálmica para el diagnóstico de esta entidad.

C.6.5- Resultados de los estudios de provocación

En varias ocasiones se ha puesto de manifiesto que hay individuos que sólo reaccionan ante una solución de metabisulfito y no lo hacen si esa misma dosis se administra en cápsulas^{85,116,163,196}. Esto podría indicar que los pacientes, además de ingerir el producto químico, requieren la inhalación del SO₂ generado de la solución ácida para desarrollar síntomas.

Por el contrario, los pacientes que reaccionan con cápsulas también lo hacen con la solución de sulfitos y la dosis para provocar asma con esta presentación suele ser la misma o la mitad de la dosis en cápsula⁹⁴.

Hay pacientes cuya provocación es negativa cuando se utilizan sellos, y tras administrar éstos sin cubierta sí se produce reacción²¹⁶.

Por lo general los asmáticos sensibles a la ingesta de sulfitos reaccionan también a la vía inhalatoria^{92,187,214}. Una provocación oral es usual aunque no invariablemente acompañada de una inhalación positiva²¹¹. Así mismo hay pacientes que sólo responden mediante la provocación inhalativa y no con la oral^{75,213,214}.

En suma, parece que la mayor parte de los individuos sensibles a sulfitos de forma oral son también respondedores a soluciones inhaladas de sulfitos. Un número variable de pacientes que fallan en la provocación oral responden dramáticamente a la inhalación; esto podría indicar la posibilidad que existe de inhalación sin ingesta, lo que generalmente no se tiene en cuenta y se pueden atribuir los síntomas erróneamente sólo a la ingestión⁷⁵.

Las soluciones de sulfitos inhaladas producen broncoespasmo al 1/10-1/100 de la dosis oral en cápsula⁹⁴, aunque según Schwartz no parece existir relación directa entre las dosis requeridas para una provocación oral positiva y la inhalativa²¹¹.

Con respecto a las provocaciones con alimentos y bebidas, de 12 pacientes que dieron positiva una provocación a doble ciego con metabisulfito, no se encontró relación estadística con respecto a la respuesta con vino, frutas desecadas o comidas de restaurantes³. De hecho, hay pacientes diagnosticados de intolerancia a sulfitos que no reaccionan ante la provocación alimentaria²⁰⁶ o sólo lo hacen con ciertos alimentos¹⁷⁷.

Los pacientes que reaccionan con cápsulas parecen ser capaces de tolerar más de 10 veces la dosis usual de sulfito contenida en las preparaciones de adrenalina⁹⁴.

C.6.6- Estudios de bloqueo

Los estudios de bloqueo están indicados una vez que se ha diagnosticado al paciente de intolerancia a los sulfitos mediante test de provocación, ante la imposibilidad de realizar una dieta estricta de exclusión¹⁷¹.

El primer estudio a este respecto fue llevado a cabo por Simon¹⁷¹, utilizando la metodología de doble ciego (los pacientes recibían dosis progresivas de un placebo o de un fármaco bloqueador, seguido de otro placebo o de sulfito), en 6 pacientes diagnosticados de intolerancia a sulfitos y cuya dosis de provocación oral e inhalativa se conocía de provocaciones anteriores.

Los fármacos testados fueron la atropina inhalada (dosis de 1-4 mg), de la que se conocía previamente la utilidad para bloquear las reacciones inducidas por SO₂²¹⁷; se eligió el CGDS a dosis de 20-40 mg por la misma razón²¹⁸. La doxepina fue escogida por sus propiedades antihistamínicas y anticolinérgicas⁵⁸, a dosis de 25-100 mg. Por último, también probaron la cianocobalamina por la propiedad que tiene de catalizar de forma inespecífica las reacciones oxidativas, actuando como catalizador extracelular no enzimático y favoreciendo el paso de sulfitos a sulfatos en pacientes con déficits de sulfito oxidasa¹⁸⁵; se emplearon dosis entre 1-5 mg vía oral, de 10 a 15 minutos antes de la provocación con sulfitos.

La efectividad fue dependiente de la dosis del fármaco administrado, comprobándose que la acción de todas estas drogas es dosis dependiente¹⁷¹. Los

resultados también varían según la ruta de administración de sulfito y la dosis de éste; en la tabla X se recoge el porcentaje de bloqueo, según la vía de administración⁵⁸. Una dosis única de cualquiera de estos fármacos no se considera efectiva para todas las dosis de sulfitos que puedan ser administradas⁵⁸. Estas drogas tienen una actividad variable en cada individuo, por lo que no se pueden extrapolar conclusiones generales¹⁷¹.

TABLA X : Porcentaje de bloqueo encontrado por Simon⁵⁸, según el fármaco empleado y la vía de administración.

<u>Agente bloqueante</u>	<u>cápsulas</u>	<u>solución</u>	<u>inhalaación</u>
Atropina	50 %	75 %	85 %
CGDS	60 %	75 %	75 %
Doxepina	90 %	85 %	75 %
Vit B 12	70 %	60 %	50 %

El CGDS inhalado se ha demostrado que atenúa marcadamente la broncoconstricción inducida por metabisulfito¹⁵⁹, y existe un caso en el que se describe su efectividad tras la administración oral 30 minutos antes de dar la dosis de provocación²¹⁹; este paciente, que estaba sometido a una exposición crónica de sulfito por ser coleccionista de vinos²²⁰, también fue sometido a un control evolutivo tomando durante 14 meses 200 mg de CGDS oral media hora antes de las comidas y por la noche; se apreció mejoría clínica y descenso en el consumo de fármacos²¹⁹.

Con respecto a la vitamina B₁₂, existen casos confirmados en los que se demuestra su utilidad para inhibir una respuesta tras una dosis oral previa de 3 mg¹³⁴. En un estudio realizado en niños, se encontraron resultados variables y una cierta capacidad inhibitoria también variable a lo largo de 5 días²²¹.

En las pruebas de provocación inhalativa, la inhibición de la respuesta tras inhalar CGDS es efectiva²²² o variable²¹², según distintos estudios. Con el Nedocromil sódico sí se aprecian resultados uniformes^{212,222}.

Con respecto a los fármacos anticolinérgicos, se aprecia un pequeño porcentaje de inhibición con oxitropio²²² y no con el bromuro de ipratropio¹⁹¹ o bien sólo es efectivo en algunos pacientes¹⁹².

Los antihistamínicos, como la terfenadina, no son útiles como fármacos bloqueadores en las provocaciones inhalativas²²².

C.7- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La patología producida por aditivos debe entrar en el diagnóstico de toda reacción producida por alimentos y fármacos que los contengan^{223,224}.

Hay otras causas además de los sulfitos y el resto de componentes en la comida, que pueden provocar asma en un restaurante, como los irritantes ambientales, el stress o ansiedad, la risa y la coincidencia⁵⁸. Así pues, aunque se pueda sospechar el diagnóstico de sensibilidad a sulfitos en base a la historia clínica, el diagnóstico definitivo solo puede hacerse después de someter al paciente a la exposición a sulfitos, lo que deberá hacerse siguiendo un protocolo estricto. En muchos de los casos publicados, particularmente cuando las reacciones no se realizan con una metodología adecuada, no se puede concluir ciertamente que los pacientes sean sensibles a sulfitos, al no poder excluir las reacciones vasovagales.

No hay que olvidar que aunque en la mayor parte de los casos los pacientes son asmáticos, en determinadas ocasiones no lo son y pueden existir variaciones en el presentación clínica¹²⁹. Además, en las reacciones alimentarias los síntomas no son patognomónicos y un amplio diagnóstico diferencial debe ser considerado²²⁵:

1) Alergia alimentaria²²⁶: suele existir una historia de atopia e ingestión de alimentos con potencial alergénico (como frutos secos, huevos, pescados, mariscos, leche) que producen broncoespasmo, urticaria o angioedema, gastroenteritis o shock anafiláctico en el plazo de minutos a 1-2 horas de la ingesta. Los test cutáneos y el RAST, o la provocación, nos llevarán al diagnóstico.

2) Aditivos: generalmente las reacciones adversas frente a sulfitos ocurren en pocos minutos; si tardan más en aparecer pueden existir otros aditivos implicados como benzoatos o tartrazina³⁹. El escozor, presión y tirantez o adormecimiento de cara y parte superior del tórax tras la ingestión de una comida china va a favor de una reacción adversa frente a glutamato monosódico. El broncoespasmo y la urticaria en un paciente con historia de intolerancia a AAS sugiere sensibilidad a tartrazina²²⁶. De todas formas será necesario hacer un análisis cuidadoso del contenido del alimento o comida, y al diagnóstico se llegará mediante test de provocación. En muchos casos incluso coexiste intolerancia a varios aditivos⁴⁶.

3) Acción de agentes farmacológicos naturales^{227,228}: alimentos que contienen aminas vasoactivas y otras sustancias farmacológicamente activas que afectan especialmente al tracto gastrointestinal y al SNC. Las enzimas vasoactivas (tiramina, triptamina, feniletilamina, dopamina, noradrenalina, serotonina, histamina) son producidas generalmente por bacterias decarboxiladoras de aminoácidos, frecuentes en el queso (tiramina), chocolate (feniletilamina) y pescados azules (histamina). Precisamente la histamina contenida en peces escómbridos en malas condiciones puede dar lugar a violentas reacciones anafilactoides, que mimetizan una auténtica anafilaxia. Existen agentes farmacológicos excitantes como las metilxantinas (cafeína, teobromina) contenidas en el café, té, refrescos, cacao, que pueden asociarse a estímulos del SNC, cefaleas y dolor abdominal.

4) Intoxicación por contaminación de los alimentos^{227,228}: agentes infecciosos (Salmonella, E. Coli, enterovirus), toxinas fúngicas o bacterianas, metales pesados,

pesticidas, penicilina, etc.

5) Reacciones metabólicas^{227,228}: déficits de malabsorción, intolerancias inespecíficas por enfermedades intercurrentes y otros (síndrome carcinoide, colon irritable)¹²⁹.

En las exploraciones complementarias que pueden hacerse en este tipo de pacientes para descartar otros diagnósticos se encuentran los test cutáneos con alimentos, que son negativos en la mayoría de los pacientes testados^{81,129}. Los test cutáneos con neumoalergenos pueden ser positivos, correlacionándose con una historia de rinitis o de asma, pero no con los ataques agudos de las reacciones adversas comunicadas^{69,129}. No suelen presentar eosinofilia periférica, si bien está el caso de un asmático con intolerancia a sulfitos que concomitantemente presentaba una neumonía eosinófila crónica⁹⁵. Los niveles de IgE suelen ser bajos, en un rango de 5 a 70 UI/ml^{81,95}.

En las reacciones adversas frente a fármacos que contengan a los sulfitos como preservativos²²⁹, estos aditivos deberán entrar en el diagnóstico diferencial, además del principio activo farmacológico. En particular, en el caso de los anestésicos locales, además del fármaco y los sulfitos hay que incluir en el diagnóstico diferencial a los parabenos, como el ácido benzoico^{41,98}.

C.8- TRATAMIENTO

Comenzaremos este apartado diciendo que no hay un tratamiento específico para las reacciones inducidas por sulfitos, y no lo habrá hasta que no se alcance un mejor conocimiento de su patogenia. El tratamiento debe ser individualizado, y el manejo clínico se basa en programar medidas preventivas y en el tratamiento urgente de la reacción cuando se produzca.

C.8.1- Tratamiento de urgencia

Las reacciones provocadas por sulfitos son rápidas y pueden dar lugar a un broncoespasmo severo.

Para su tratamiento deberían administrarse rápidamente soluciones broncodilatadoras en aerosol⁵⁸; aunque en ciertos pacientes pueda dar lugar a un broncoespasmo paradójico o a una broncodilatación mínima⁹², en general, los efectos broncodilatadores de los simpaticomiméticos en aerosol son de suficiente potencia como para superar los efectos adversos de los sulfitos¹¹⁷.

Si la gravedad de la reacción lo hace necesario, no se debe dudar en la administración de adrenalina⁵⁸; hay recomendaciones en contra de su utilización⁹⁰, pero se ha demostrado que incluso los pacientes más sensibles pueden tolerar la dosis subcutánea de sulfitos que contienen las preparaciones de adrenalina⁹⁴; por tanto, no solo no debe evitarse sino que hay que prescribirla de forma regular a los asmáticos que hayan sufrido reacciones graves con sulfitos para que la lleven consigo y utilicen en caso de necesidad^{3,47}.



Dada la naturaleza severa de los episodios de intolerancia a estos aditivos, el uso de betaadrenérgicos presurizados como único tratamiento de la crisis es usualmente insuficiente¹³⁸.

El resto del tratamiento es el indicado habitualmente en una crisis de asma, según el grado de severidad que presente el enfermo⁵⁸.

Es conveniente consultar etiquetas antes de administrar un preparado intravenoso de corticoides¹⁹³, a fin de elegir uno que no los contenga. Como regla general, en las consultas de urgencias deberían evitarse los fármacos que contienen sulfitos, en la medida de lo posible. De todas formas, es preferible utilizar soluciones broncodilatadoras que contengan estos aditivos antes que demorar el tratamiento⁵⁸.

Hay autores que recomiendan las tarjetas de alerta médica¹¹⁷ y otros no¹⁹³; el razonamiento de estos últimos se basa en que estas identificaciones pueden conducir a demorar el tratamiento, si el médico que atiende la urgencia no conoce esta entidad.

C.8.2- Tratamiento profiláctico

C.8.2.1- Evitación.

Sin un diagnóstico confirmado mediante provocación, es difícil y probablemente errado prescribir dietas a pacientes, sobre la base de una historia sospechosa tan solo³. Tras confirmar el diagnóstico, en líneas generales, los asmáticos sensibles a sulfitos deberían evitar comidas que los contengan en grandes cantidades (tabla XI)⁵⁸.

TABLA XI : Alimentos que habitualmente contienen grandes cantidades de sulfitos.

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| * cerveza, vino, bebidas cítricas | * vegetales y frutas elaboradas |
| * vinagre y ácidos | * ensaladas |
| * moluscos, mariscos | * comidas preparadas |
| * patatas elaboradas | |

Puesto que es difícil ofrecer una lista pormenorizada de los alimentos que deben evitarse, Freedman²³⁰ opta por ofrecer una relación de los alimentos que carecen de éste y otros aditivos. La lista de alimentos permitidos es de uso limitado en nuestro país, al enumerar muchos nombres comerciales de uso en el Reino Unido.

Es importante establecer el umbral de la dosis de sulfito que provoca asma, ya que las comidas que tienen niveles residuales bajos de sulfitos no dan lugar a riesgos. Por ejemplo, si un paciente tiene la dosis umbral en 10 mg, necesitará consumir 200 gr de alimentos que contengan 50 ppm; si en la comida hay entre 100 y

500 ppm de SO₂ residual, el consumo de 20 a 100 gr podría provocar la respuesta³. Si el umbral de dosis puede ser determinado, probablemente sólo será necesario prohibir comidas en las que la concentración de sulfitos sea tal que se consumieran cantidades próximas a la dosis desencadenante mediante la ingesta de una cantidad razonable del alimento⁸⁹. Otra posibilidad sería limitar la cantidad (en gramos) de comidas que contiene una alta proporción de sulfitos³.

Una dieta estricta de prohibición da lugar a bastantes problemas y no induce la remisión del asma; aunque obviamente una reducción en la exposición a los sulfitos pueda ser de utilidad en casos individuales y mejorar el curso de la enfermedad: tras dar indicaciones dietéticas para evitar los sulfitos y tratar el asma con medicación exenta de éstos, hay pacientes que mejoran significativamente^{201,216}. Towns y Mellis, sin embargo, no creen necesaria la dieta de eliminación, tras comprobar que en 19 niños, después de evitar durante tres meses comidas y bebidas que contuvieran sulfitos, sólo uno mejoró claramente y en 4 disminuyeron los requerimientos de corticoides¹¹⁶.

Además de la dieta de evitación, en el manejo clínico de estos pacientes debería considerarse eludir el ejercicio extenuante en los días en que la polución atmosférica es alta²³¹.

Otras medidas encaminadas a reducir la exposición podrían ser la buena cocción de los alimentos elaborados, para disminuir la cantidad de cualquier sulfito presente¹¹⁷. También se deben consultar las etiquetas, pues en aquellos alimentos que contengan más de 10 ppm de SO₂, los sulfitos deben estar reflejados en la lista de

ingredientes⁴⁷. Los alimentos con niveles inferiores a ésa cantidad no han supuesto problemas hasta la fecha¹⁹³.

En USA, la FDA recomendó a los establecimientos donde se servían comidas que dejaran de utilizar sulfitos, o al menos que informasen a los consumidores mediante signos o notas en los menús si se habían empleado estos aditivos en los alimentos que se servían⁴⁷.

C.8.2.2- Pruebas para detectar sulfitos en las comidas.

Existen varios métodos para medir los niveles residuales de sulfitos en las comidas. La cuantificación de éstos es una importante determinación para el consumo y para el asesoramiento del riesgo en pacientes que sufren reacciones adversas con estos agentes.

Los sulfitos pueden encontrarse en los alimentos en forma de ácido sulfuroso, sulfitos inorgánicos y una variedad de formas combinadas. Como las sales de sulfitos pueden liberar anhídrido sulfuroso en determinadas condiciones, los niveles de comidas son expresados usualmente en forma de SO₂ equivalentes. Existen diversos métodos, como el de Ripper que detecta el SO₂ "libre", o el método Monier-Williams que mide SO₂ "total" (libre y algunas formas combinadas). Ningún método es enteramente satisfactorio, puesto que sustancias no sulfitados pueden interferir en los análisis, algunas formas combinadas de sulfitos no ser detectadas y otras sí. Idealmente estos métodos sirven para identificar y medir aquellas formas de sulfitos que entrañan un riesgo alto³.

Como indicador cualitativo de la presencia de sulfitos en comidas, se han comercializado en USA unas tiras de papel que responden al nombre de Sulfitest⁸⁸. Están impregnadas con sulfito oxidasa y un reactivo de color, que pasa a color rojo⁵⁸ o rosa²³² si se detecta la presencia de sulfitos. Las gradaciones en intensidad son extrapoladas a concentraciones de sulfitos usando una escala de color. El primer nivel al que se detecta cambio de color es por encima de 10 ppm¹⁹³.

Las instrucciones de uso en este producto aconsejan realizar el test por procedimientos diferentes; hay un método directo, que consiste en pinchar la tira en el interior de la comida, y otro indirecto en el que la tira se deposita unos segundos en el recipiente que contiene el alimento²³². Sin embargo, en el mismo producto se hace la anotación de que el resultado " no es una absoluta indicación de que los sulfitos estén ausentes en la comida testada ". Más específicamente, se reconoce que el grado de acidez, o la presencia de otras sustancias químicas como ácido ascórbico, restan seguridad al procedimiento^{88,232}.

El hecho de que puedan dar falsos positivos puede inducir al paciente a evitar alimentos innecesariamente. Pero la frecuente posibilidad de resultados falsos negativos²³² puede resultar desastroso en un asmático sensible a sulfitos. Por todo ello, aunque el manejo de estas tiras puede ser útil en ciertos alimentos como ensaladas⁸⁶, no se recomienda su uso hasta que aumente su utilidad práctica²³². Otros autores piensan que, hasta que aparezcan otras normas reguladoras sobre la adición de sulfitos a las comidas, éste método es el único al alcance del consumidor¹⁹³, si bien hay que ser cautos en su uso y emplearlo como indicador orientativo, con las limitaciones referidas anteriormente.

C.8.2.3- Tratamiento médico.

Como hemos visto, no hay razón para que en los asmáticos sensibles a sulfitos se evite el uso de adrenalina⁹⁴. En general, tampoco está contraindicado en estos pacientes recibir dosis usuales de anestésicos locales^{95,58}.

Debe evitarse la administración intravenosa de fármacos que contienen sulfitos, debido a las reacciones descritas^{69,95}. Aunque en teoría sólo los pacientes asmáticos con sensibilidad a sulfitos mediada por IgE o con deficiencia de sulfito oxidasa tendrían que preocuparse por la administración de fármacos vía intravenosa, se requieren más estudios de provocación para poder sacar conclusiones aplicables al resto de los asmáticos sensibles¹⁹³.

Los sulfitos contenidos en soluciones broncodilatadoras son peligrosos para la población asmática²¹¹, y sobre todo para los pacientes con intolerancia a sulfitos, que reaccionan por vía inhalatoria a niveles que son fracciones de las dosis contenidas usualmente en estos fármacos⁹⁴. No se puede olvidar que el SO₂ liberado de una solución broncodilatadora está entre 0,1 y 6 ppm⁹², y que de una solución con 5 mg/ml (que es la habitual en estos fármacos) se miden 1,2 ppm mediante cromatografía²¹¹. En nuestro país, la mayor parte de los pacientes lo que utilizan son betaadrenérgicos presurizados con dosificador, y estos fármacos no contienen sulfitos como preservativos¹¹⁴.

En general, siempre que haya fármacos alternativos que no contengan

sulfitos en su composición, deberían ser utilizados por estos enfermos. Por desgracia, a menos que la FDA haga una propuesta que obligue a indicar en el prospecto de las medicaciones el contenido de sulfitos, y ésta se convierta en norma reguladora, ni el paciente ni el médico podrán saber qué medicamentos contienen sulfitos y cuales deben evitar¹⁹³.

Si se realizan estudios de bloqueo, se podrá determinar individualmente¹⁷¹ qué fármaco es el idóneo para inhibir y reducir la posibilidad de reacciones con estos aditivos. El CGDS podrá administrarse inhalado¹⁵⁹ u oral²¹⁹. En los caso de déficit de sulfito oxidasa la administración de vitamina B₁₂ suele dar buenos resultados¹³⁴.

Hay un trabajo⁵² en el que se sometió a 35 pacientes diagnosticados de "alergia a sulfitos" mediante test de provocación oral (1000 mg en cápsulas), a tratamiento con inmunoterapia (metabisulfito sódico adsorbido en alumpiridina). A los seis meses sólo 6 pacientes tuvieron de nuevo reacción positiva, si bien con menos severidad que en la provocación inicial. Este trabajo carece de una metodología adecuada, por lo que sus resultados no pueden ser tenidos en cuenta. Además, salvo en aquellos casos en los que estuviera perfectamente probado un mecanismo IgE mediado, la inmunoterapia específica no estaría indicada.

C.9- FUTURO. IMPORTANCIA DEL PROBLEMA.

Dadas las altas prevalencias que comunicaron los primeros autores, se

cuestionó la seguridad en el empleo de sulfitos^{233,234}.

Cada vez se concientiza más a la opinión pública para consumir menos aditivos, sobre todo si la seguridad en su uso se cuestiona para una proporción de la población^{235,236}.

Junto al aspartamo, los sulfitos son los aditivos que han dado lugar a un mayor número de comunicaciones al ARMS (Adverse Reaction Monitoring System), que es un sistema de seguimiento postmarketing de aditivos alimentarios, llevado a cabo por el Centro de la FDA para la Seguridad Alimentaria y Nutrición Aplicada²³⁷.

Hasta que se obtenga más información para determinar la magnitud del riesgo, el uso controlado de los sulfitos está justificado^{238,239} en la actualidad por el beneficio que conlleva. Ello no implica que se propongan una serie de medidas para disminuir la exposición a estos aditivos en la medida de lo posible, y llevar a cabo una divulgación entre los estamentos de la sociedad, para un mejor conocimiento y manejo. Así, algunas iniciativas son:

a) Como soluciones alternativas a los sulfitos, se podrían emplear agentes como el ácido cítrico al 1-2%, que puede prevenir el ennegrecimiento de vegetales durante más de 24 horas a temperatura ambiente. Para una larga protección, el ácido cítrico al 1% y el ácido ascórbico al 0,5-1% pueden alargar la vida del producto a 7 días. Una de las ventajas del ácido ascórbico es que es un nutriente, lo que resulta favorable para el consumidor⁴⁹.

b) La Asociación Nacional de Restaurantes de USA, en colaboración con el Comité de Alergia Alimentaria del Colegio Americano de Alergólogos, ha publicado una tarjeta en

la que se explica en qué consiste la sensibilidad a sulfitos, y recoge una lista de comidas que contienen estos aditivos. Insiste en que se pregunte al encargado del restaurante si hay sulfitos en el plato elegido; ante la duda, recomiendan elegir comidas que con seguridad no los contengan (pollo, huevos, carne o queso)²⁴⁰.

c) Cualquier sustitución sistemática de los sulfitos en las medicaciones no resultaría aceptable desde un punto de vista beneficio/riesgo. Pero ya algunos fabricantes de soluciones parenterales de gran volumen han sustituido los sulfitos por otros antioxidantes alternativos, como el ácido ascórbico. Otros han decidido utilizar envases monodosis en los que no se precisa utilizar aditivos conservantes. Cualquier alternativa a los sulfitos deberá conseguir que el medicamento sea estable y seguro desde el punto de vista médico⁴⁷.

d) Periódicamente se realizan revisiones sobre esta patología, resaltando su importancia²⁴¹⁻²⁴⁴. Se tiende a una difusión del conocimiento de esta entidad entre el estamento médico²⁴⁵, que será el encargado de atender a pacientes con reacciones a sulfitos que incluso pongan en peligro la vida del enfermo.

El alergólogo debe asumir un doble papel en el manejo de la intolerancia a sulfitos: como protagonista clínico, cuidando a los pacientes y explicándoles las medidas preventivas; como un ciudadano más, encaminando sus iniciativas a llamar la atención sobre el resto de la sociedad (legisladores, industriales, etc.), a fin de que decrezca el empleo de sulfitos en comidas y fármacos, por el poder deletéreo que puede tener sobre sus pacientes²⁴⁶.

OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La patología producida por sulfitos, como la del resto de los aditivos, constituye una entidad relativamente novedosa dentro del campo de la medicina y más concretamente de la alergología clínica. La primera publicación recogida en la literatura data de 1973⁷⁹, hace tan solo 18 años. Desde entonces el tema ha despertado gran interés, siendo relativamente numerosas las publicaciones sobre esta patología en tan poco tiempo. En este trabajo hemos intentado hacer una puesta al día sobre el tema, revisando prácticamente todo lo recogido en la literatura médica sobre el asma inducido por sulfitos. Como hemos visto a lo largo de la introducción, quedan aún muchas cuestiones sin una respuesta concreta; la mayoría de los interrogantes se ciernen sobre la patogenia. Un mejor conocimiento de ella conllevaría a aclarar los puntos oscuros y aparentemente contradictorios que a primera vista parecen existir.

La idea general que se desprende de los datos publicados hasta el momento es que el asma inducido por sulfitos suele producirse con una mayor frecuencia en pacientes que presentan asma crónico y córticodependiente^{82,85,90,114}, y cuanto peor sea el control de su asma, mayor será la vulnerabilidad a los sulfitos¹¹⁵. Para algunos autores, la reacción de los asmáticos ante los sulfitos puede ser una respuesta de tipo inespecífico similar a la que producen la histamina o la metacolina^{3,116}. Se puede pensar pues, que los asmáticos que responden a los sulfitos lo hacen en virtud de presentar una hiperreactividad bronquial manifiesta, gracias a la cual responden con mayor frecuencia que otros asmáticos a la provocación oral con sulfitos. Nuestro objetivo es determinar si existe relación entre el grado de hiperreactividad bronquial inespecífico medido mediante un test de provocación bronquial con metacolina en una población de asmáticos, y la respuesta de éstos a la provocación oral con sulfitos. En

otras palabras, establecer si el grado de hiperreactividad bronquial previo es el factor primordial a la hora de desencadenar un episodio de asma inducido por sulfitos.

Por otra parte, y como vimos en el apartado correspondiente, han sido varios los trabajos encaminados a establecer la incidencia del asma inducido por sulfitos en la población asmática general, pediátrica, o en la de asmáticos intrínsecos; en la mayoría de los trabajos se parte de un grupo de asmáticos corticodependientes o de mala evolución. No tenemos conocimiento de que se haya estudiado esta patología sobre un grupo suficientemente amplio de asmáticos extrínsecos, a fin de establecer su incidencia en este sector de la población asmática.

Resumiendo, los objetivos del presente trabajo son:

- 1) Revisión bibliográfica amplia del tema, tal como se recoge en la introducción.
- 2) Determinar la incidencia de intolerancia a sulfitos sobre una población de asmáticos extrínsecos atópicos adultos.
- 3) Analizar las características de los pacientes respondedores a sulfitos, para describir el "paciente tipo" y poder identificar población de riesgo.
- 4) Estudiar si existe relación entre el grado de hiperreactividad bronquial inespecífica y la respuesta ante la exposición oral con sulfitos.

MATERIAL Y METODO

A.- ELECCION DE LA MUESTRA

Hemos trabajado sobre un grupo de 216 pacientes que cumplían los criterios de la Allergy Foundation of America y del Committee of the American Thoracic Society²⁴⁷ para ser diagnosticados de asma bronquial. Atendiendo a una clasificación etiológica, 103 eran asmáticos extrínsecos, con sensibilidad a diversos neumoalergenos (ácaros, hongos, polenes) y 113 eran asmáticos intrínsecos, en los que no había sido posible demostrar una causa externa²⁴⁸.

Todos los pacientes presentaban asma bronquial perenne y se les había sometido previamente (el tiempo era variable, de unos meses a unos años) a un test de hiperreactividad bronquial (THB) farmacológico con histamina o metacolina. Los resultados en todos ellos estaban dentro de lo que se considera positivo, esto es, menor de 8 mg/ml de metacolina o histamina²⁴⁹ o, si se administraba la metacolina mediante técnicas de inhalación intermitente, hasta un máximo de 218 Unidades Inhalatorias²⁵⁰. En la selección inicial de los pacientes no se tuvieron en cuenta otros puntos, como el antecedente de broncoespasmo inmediato tras la toma de alimentos o bebidas ni de reacción broncoconstrictora con fármacos.

Invitamos a estos pacientes a someterse de nuevo a un THB con metacolina, que fue positivo en 100 casos, lo que constituyó la selección definitiva de la muestra.

A.1- CRITERIOS DE EXCLUSION

Los criterios de exclusión para el resto de los pacientes fueron los siguientes:

- a) No acudieron a la cita: 44
- b) No dieron su consentimiento: 4
- c) No cumplían los requisitos para realizar THB metacolina:
 - * por estar obstructivos: 19
 - * por descender el FEV1 tras la inhalación del diluyente: 5
 - * por no realizar las maniobras respiratorias correctamente: 4
- d) El THB fue negativo: 34
- e) Otros motivos: 6

A.2- CRITERIOS DE SELECCION

Hemos trabajado con 100 pacientes asmáticos, que presentaban en la actualidad un grado variable de hiperreactividad bronquial determinado por una $PC_{20}FEV1$ inferior a 8 mg/ml de metacolina. La muestra estaba compuesta por 39 hombres y 61 mujeres, con edades comprendidas entre 18 y 66 años, siendo la media de 34,09 años.

En 50 pacientes se demostraba una etiología extrínseca (diagnosticado por historia clínica, pruebas cutáneas, IgE específica y/o test de provocación conjuntival) con

sensibilidad a diferentes neumoalergenos: 25 a ácaros, 18 ácaros + polenes, 2 ácaros + epitelios, 1 ácaros + hongos, 3 epitelios y 1 paciente era sensible a hongos. Los otros 50 eran clasificados como asmáticos intrínsecos, entendiéndose por ello que no evidenciábamos la existencia de una causa manifiesta y que podían presentar o no intolerancia a AINE²⁴⁸.

B.- METODO

B.1- CUESTIONARIO CLINICO

Realizamos a todos los pacientes una anamnesis y recogimos datos de sus historias clínicas para rellenar el siguiente cuestionario:

- a) Datos de filiación: nombre, sexo, edad, nº Hª clínica, domicilio y teléfono.
- b) Diagnóstico: anotábamos si el paciente era asmático extrínseco o intrínseco, la sensibilidad a neumoalergenos concretos y la existencia de intolerancia a AINE.
- c) Tiempo de evolución: entre 1 y 5, 5-10, 10-15 ó más de 15 años.
- d) Categoría clínica de gravedad: con el fin de agruparlos en tres clases (leve, moderada y grave), se interrogaba a los pacientes sobre una serie de circunstancias cada una de las cuales se puntuaba de acuerdo al siguiente baremo :

- * frecuencia de las crisis: menos de una vez por semana (1), más de una vez por semana (2), síntomas a diario (3).
- * síntomas fuera de las crisis: asintomático (1), leves (2), moderados o graves (3).
- * tolerancia al ejercicio: buena (1), baja (2), pésima (3).
- * interrupción del sueño: no (1); sí (2); sí, con incapacidad de descanso mayor de 4 horas (3).
- * absentismo: no (1); sí, a veces (2); frecuente (3).
- * necesidad de acudir a un servicio de urgencias: no (1); sí (2); sí y frecuente hospitalización (3).
- * necesidades de fármacos: a demanda (1), realiza tratamiento preventivo (2), necesita broncodilatadores diarios (3).
- * corticodependencia: no (1), tópica (2), oral (3).

La puntuación del score de síntomas distinguía tres categorías clínicas:

LEVE, con puntuación entre 8 y 10.

MODERADA, entre 11 y 15.

GRAVE, entre 16 y 24.

Esta clasificación está modificada de la que propone Gozalo²⁵¹ para evaluar el grado clínico-funcional de un paciente, si bien la puntuación del score es personal y arbitraria, con el objeto de seguir una metodología definida desde un principio, y que no variara a la hora de calificar subjetivamente a los pacientes en una de estas tres clases.

e) Resultado de las pruebas funcionales previas y tiempo transcurrido.

f) ¿Alguna reacción inmediata tras alimentos o bebidas?. Clínica presentada y alimento o bebida implicados.

g) ¿Alguna reacción broncoconstrictora con fármacos?

Seguidamente, y tras informar y obtener el consentimiento de cada paciente, se procedió a realizar un THB metacolina, y a la semana aproximadamente una provocación oral con metabisulfito sódico.

B.2- THB CON METACOLINA

Antes de comenzar se interrogaba al paciente a fin de dejar constancia de la ausencia de contraindicaciones para la prueba^{250,252}, tales como la existencia de urticaria colinérgica, patología cardíaca (insuficiencia, arritmias, cardiopatía isquémica) o embarazo.

Se ponía especial interés en investigar la presencia de factores que pudieran alterar la dinámica bronquial²⁵³, al suceder en un tiempo menor que el recogido a continuación^{250,252}:

- * Humo de tabaco: 2 horas.
- * Beta adrenérgicos en aerosol: 12 horas.
- * Beta adrenérgicos orales : 24 horas.



- * Anticolinérgicos en aerosol: 12 horas.
- * Teofilinas solubles: 18 horas.
- * Teofilinas de acción retardada: 48 horas.
- * CGDS y Ketotifeno: 48 horas.
- * Antihistamínicos : 48 horas, salvo Hidroxicina 96 horas y Astemizol 15 días.
- * Contaminantes atmosféricos: 1 semana.
- * Vacunación antigripal: 3-6 semanas.
- * Infecciones respiratorias: 8 semanas.
- * Sensibilizantes ocupacionales: 3 meses.
- * Provocación inhalativa con antígeno: 1 semana al menos.

No indicábamos la supresión de los corticoides debido a que la mayoría de los autores no observan una modificación importante de la respuesta a drogas parasimpáticas^{252,254}.

Cumplidos estos requisitos, se explicaba al paciente cómo tenía que realizar las maniobras respiratorias forzadas, a fin de que éstas cumplieran los criterios de aceptabilidad²⁵⁵ y permitieran el trazado de una curva flujo-volumen técnicamente correcta^{256,257}. La mayoría de los pacientes, al haber realizado esta prueba previamente, conseguían este objetivo sin dificultad.

Colocado de pie y con la nariz ocluida, el paciente realizaba tres maniobras respiratorias forzadas en un neumotacógrafo de la marca Jaeger modelo Transferscreen II, al que previamente se le había calibrado e informado de las condiciones meteorológicas (temperatura, presión atmosférica y porcentaje de humedad relativa) y de los datos personales del paciente (edad, sexo, peso y talla). Al estar

computarizado el aparato escogía la mejor de las tres curvas flujo-volumen realizadas, y a continuación reflejaba en la pantalla los parámetros respiratorios del paciente y la diferencia con los resultados ideales de un individuo que tuviera su sexo, edad, peso y talla.

Exigíamos que el Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) fuera superior al 70% del valor teórico ó >1,5 litros para llevar a cabo la provocación con metacolina. Para realizar ésta hemos seguido una metodología similar a la descrita por Cockcroft²⁵⁸, con algunas modificaciones²⁵⁹.

Partíamos de 2 gr de metacolina en polvo (Sigma), a la que añadíamos 100 ml de una solución salina tamponada con fosfato a pH 7,2 (PBS), con lo que obteníamos una solución stock de 25 mg/ml, que guardábamos en frigorífico a 4°C no más de un mes²⁶⁰. Cada día preparábamos las diferentes concentraciones de metacolina, empleando PBS como diluyente. Obteníamos las siguientes concentraciones: 0,05-0,1-0,2-0,5-1-2-5-10 mg/ml.

La prueba comenzaba inhalando el paciente PBS a través de una boquilla para inhalación oral conectada a un nebulizador Hudson 1720 (Temecula, Cal, USA; dist. España Boc Medishield) activado mediante un flujo de aire comprimido de 8 litros/minuto. El paciente respiraba a volumen corriente durante dos minutos el contenido de la cámara de nebulización (3 ml de la solución), manteniendo la nariz ocluida con una pinza.

A los 90 segundos se determinaba de nuevo el FEV1, que no debía variar más de un 10% con respecto al valor basal. El valor del FEV1 obtenido tras la inhalación de PBS se empleaba como referencia para los datos posteriores. A

continuación se procedían a administrar las diferentes concentraciones de metacolina con intervalos de 5 minutos.

Se continuaba la prueba con idéntica metodología hasta que con alguna de las concentraciones de metacolina se objetivaran descensos en el FEV1 superiores al 20% con respecto al valor obtenido tras inhalar PBS, lo que ocurrió en todos los pacientes por definición en la selección de la muestra.

Para calcular la PC₂₀FEV1 metacolina en mg/ml (concentración de metacolina que produce una reducción del FEV1 del 20%), se construyó una curva dosis-respuesta utilizando papel semilogarítmico. En la escala logarítmica, correspondiente al eje de abscisas, representábamos las diferentes concentraciones de metacolina administradas; en el eje aritmético de ordenadas, los cambios habidos en la función respiratoria, en porcentaje con respecto al valor obtenido tras inhalar PBS (FEV_{pbs}), calculado con la siguiente fórmula²⁵⁸:

$$\frac{\text{FEV}_{\text{pbs}} - \text{FEV}_{\text{actual}}}{\text{FEV}_{\text{pbs}}} \times 100$$

La PC₂₀FEV1 se halló interpolando en la curva, entre la concentración de metacolina que produjo el descenso mayor del 20% y la dosis previa²⁵⁸. Cuando la caída en el FEV1 sucedía tras la primera concentración de metacolina administrada,

empleábamos la siguiente fórmula²⁵⁸:

$$PC_{20}FEV1 = \frac{\text{Concentración de metacolina x 20}}{\% \text{ descenso FEV1}}$$

En todos los casos los aerosoles se generaron en un nebulizador Hudson que generaba unas partículas cuyo diámetro medio de masa aerodinámica es de 1,6 micras, según el fabricante. Para conseguir un débito en nuestro nebulizador parecido al de los autores cuya metodología seguimos^{258,259}, pesamos en varias ocasiones la cámara antes y después de hacerlos nebulizar durante dos minutos, a distintos flujos de aire y conteniendo cantidades distintas de la solución. El gasto en nuestro nebulizador, con 3 ml de la solución activado por un flujo de 8 litros/minuto es de 0,142 +/- 0,013 ml/min, tras calcular el débito medio y la desviación típica.

Según la magnitud de la respuesta a la metacolina, clásicamente se le ha adjudicado un grado cualitativo, clasificando la hiperreactividad bronquial en leve, moderada o severa. El rango numérico varía según los autores^{258,261,262}; hemos seguido la clasificación de Gozalo²⁶¹, que considera a la hiperreactividad bronquial del paciente como:

LEVE, si la $PC_{20}FEV1$ está entre 1 y 8 mg/ml

MODERADA, entre 0,5 y 1 mg/ml

SEVERA, menor de 0,5 mg/ml

B.3- PRUEBAS CUTANEAS

A todos los pacientes les realizamos pruebas cutáneas por prick en la zona cubital del antebrazo, antes de realizar el test de provocación oral (TPO) con sulfitos.

Empleamos una solución de 10 mg/ml de metabisulfito sódico en PBS; como control positivo utilizamos histamina (10 mg/ml) y como negativo el propio PBS. La lectura se realizó a los 15 minutos.

Consideramos el prick test como positivo cuando el tamaño del habón era igual al producido por la histamina.

B.4- TEST DE PROVOCACION ORAL CON METABISULFITO SODICO

A la semana de realizar el THB con metacolina, se procedió a realizar a la misma hora un TPO con metabisulfito sódico. Diseñamos un protocolo siguiendo un método doble ciego randomizado utilizando lactosa como placebo, que se llevaba a cabo en dos días.

Se requería al menos un ayuno de dos horas previo a la provocación.

Dábamos órdenes al enfermo para que suspendiera, en el caso de tomarla habitualmente, la medicación que podía interferir en el desarrollo del test:

- * CGDS: 48 horas
- * Bromuro de ipratropio: 12 horas
- * Antihistamínicos: de 48 horas a 15 días
- * Beta adrenérgicos presurizados: 12 horas
- * Beta adrenérgicos orales: 24 horas.

La administración de esteroides inhalados, así como las teofilinas fue permitida en aquellos pacientes que los utilizaban previamente. No hubo necesidad de dar un ciclo de corticoides antes de la prueba a ningún paciente, simplemente se seguía la pauta habitual de tratamiento en cada caso.

El metabisulfito sódico (Mb) fue suministrado por Lab. Ifidesa-Arístegui. Cada día se procedía a añadir 4 ml de agua a 200 mg del Mb, con lo que se obtenía una solución de 50 mg/ml, a partir de la cual se obtenían las de 25-10 y 1 mg/ml.

Unas horas antes preparábamos una limonada compuesta por agua a la que añadíamos zumo de limón natural hasta obtener un pH de 3, medido con un pHmetro modelo 632 de la marca Metrohm y que manteníamos en frigorífico hasta que se la suministrábamos al paciente.

Partíamos de una función pulmonar basal superior al 70% ó >1,5 litros, y una variabilidad menor del 10% con respecto a la semana anterior.

Dábamos la primera dosis de 1 mg (de Mb o lactosa) en 30 ml de la limonada fría. Invitábamos al paciente a retenerlo en la boca durante 10 segundos, realizando enjuagues antes de tragarla. Esperábamos 10 minutos antes de determinar el FEV1 o lo hacíamos antes si el paciente refería sintomatología. Si no se producía una variación significativa, administrábamos las dosis de 10, 25 y 50 mg. Si no se habían producido cambios, a continuación el paciente ingería 100 y 200 mg de Mb en cápsulas de gelatina opacas e incoloras, y determinábamos el FEV1 a los 15 minutos.

Cada paciente completó el protocolo en 75 minutos si se llegaba hasta el final. Al día siguiente, y bajo idénticas condiciones, se realizaba la segunda prueba de provocación.

Definíamos una respuesta positiva como aquella en la que se registra una caída en el FEV1 superior al 20% con respecto al basal. A lo largo de la provocación se preguntaba a los enfermos por la presencia de síntomas subjetivos.

Para tratar las reacciones positivas disponíamos de Salbutamol en solución para inhalador, que administrábamos en caso de necesidad con el nebulizador Hudson.

Cuando todos los pacientes fueron testados, se procedió a descubrir la secuencia de la provocación en cada caso. Para que la prueba se considerara positiva, se exigía que la provocación con metabisulfito fuera positiva y negativa con la lactosa.

C.- METODOLOGIA ESTADISTICA

Para cada variable se calculó el porcentaje sobre el total, o bien se hallaron las frecuencias después de realizar la distribución en las distintas clases establecidas para cada caracter.

Para estudiar la asociación o independencia entre las variables cualitativas hemos realizado el análisis estadístico utilizando tablas de contingencia y aplicando el método Chi cuadrado; hemos realizado la corrección de Yates cuando existían frecuencias inferiores a 5.

En el caso de variables cuantitativas, empleamos el análisis de la varianza cuando la muestra sigue una distribución normal; cuando la muestra contenía menos de 30 elementos, aplicamos el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

La muestra de 100 pacientes con asma bronquial perenne estaba formada por 61 mujeres y 39 hombres. La distribución por edades estaba comprendida entre 18 y 66 años, con una media y desviación típica de 34,1 +/- 13,493 años.

La variable diagnóstico divide a la muestra en dos clases: el grupo de asmáticos extrínsecos y el de asmáticos intrínsecos, cada uno con una frecuencia absoluta de 50 individuos. La distribución en cuanto a sexo, límites de edad, edad media y su desviación típica en los tres grupos se recogen en la tabla XII. Existen diferencias significativas con respecto a la edad ($p < 0,00001$) y el sexo ($p < 0,001$) entre los grupos E (asmáticos extrínsecos) e I (asmáticos intrínsecos).

R.1- CUESTIONARIO CLINICO

El tiempo de evolución de la patología, recogido en los intervalos de 1-5, 5-10, 10-15 y más de 15 años en la muestra completa y en los dos grupos diagnósticos, lo reflejamos en la tabla XIII. Con respecto a esta variable, el análisis estadístico indica que los grupo E e I son homogéneos.

La evaluación de la gravedad del asma (categoría clínica) obtenida mediante suma del score de síntomas y necesidades de medicación, estimado en tres clases (leve, moderada y grave), queda recogido en la tabla XIV. Algo más de la mitad de los pacientes se encontraban dentro de la categoría clínica moderada. La distribución de las frecuencias en cada clase sigue un comportamiento similar en los dos grupos

TABLA XII: Datos e índices que definen a los grupos total, E e I.

	Grupo total	Grupo E	Grupo I
n° pacientes	100	50	50
sexo	39 V / 61 M	24 V / 26 M	15 V / 35 M
rango edad	18 - 66	18 - 54	20 - 66
edad media	34,1	27,66	40,54
desviación st.	+/-13,493	+/-11,764	+/-12,0343

TABLA XIII : Tiempo de evolución del asma en los tres grupos.

		Grupo total	Grupo E	Grupo I
T. E V O L U C I O N	1 - 5 años	34	14	20
	5-10 años	22	10	12
	10 - 15 años	23	14	9
	> 15 años	21	12	9
		100	50	50

TABLA XIV :N° de pacientes pertenecientes a cada categoría clínica en los tres grupos.

		Grupo total	Grupo E	Grupo I
C. C L I N I C A	Leve	21	14	7
	Moderada	56	26	30
	Grave	23	10	13
		100	50	50

diagnósticos.

La corticodependencia, entendida como la necesidad habitual de tratamiento con esteroides para un adecuado control del asma bronquial, era una característica de casi la mitad de nuestros pacientes (tabla XV). Salvo en tres casos el consumo era en forma de corticosteroides inhalados (dipropionato de beclometasona o budesonide). En los grupos diagnósticos E e I existía un comportamiento diferente ($p < 0,05$), estando la variable corticodependencia más ligada al grupo de asmáticos intrínsecos.

En seis pacientes recogíamos datos en su evolución de haber presentado intolerancia a AAS; cinco eran intrínsecos y uno extrínseco.

Existían antecedentes de reacción tras tomar alimentos y bebidas en 19 pacientes (7 extrínsecos y 12 intrínsecos, sin que la diferencia fuera significativa entre ellos). La clínica que referían era compatible con broncoespasmo (en 13 pacientes), rash (9), urticaria (1), angioedema (1), opresión torácica (1) e hipotensión (1); un mismo paciente podía haber presentado más de un síntoma. Entre los alimentos y bebidas implicados figuran en primer lugar la cerveza (nombrada en seis ocasiones); comidas fuera de casa, vinagre y picantes (3 nominaciones cada uno); vino y marisco (2); conservas, refrescos y cereales (1), y un paciente no recordaba qué alimento o bebida era el implicado.

Ninguno de nuestros pacientes recordaba haber presentado una reacción

TABLA XV : Estimación del número de pacientes
córticodependientes.

		Grupo total	Grupo E	Grupo I
C O R T I C O D E P. P.	Oral	3	0	3
	Tópico	46	17	29
	No	51	33	18
		100	50	50

broncoconstrictora tras la administración de fármacos (exceptuando la aspirina en aquellos individuos que eran sensibles a ella).

R.2- THB CON METACOLINA

El THB metacolina fue positivo en los 100 pacientes, siendo la $PC_{20}FEV1$ media de 1,708 mg/ml de metacolina, con un rango comprendido entre 0,07 y 7,5 mg/ml y una desviación típica de 1,6313 mg/ml.

Realizamos la distribución de los pacientes de acuerdo a la cuantificación de su $PC_{20}FEV1$ metacolina incluyéndolos en las categorías cualitativas leve, moderada y severa; esto da lugar a una división de la muestra en los grupos HBI, HBm y HBs, correspondientes al grado de Hiperreactividad bronquial (^o de HB). Las frecuencias absolutas de cada grupo, así como los índices de la PC_{20} que definen a cada uno de ellos, se recogen en la tabla XVI. Las diferencias entre los valores medios de la PC_{20} en los tres grupos eran significativas ($p < 0,01$).

Analizando los valores de la $PC_{20}FEV1$ metacolina en los dos grupos diagnósticos E e I (tabla XVII), no ofrecían diferencias significativas.

Los valores de la $PC_{20}FEV1$ separados en relación al grado de hiperreactividad bronquial en los grupos HBI, HBm y HBs, se analizan en la tabla XVIII para los asmáticos extrínsecos y en la tabla XIX para los intrínsecos. Las diferencias

TABLA XVI : Distribución de la muestra en los grupos HBl, HBm y HBs, según el valor de la PC 20 FEV1 metacolina.

* HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

	HBl	HBm	HBs
n° pacientes	45	29	26
PC 20 media	3,0987	0,78	0,3369
PC 20 desv. t.	+/- 1,5001	+/- 0,175	+/- 0,3286
Rango PC 20	1,3 - 7,5	0,5 - 1	0,07 - 0,47

TABLA XVII : Valores de la PC 20 FEV1 metacolina en los dos grupos diagnósticos.

	DIAGNOSTICO	
	Grupo E	Grupo I
PC 20 media	1,9568	1,4596
PC 20 desv. t.	+/- 1,8511	+/- 1,3504

TABLA XVIII : PC 20 FEV1 en asmáticos extrínsecos, separados según el grado de Hiperreactividad bronquial de los pacientes.

* HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

	HBI	HBm	HBs
n° pacientes	26	14	10
PC 20 media	3,2304	0,7029	0,401
PC 20 desv. t.	+/- 1,7515	+/- 0,1652	+/- 0,0523
PC 20 rango	1,3 - 7,5	0,5 - 1	0,07 - 0,42

TABLA XIX : PC 20 FEV1 en asmáticos intrínsecos,
según el grado de Hiperreactividad bronquial de los
pacientes.

• HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

	HB1	HBm	HBs
n° pacientes	19	15	16
PC 20 media	2,9184	0,852	0,2969
PC 20 desv. t.	+/- 1,0866	+/- 0,1562	+/- 0,1042
Pc 20 rango	1,3 - 5	0,5 - 1	0,14 - 0,47

entre las PC_{20} medias de las tres categorías eran significativas en cada uno de los dos grupos diagnósticos ($p < 0,00001$ y $p < 0,01$ respectivamente).

No existían diferencias entre el número de pacientes que pertenecían a las categorías HBI, HBm y HBs en los dos grupos diagnósticos (E e I). Comparando separadamente la $PC_{20}FEV1$ media del grado de Hiperreactividad bronquial moderado (HBm) en los dos grupos diagnósticos encontramos diferencias significativas ($p < 0,01$), que no se hallan al analizar los grados leve o severo.

En la figura 5 representamos los valores individuales de la $PC_{20}FEV1$ de cada individuo en relación a la categoría clínica (leve, moderada o grave) en que estaba incluido. En las tablas XX, XXI y XXII relacionamos la variable categoría clínica (según la puntuación del score de síntomas) con el valor numérico de la $PC_{20}FEV1$ en el grupo total, y en cada uno de los dos grupos diagnósticos. En todos los casos las diferencias entre los valores de la PC_{20} media en las distintas categorías clínicas tienen significación estadística.

La relación entre la pertenencia a la categoría clínica leve, moderada o grave, y al grupo HBI, HBm ó HBs, correspondiente al ^o de HB, es significativo desde el punto de vista estadístico (tabla XXIII).



FIGURA 5 : Relación entre grado clínico y PC 20 FEV1

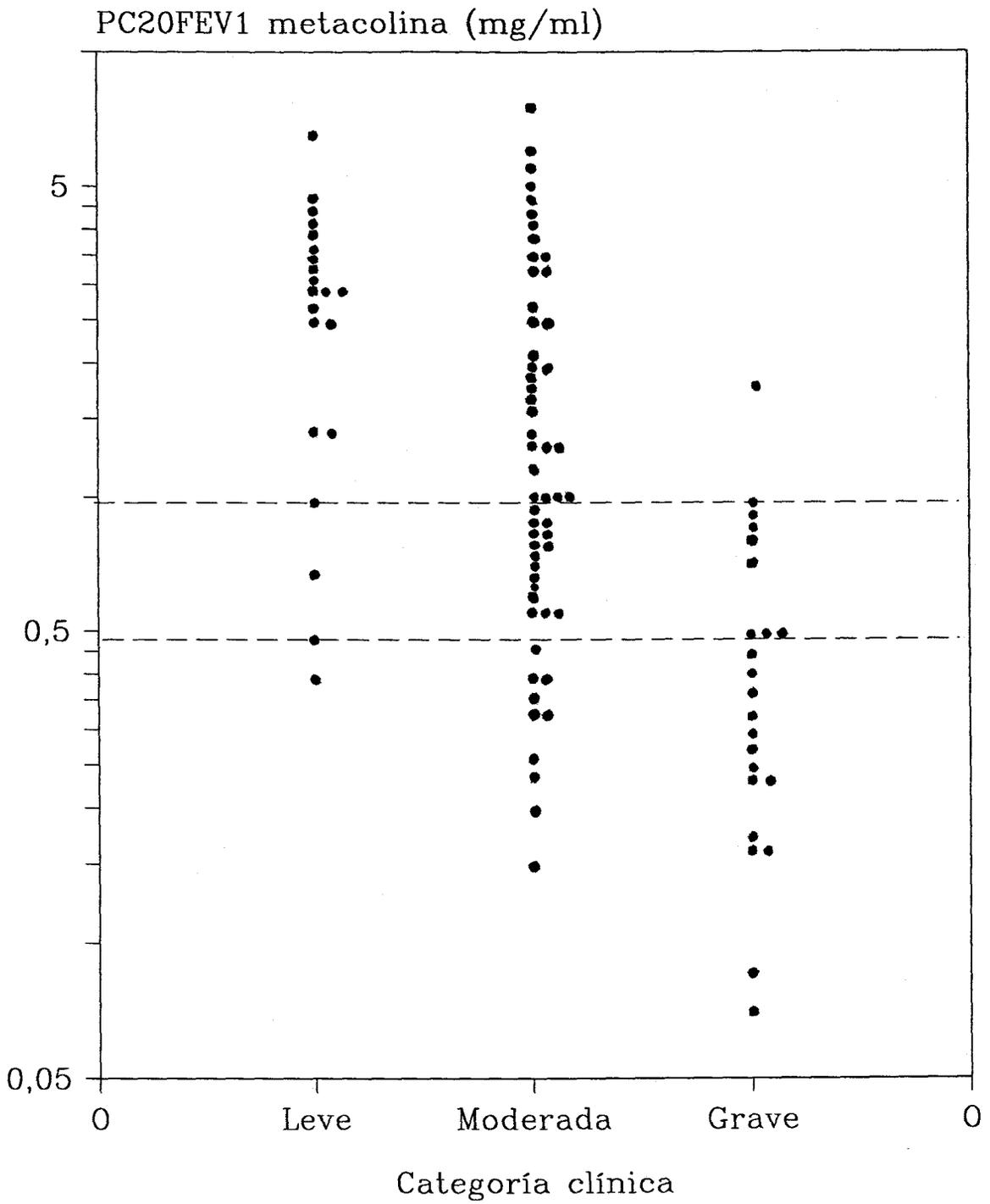


TABLA XX : Relación entre categoría clínica y la PC 20 FEV1 en la población total.

	CATEGORIA CLINICA		
	Leve	Moderada	Grave
n° pacientes	21	56	23
PC 20 media	2,8443	1,7888	0,4748
PC 20 desv. t.	+/- 1,4718	+/- 1,6761	+/- 0,3791

$p < 0,00001$

TABLA XXI :Relación entre categoría clínica y la PC 20 FEV1 en el grupo de asmáticos extrínsecos.

	CATEGORIA CLINICA		
	Leve	Moderada	Grave
n° pacientes	14	26	10
PC 20 media	2,9864	2,0065	0,386
PC 20 desv. t.	+/- 1,5063	+/- 1,9826	+/- 0,2494

p<0,0018

TABLA XXII: Relación entre categoría clínica y la PC 20 FEV1 en el grupo de asmáticos intrínsecos.

	CATEGORIA CLINICA		
	Leve	Moderada	Grave
n° pacientes	7	30	13
PC 20 media	2,56	1,6	0,5431
PC 20 desv. t.	+/- 1,4707	+/- 1,3667	+/- 0,453

$p < 0,0026$

TABLA XXIII : Distribución de frecuencias, según la pertenencia a una categoría clínica y a un grado de HB.

		CATEGORIA CLINICA			
		Leve	Moderada	Grave	
H. B.	HBI	17	27	1	45
	HBm	2	19	8	29
	HBs	2	10	14	26
		21	56	23	100

$p < 0,0001$

R.3- PRUEBAS CUTANEAS

El prick con metabisulfito sódico no fue positivo en ningún caso. En siete pacientes apreciamos la existencia de dermatografismo.

R.4- TEST DE PROVOCACION ORAL CON METABISULFITO SODICO

El TPO con Mb fue positivo en seis casos, lo que representa un porcentaje del 6% sobre la muestra de asmáticos estudiada. De ellos, sólo un paciente era asmático extrínseco y cinco padecían asma intrínseco. La incidencia encontrada, por tanto, es del 2% en el grupo E y del 10% en el I, sin que hayamos podido demostrar que existieran diferencias significativas entre ambas categorías diagnósticas.

Las características de los seis pacientes que presentaron una respuesta positiva al Metabisulfito (Mb+), quedan recogidos en la tabla XXIV. Este grupo estaba compuesto por 4 mujeres y 2 hombres; sus edades oscilaban entre 18 y 54 años. El tiempo de evolución estaba comprendido entre 1-5 años en dos de ellos, entre 5-10 en tres y era mayor de 15 en uno. Perteneían a la categoría clínica moderada 4 pacientes y a la grave dos. Cinco de ellos eran córticodependientes, utilizando budesonide inhalado a diario. Ninguno padecía idiosincrasia a AAS. Sólo una paciente refería una historia positiva, con crisis de broncoespasmo desencadenadas en relación con comidas fuera de casa.

TABLA XXIV : Características de los pacientes que presentaron una respuesta positiva al TPO con Mb.

	R.V.S.	F.R.V.	F.S.A.	D.S.R.	F.D.L.	G.L.M.
DIAGNOSTICO	E	I	I	I	I	I
SEXO	M	V	V	M	M	M
EDAD	18	42	45	54	39	43
T. EVOLUCION	1-5	5-10	1-5	5-10	5-10	>15
G. CLINICO	mod.	mod.	mod.	grave	grave	mod.
CORTICOD.	no	tópico	tópico	tópico	tópico	tópico
INTOL. AAS	no	no	no	no	no	no
Hª ALIMENTARIA	no	no	no	si	no	no
PC 20 FEV1	0,75	2,5	1,65	0,44	0,27	0,35
º H. BRONQUIAL	mod.	leve	leve	sev.	sev.	sev.
PRICK	-	-	-	-	dermogr.	-
DOSIS provocación (mg)	100	25	50	25	50	100
% ↓ FEV1	21%	22%	35%	40%	41%	23%
SINTOMAS subjetivos	no	no	si	si	si	no

En el análisis estadístico de todos estos datos (sexo, edad, tiempo de evolución, grado clínico, idiosincrasia a AAS e Historia alimentaria), no se encuentran diferencias significativas entre estos pacientes y el resto de la muestra, ni de los 5 pacientes intrínsecos Mb+ al compararlos con el resto del grupo diagnóstico al que pertenecen. Sólo en relación a la corticodependencia parecen existir diferencias valorables, aunque al aplicar la corrección de Yates estos resultados no pueden considerarse significativos desde un punto de vista estadístico.

El grupo de pacientes Mb+ tenía una PC₂₀FEV1 metacolina con un rango comprendido entre 0,27 y 1,65 mg/ml. No existían diferencias significativas entre la PC₂₀FEV1 de estos pacientes y la del resto de asmáticos. El grado cualitativo de hiperreactividad bronquial era leve en 2 pacientes, moderado en 1 y severo en 3; no encontramos significación estadística al comparar esta variable entre estos pacientes y el resto de asmáticos, ni entre los 5 intrínsecos Mb+ y el resto de su grupo diagnóstico.

Durante la prueba de provocación, cuatro de los pacientes reaccionaron con el Mb en solución (dosis entre 25 y 50 mg) y dos de ellos tras la administración de 100 mg en cápsulas. Los descensos en el FEV1 oscilaron entre un 21 y un 41%.

Tres pacientes notaron sintomatología subjetiva con la dosis de provocación. El paciente FSV refirió opresión torácica y calor; la paciente DSR notó la aparición de prurito faríngeo con la dosis previa a la de provocación, y posteriormente calor facial; la paciente FDL presentó tos intensa, disnea y sibilancias.

En los pacientes Metabisulfito negativos recogimos sintomatología

subjetiva en siete casos, siempre con sulfitos salvo en un caso que fue con lactosa. Los síntomas referidos eran variados, desde los considerados como sugerentes (calor facial, tos, opresión torácica, prurito facial) a los anecdóticos (pirosis, parestesias en labios).

Hubo tres pacientes de los 94 considerados como negativos que presentaron una prueba falsamente positiva, con un descenso mayor del 20% tanto durante la administración de sulfito como de la lactosa. Sus características se recogen en la tabla XXV.

TABLA XXV : Características de los pacientes con respuesta positiva al Metabisulfito y la lactosa.

	A.M.G.	I.G.G.	D.A.A.
DIAGNOSTICO	E	I	I
SEXO	V	M	M
EDAD	18	31	66
TIEMPO EVOLUCION	10-15	1-5	10-15
GRADO CLINICO	leve	grave	grave
CORTICODEPENDENCIA	no	tópico	tópico
INTOLERANCIA AAS	no	no	no
H ^a ALIMENTARIA	no	no	si
PC 20 FEV1	3,6	0,5	0,16
º H. BRONQUIAL	leve	moderado	severo
PRICK	dermografismo	-	-
TPO Mb:			
dosis de provocación	10 mg	100 mg	25 mg
% ↓ FEV1	26 %	21 %	23 %
TPO LACTOSA:			
dosis de provocación	50 mg	50 mg	100 mg
% ↓ FEV1	25 %	23 %	20 %
SINTOMAS SUBJETIVOS	no	sí, con lactosa	no

DISCUSION

El asma inducido por sulfitos es una patología nueva, con tan solo 18 años de vigencia; consecuencia directa del avance tecnológico de los pueblos, forma parte de "las nuevas enfermedades alérgicas"²⁴⁵. Las reacciones adversas a sulfitos en individuos no asmáticos son extremadamente raras, pero la evidencia de que los sulfitos pueden provocar broncoespasmo en asmáticos está más que probada³.

Para llevar a cabo el presente estudio hemos trabajado con una muestra de 100 pacientes con asma bronquial perenne. Recogimos los datos de los pacientes mediante un cuestionario clínico y de necesidades de medicación. Realizamos un THB metacolina y posteriormente una prueba de provocación con metabisulfito, una semana más tarde. Este plazo era arbitrario y se debió fundamentalmente a motivos de organización. De todas formas, exigíamos una variabilidad menor al 10% con respecto al FEV1 basal de la semana anterior y que no se hubieran producido infecciones respiratorias en ese periodo de tiempo.

El protocolo diseñado para realizar la exposición a sulfitos seguía una metodología doble ciego; se realizó en dos días, uno para el Mb y otro para el placebo (lactosa), bajo idénticas condiciones. Creemos que este protocolo es el adecuado para un trabajo de investigación; y más aún si tenemos en cuenta que estamos ante respuestas pseudoalérgicas⁸³, que no siempre tienen porqué presentarse y donde el investigador debe ser un simple testigo para poder posteriormente estudiar su comportamiento desde un punto de vista objetivo.

La administración del Mb se hizo en solución ácida hasta los 50 mg, y posteriormente las dosis de 100 y 200 mg el paciente las tomaba en cápsulas; con ello

pretendíamos lograr la mayor especificidad posible en el test¹¹⁵, reduciendo el número de falsos positivos secundarios a una respuesta inespecífica¹⁹³.

Trabajamos con un pH de 3 para la solución ácida; esta decisión es arbitraria y obedece a la necesidad de seguir una metodología estricta y unánime para todos los pacientes; siendo el pH ácido da igual que sea de 2,5 ó de 4 , pues los resultados suelen ser idénticos¹⁵⁸.

Cuando obteníamos una respuesta positiva durante el primer día de la prueba esperábamos 48 horas para realizar la segunda provocación, a fin de evitar un posible grado de refractariedad en las primeras 24 horas⁵⁸. Como la posibilidad de un mecanismo IgE mediado no se daba en ninguno de nuestros enfermos y los estudios sobre repetibilidad en la respuesta no son concluyentes^{177,196}, no consideramos necesario reprovocar a los pacientes.

La muestra seleccionada de la población de asmáticos se subdividía en un grupo de 50 asmáticos de etiología extrínseca y otros 50 intrínsecos. Entre estas dos clases diagnósticas se apreciaban diferencias significativas en cuanto a la edad media que era superior en el grupo I (con $p < 0,00001$); también existía un predominio de mujeres ($p < 0,001$) entre los asmáticos intrínsecos, como cabría esperar según las características descritas en ambos tipos de población^{263,264}.

El hecho de llevar a cabo esta división se debe a que no existe, que conozcamos, ningún trabajo que estudie la incidencia de intolerancia a sulfitos realizando esta diferencia diagnóstica. En este grupo de pacientes también pueden existir individuos que no sigan una evolución favorable, y su grado clínico-funcional pueda ser considerado tan grave como el de muchos intrínsecos. De hecho, ambos grupos

diagnósticos son homogéneos en relación al tiempo de evolución en la enfermedad de los pacientes y su inclusión en las distintas categorías clínicas. Por lo descrito en la literatura, los pacientes sensibles a sulfitos no suelen ser alérgicos⁸², aunque hay excepciones (tabla V). Nuestro propósito es estudiar el comportamiento de los pacientes asmáticos que habitualmente vemos (especialmente los extrínsecos) ante la exposición a los sulfitos, y ver si existen diferencias entre los dos grupos diagnósticos en cuanto a incidencia.

Bajo las condiciones metodológicas de nuestro protocolo de provocación, la incidencia de asma inducido por sulfitos es del 6% en la muestra testada. Queremos dejar claro que, si bien estas cifras están dentro de los márgenes de incidencia de los trabajos más recientes (tabla VI), no por ello queremos caer en errores de comparaciones que difícilmente se pueden llevar a cabo a menos que se haya seguido una metodología similar. Es por ello que queremos resaltar el valor de este trabajo por sí mismo, haciendo una comparación relativa al resto de las publicaciones. Creemos que es necesario estandarizar un protocolo con eficacia probada que posibilite avanzar en el estudio de esta patología al permitir una comparación entre los resultados de los distintos autores.

Aunque en los primeros trabajos^{155,156} para establecer la incidencia, y en los realizados con niños^{116,164} las cifras de asmáticos con respuesta positiva al Mb son más altas, en estudios más recientes^{85,154,159} la incidencia global se estima entre un 5 y un 10% de la población asmática. Nuestros datos pues, coinciden con las apreciaciones de estos autores. Pero no olvidemos que estos datos debemos enjuiciarlos teniendo en

cuenta las características de la muestra sobre la que hemos trabajado:

* Como otros autores^{85,154}, hemos estudiado a una población general de asmáticos, sin tener en cuenta para realizar la selección la existencia entre sus antecedentes de datos sugestivos de haber presentado reacción ante la exposición a sulfitos contenidos en comidas y bebidas (lo que ocurría en 19 pacientes) o fármacos.

* La mitad de la muestra estaba compuesta por asmáticos extrínsecos y la otra mitad por intrínsecos; esta proporción no es la real dentro de la población asmática^{263,264}, siendo más frecuente el diagnóstico de asma extrínseco.

* Algo más de un tercio de la muestra estudiada presentaba asma desde hacía menos de 5 años.

* Con respecto a la gravedad clínica, en la mitad de los pacientes considerábamos el grado clínico como moderado, y grave en 23 enfermos. En muchos estudios la mayoría de los pacientes presentan una mala evolución clínica, e incluso precisan de un ciclo con corticoides previo a la prueba de provocación. El hecho de que realizáramos un THB metacolina antes del TPO Mb exigía unas condiciones basales que muchos pacientes no reunían (por estar obstructivos o descender significativamente el FEV1 tras la inhalación del diluyente); de esta manera de nuestro estudio quedaron eliminados pacientes con una gravedad clínico-funcional importante, que de haber estado incluidos en nuestro protocolo, hubieran probablemente inflado las cifras de incidencia, como ocurre en otros trabajos^{116,154}.

* Aunque la mitad de los pacientes eran córticodependientes, sólo en 3 los requerimientos eran orales, y en el resto la administración era vía tópica.

Como vemos, no existen puntos extremos entre las características de la

población seleccionada que condicionen el desarrollo de la prueba. En todo caso, la composición de ella podía calificarse como de "baja probabilidad" para el estudio de esta entidad, al formar parte en su composición muchos asmáticos extrínsecos y haber desechado muchos pacientes graves que no pudieron realizar el THB metacolina. Sin embargo, ello garantiza totalmente que los pacientes se encontraban en un grado óptimo de estabilidad¹⁶⁴, punto fundamental a la hora de llevar a cabo un test en toda reacción pseudoalérgica.

También hay que tener en cuenta a la hora de enjuiciar el presente trabajo la metodología que hemos empleado, ya que si las dosis finales (100 y 200 mg) las hubiéramos administrado en solución ácida probablemente hubiera aumentado el número de casos positivos.

La incidencia en el grupo diagnóstico de asmáticos intrínsecos era del 10%. Estas cifras son más elevadas que las de otros estudios en poblaciones similares, que oscilan entre el 0% y el 7,6%^{151,158,161,163,191}, salvo en un trabajo¹⁶⁰ que arroja una incidencia del 56%. Como siempre, las metodologías empleadas ofrecen variables como considerar un caso positivo sólo si se confirma con la reprovocación^{151,158}, la realización de la prueba en varios días¹⁶³, el empleo de dosis altas en solución ácida¹⁶⁰ o solo testar a la mitad de los pacientes con una solución de sulfitos¹⁵⁷. En otros estudios¹⁶¹ también obtienen una incidencia alta (23%) pero el porcentaje queda reducido a un 3,2% tras una serie de consideraciones.

En el grupo de asmáticos extrínsecos hubo un caso positivo, lo que representa una incidencia del 2%. Existe un trabajo¹⁶⁰ realizado sobre una muestra de

25 pacientes con características similares, encontrando una incidencia del 12%; además de realizarse sobre una muestra cuyo número no permite sacar conclusiones generales, administraban todas las dosis en solución ácida, sin emplear cápsulas. Hay otro estudio¹⁶⁸, del que desconocemos con exactitud la metodología empleada, que arrojó una incidencia del 23,5% en 34 pacientes asmáticos extrínsecos. Salvo en niños¹⁶⁶, no existen estudios amplios realizados en este tipo de pacientes.

Los 100 pacientes seleccionados presentaban en la actualidad una hiperreactividad bronquial cuantificada con una $PC_{20}FEV1$ metacolina inferior a 8 mg/ml, que suele ser el límite aceptado para el asma bronquial²⁵⁸; no había diferencias significativas entre la $PC_{20}FEV1$ de los dos grupos diagnósticos. Clasificábamos la hiperexcitabilidad de la vía aérea en leve, moderada o severa (grupos HBl, HBm, HBs) según la respuesta cuantitativa a la exposición con metacolina²⁶¹. Así en 42 pacientes el grado de HB se consideró como leve, en 29 moderado y severo en 26; no encontramos diferencias con significación estadística entre las categorías del grado de HB y los valores de la PC_{20} media de los dos grupos diagnósticos, salvo en lo que se refiere al grado moderado.

Clásicamente la magnitud de la respuesta a la metacolina se ha correlacionado con la severidad clínica del asma por estimación de scores de síntomas y requerimientos de medicación²⁵⁸. También nosotros hemos encontrado que entre la $PC_{20}FEV1$ media de las categorías clínicas leve, moderada y grave halladas mediante puntuación del score existen diferencias significativas, tanto en el grupo total como en el de asmáticos extrínsecos e intrínsecos. Así mismo la relación entre la pertenencia a una categoría clínica y el grado cualitativo de HB ofrece diferencias significativas

($p < 0,0001$); ello indica que el modelo de score elegido es válido para establecer el grado clínico-funcional de los enfermos, en relación a su respuesta a la metacolina.

Ninguno de los 21 pacientes con grado clínico leve reaccionaron al Mb, y sí lo hicieron 4 de los 56 moderados y dos de los 23 pacientes considerados como graves. Aunque parece que es necesario un grado clínico moderado o grave para condicionar una respuesta positiva, en el análisis estadístico no se encuentra significación.

Desde el punto de vista del grado cualitativo de la HB, hemos obtenido dos casos positivos dentro del grupo HBI, uno entre los moderados y tres en los que presentaban HB severa. Al no existir diferencias significativas entre ellos, podemos establecer que en nuestros pacientes el grado previo de HB medido mediante la exposición con metacolina, no condiciona la respuesta a un test de provocación con Mb oral.

El hecho es que muchos autores especulan y acarician la idea de que la respuesta a los sulfitos sea de tipo inespecífico, similar a la que produce la metacolina o la histamina^{116,166}. En otras palabras, que la provocación con Mb es una forma de demostrar la hiperexcitabilidad de la vía aérea subyacente en estos enfermos. De hecho, la dosis de reprovocación en un paciente puede variar algo en relación a la hiperactividad bronquial inespecífica subyacente en ese momento¹¹⁵; esto, junto con la necesidad de exigir un "asma estable" para llevar a cabo la prueba, expresa la creencia de que la respuesta a los sulfitos tiene relación con el grado de hiperreactividad bronquial.

Bush³ piensa que de la misma manera que todos los asmáticos responden con broncoespasmo cuando se exponen al SO₂ por inhalación, pueden ofrecer un

comportamiento similar al inhalar una cantidad variable de este gas volatilizado de las soluciones ácidas de sulfitos. Sin embargo, se ha demostrado que la sensibilidad al SO_2 ¹¹¹ y al Mb inhalado²¹² no se correlacionan con la respuesta a la histamina. Con respecto a la metacolina, los resultados obtenidos en relación a la inhalación de SO_2 son dispares, encontrando unos autores un paralelismo entre la respuesta a ambos²⁶⁵ y otros no²⁶⁶; sí existe correlación entre las PD_{20} que se obtienen al inhalar metabisulfito y metacolina¹⁹¹. No podemos olvidar, sin embargo, que las pruebas de provocación inhalativa con Mb son positivas en muchos más pacientes que los que se obtienen con la exposición oral.

Muy recientemente se ha publicado un trabajo¹⁶⁶ cuyo objetivo era muy similar al nuestro: estudiar la relación entre la respuesta broncoconstrictora producida por la ingesta de Mb y la hiperreactividad bronquial, si bien en vez de hacerse con adultos, se llevó a cabo en 56 niños asmáticos. En todos los casos positivos (6) los niños presentaban un THB de grado moderado o severo (aunque no todos los que pertenecían a estos grupos tuvieron una reacción positiva) y halló correlación estadística entre la $\text{PC}_{20}\text{FEV1}$ metacolina y el descenso del FEV1 en la prueba con Mb. También midió la hiperreactividad bronquial inespecífica tras el test con sulfitos, sin que hallara variación en el THB postprovocación. Hay que señalar, sin embargo, que este autor considera como HB moderada o severa la comprendida por debajo de 2 mg/ml de metacolina; si nosotros hubiéramos seguido esta misma clasificación, el número de pacientes con HB moderada o severa aumentaría notablemente.

En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias significativas entre la $\text{PC}_{20}\text{FEV1}$ de los pacientes Mb+ y la del resto de los asmáticos que formaban la muestra. Prieto¹⁵⁵ tampoco encontró relación entre el grado de HB con metacolina y la

sensibilidad al Mb sódico oral en dos enfermos.

A pesar de no poder demostrar desde el punto de vista estadístico la heterogeneidad de los grupos E e I en cuanto a la respuesta al Mb, sí se aprecia una tendencia en los pacientes Mb+ a presentar un asma intrínseco. Sin embargo ambos grupos sí son homogéneos en su respuesta a la metacolina, con una PC_{20} media muy similar.

Además, la mayoría de los 23 pacientes pertenecientes al grupo de enfermos graves (en relación a la categoría clínica), 14 de los cuales tenían una HB inespecífica severa, no reaccionaron a la provocación con sulfitos, lo que debería haber ocurrido si hubiera una relación directa con la HB subyacente.

Somos conscientes que en este grupo hemos dejado atrás a bastantes pacientes con asma grave, que por esa razón no pudieron realizar el THB con metacolina para ser seleccionados. Quizás el haberlos incluido nos hubiera condicionado el resultado de la prueba, probablemente con mayor número de casos positivos reflejo de la inflamación bronquial subyacente; en esos casos sí podríamos creer que la respuesta pueda ser inespecífica, como expresión de la exposición a cualquier injuria bronquial, como pueda ser en este caso la exposición a sulfitos. Quizás ese sea el motivo fundamental que ha dado lugar a altos porcentajes de incidencia en estudios que incluían enfermos cuyo asma no era estable.

Hay otros estudios en los que se ha intentado relacionar el grado de obstrucción presente en la vía aérea (FEV1 basal)¹⁹⁶ o el grado de reactividad a una prueba broncodilatadora o a un test de ejercicio¹⁵⁹, con la respuesta positiva al metabisulfito, sin poder encontrar una asociación entre estas variables. En otras palabras, que la broncoconstricción inducida por Mb no puede ser predicha sobre la base del

grado de obstrucción de la vía aérea o de su reactividad.

Mediante un cuestionario recogimos los datos demográficos (edad, sexo), clínicos (tiempo de evolución, categoría clínica, corticodependencia, idiosincrasia a AAS, H^a alimentaria o farmacológica positivas) y necesidades de medicación de los enfermos. Nuestro objetivo era identificar las características del paciente asmático que responde positivamente ante la exposición con sulfitos; clásicamente el paciente tipo es mujer, con asma bronquial no alérgico crónico y grave, necesitando esteroides para su control, sin que necesariamente presente idiosincrasia a AINE⁸².

A pesar de que a primera vista es más frecuente esta patología en asmáticos intrínsecos (5 pacientes respondedores frente a uno extrínseco), no hemos podido demostrar que exista una asociación estadística en relación al diagnóstico a la hora de responder positivamente a la provocación oral con sulfitos.

Analizando las características clínicas de los seis pacientes Mb+, no encontramos diferencias con significado desde el punto de vista estadístico, que los identificara como un grupo separado del resto y que pudiera darles el distintivo de población de riesgo; tampoco se diferenciaban los 5 asmáticos intrínsecos del resto de su grupo. Es decir, a pesar de que la mayor parte de los casos publicados suelen darse en mujeres con asma crónico de evolución grave y corticodependientes, nosotros no hemos hallado diferencias estadísticas al estudiar estas variables. Todos ellos presentaban un grado clínico moderado o grave, y salvo la paciente con asma extrínseco, todos eran corticodependientes vía tópica.

Con respecto a la intolerancia a AAS, nuestra muestra es escasa (sólo la padecían 6 pacientes del total) para sacar conclusiones acerca de si el paciente que



responde a sulfitos sufre también idiosincrasia a AINE. De todas formas, entre los pacientes Mb+ no había ninguno que la padeciera.

Sólo uno de los pacientes positivos refería entre sus antecedentes una historia sugestiva de haber padecido un episodio de broncoespasmo tras la toma de alimentos fuera de casa. Sin embargo, en 18 pacientes con un dato similar la provocación fue negativa, por lo que la historia clínica es de indudable valor orientativo pero nunca diagnóstico, como opinan otros autores^{116,196}. Es por ello que estamos de acuerdo con la mayoría de ellos al afirmar que nunca se debe someter a un enfermo a dietas de evitación sin antes realizar una comprobación diagnóstica^{58,196}, pues la rentabilidad diagnóstica de la Hª clínica fue baja en nuestro estudio. No hay que olvidar además que la incidencia en nuestro medio es menor que la descrita en la literatura, seguramente debido a los hábitos alimenticios de cada pueblo^{161,201}.

En ningún enfermo parecía haberse producido en el pasado una reacción broncoconstrictora con fármacos que contuvieran sulfitos. De todas formas, en España hay pocos medicamentos para el tratamiento de patología alérgica que los contengan⁷⁴ y no existen casos descritos de asma desencadenado por sulfitos contenidos en fármacos en nuestro país. Por otra parte, en España se utilizan poco las soluciones broncodilatadoras para aerosol y sí los nebulizadores presurizados con dosificador, que no contienen este tipo de aditivos¹¹⁴.

Como en la mayoría de los trabajos publicados, el prick test fue negativo en todos los pacientes, por lo que descartamos la existencia de una hipersensibilidad tipo I a sulfitos en ellos. Efectuábamos esta prueba antes del TPO con Mb para asegurarnos

que en ninguno de nuestros pacientes se daba la circunstancia de un mecanismo IgE mediado que lo diferenciara del resto de los componentes de la muestra.

Analizando los resultados del test de provocación con Mb, y centrándonos en las pruebas positivas, observamos como en tres de ellas el descenso del FEV1 era inferior al 25% (tabla XXIV). Se da así mismo la coincidencia de que en estos pacientes no aparecieron síntomas subjetivos a la vez que descendía el FEV1. Si bien en ninguno de estos tres casos el FEV1 descendió más de un 20% con la lactosa, en el análisis de la curva dosis-respuesta de la prueba con sulfitos la caída secuencial en el FEV1 no es brusca como en los otros tres pacientes (figuras 6 y 7). En dos pacientes, además, se necesitó alcanzar una dosis de 100 mg, cuando hay autores¹⁶¹ que sólo consideran como "específicas" dosis inferiores a 50 mg que es la cantidad máxima de sulfitos permitida en nuestro país para alimentos y bebidas (por lo que teóricamente sería difícil estar expuestos a dosis más altas en la vida real). Este mismo grupo de trabajo¹⁶¹ solo considera un caso positivo cuando el FEV1 desciende más de un 25% y el curso temporal de la caída no sugiere un descenso espontáneo. Si tenemos en cuenta todo esto, habría que considerar como estrictamente positivos sólo tres de los seis casos; los otros tres entrarían en la categoría de no valorables o dudosos y en ellos sí hubiera sido conveniente quizás plantear un test de reprovocación.

Siete pacientes con prueba negativa refirieron presentar sintomatología en algún momento de la prueba. Si bien en dos de los casos los síntomas no podían considerarse como sugerentes, sí lo eran en los otros cinco. Hay que dejar claro que al paciente no se le interrogaba enumerando síntomas en concreto, sino que se le invitaba

FIGURA 6 : TPO Mb en los pacientes R.V.S., F.R.V. y G.L.M.

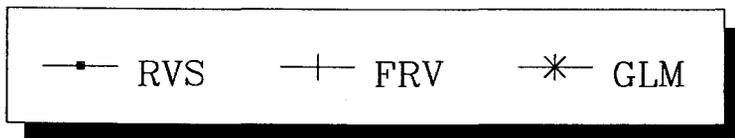
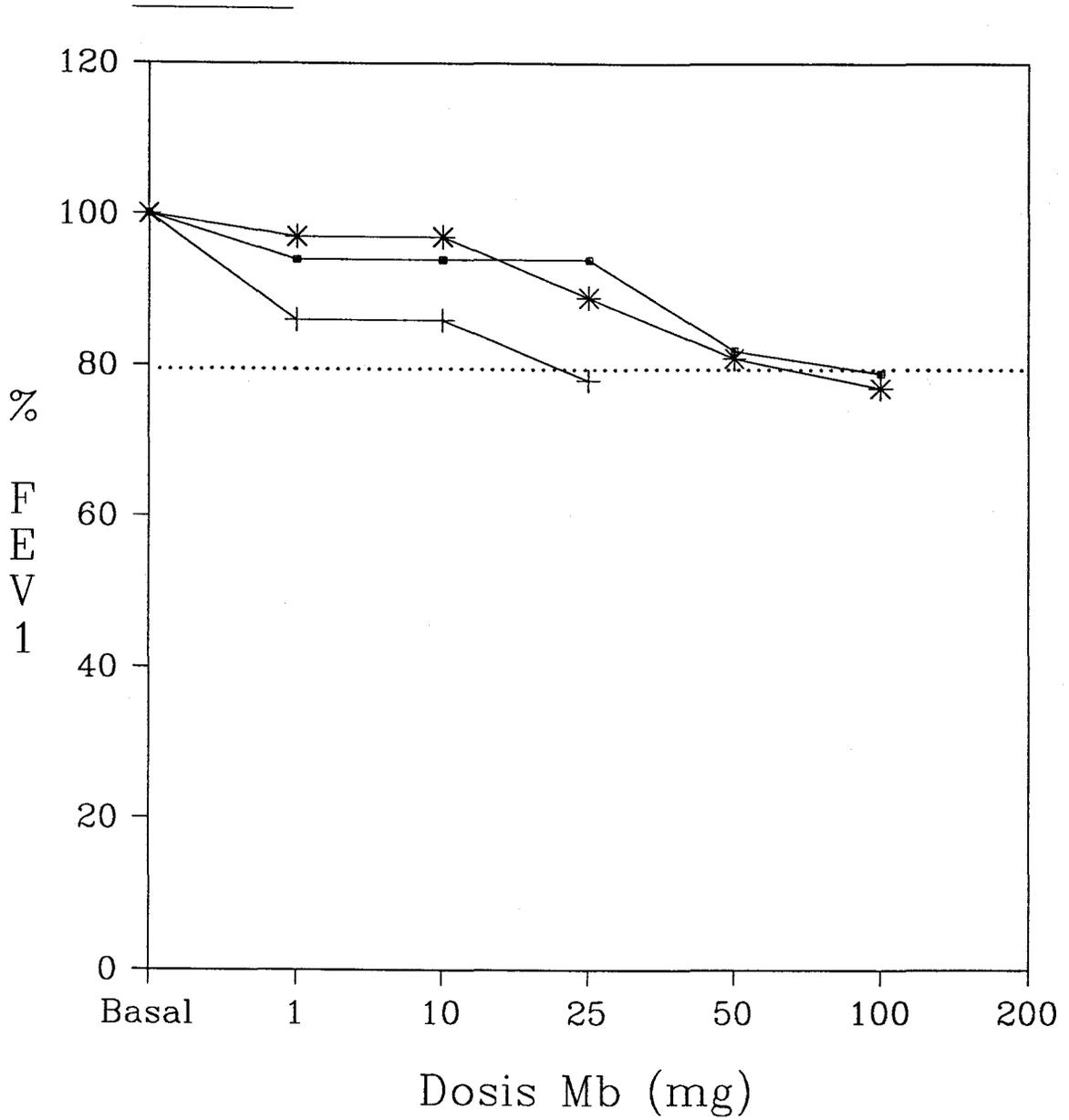
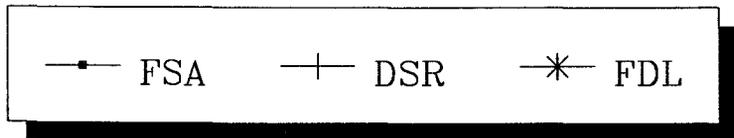
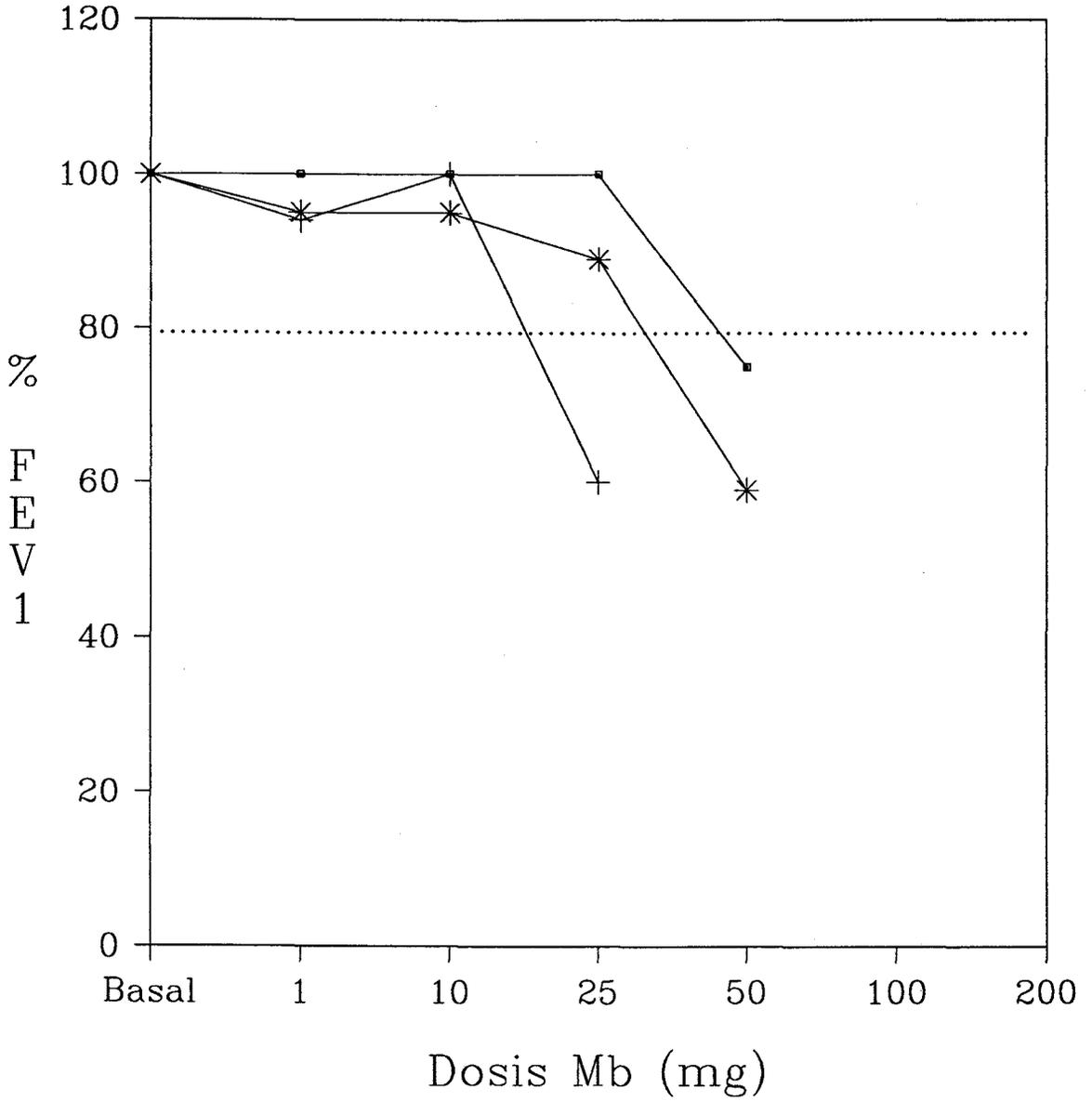


FIGURA 7 : TPO Mb en los pacientes F.S.A., D.S.R. y F.D.L.



desde el principio de la prueba a colaborar en ella, expresando en cualquier momento si notaba algún cambio en su organismo a la vez que avanzaba el test. Con ello intentábamos no influir en las observaciones de los pacientes sobre qué "tenía" que ocurrirles. Por todo esto no creemos que sean justificables los trabajos que consideran los síntomas o signos clínicos¹⁶³ como parámetro para medir la respuesta del test.

Hubo tres pacientes considerados como falsos positivos, o lo que es lo mismo, con respuesta positiva tanto al Mb como a la lactosa. En estos casos, la simple realización de maniobras respiratorias forzadas da lugar a un broncoespasmo, como se demuestra durante la provocación con el placebo (Tabla XXV); aparentemente esta labilidad bronquial no se relaciona con la $PC_{20}FEV1$, que en estos pacientes era de 3,6-6,5 y 0,16 mg/ml y con grados clínicos de leve, grave y grave respectivamente.

La utilización de placebo en nuestro protocolo bajo idénticas condiciones que para el aditivo (número de dosis y frecuencia de la exposición) ha permitido identificar tres casos falsamente positivos; si sólo hubiéramos administrado Mb, o una dosis de placebo intercalada en la exposición con el aditivo como hacen otros autores, en vez de seis casos positivos hubiéramos estimado que eran nueve. Probablemente las altas incidencias de algunos estudios sean consecuencia directa de este punto. Por todo esto creemos que es fundamental el uso de placebo en este tipo de pruebas, y no solo eso, sino que para que su utilidad sea máxima deberá prolongarse el test en idénticas condiciones que para el aditivo, ya que el uso del placebo como una primera dosis no nos informa de la respuesta de la vía respiratoria a estímulos inespecíficos.

No hemos obtenido ningún caso en el que el resultado de la provocación

con lactosa fuera positivo y con el sulfito negativo. De todas formas, y dados los casos falsamente positivos comentados anteriormente, abogamos por la metodología doble ciego, que podría simplificarse a simple ciego en la práctica diaria, pero no en estudios de investigación¹⁹³.

CONCLUSIONES

1) Bajo las condiciones metodológicas del protocolo diseñado, estimamos que en nuestro medio la incidencia del asma inducido por sulfitos en una muestra de 100 asmáticos perennes es del 6%.

2) La incidencia en el grupo de asmáticos extrínsecos es del 2%. A pesar de que la presentación es más frecuente entre los asmáticos intrínsecos (con una incidencia del 10%), no existen diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos diagnósticos. Es necesario pues no desechar categóricamente esta posibilidad como causa coadyuvante de broncoespasmo en los asmáticos de etiología extrínseca.

3) En nuestros pacientes, el grado de hiperreactividad bronquial inespecífico medido mediante un THB con metacolina no condiciona la respuesta a un test de provocación oral con Mb sódico. La respuesta a los sulfitos no es algo tan simple como una relación directa con el grado de HB.

4) Los sulfitos siguen presentando un riesgo para algunos asmáticos sin que hayamos podido establecer que factores como el tiempo de evolución, la gravedad clínica y la corticodependencia tengan significado estadístico y la consecuente utilidad para identificar a estos pacientes como un grupo separado del resto y considerarlos como población de riesgo. Pacientes con iguales características a los Mb+ no reaccionaron a este aditivo.

5) Una historia clínica positiva es de indudable valor orientativo pero tiene escasa rentabilidad diagnóstica, por lo que siempre será necesario una comprobación de la sospecha clínica mediante un test de provocación oral con Mb.

6) El uso de sulfitos como preservativos en especialidades farmacéuticas no parece tener repercusión en nuestro medio.

7) Las pruebas cutáneas con metabisulfito carecen de rentabilidad diagnóstica en la rutina clínica. Ninguno de nuestros pacientes presentaba sensibilidad cutánea al Mb sódico.

8) La aparición de síntomas subjetivos durante el desarrollo de la prueba no es un parámetro fiable a la hora de considerar un test como positivo.

9) Creemos fundamental utilizar un placebo bajo las mismas condiciones que en la provocación con el aditivo (número de dosis y frecuencia en la exposición), que permita identificar respuestas falsamente positivas.

10) Abogamos por la necesaria estandarización de un protocolo diagnóstico eficaz, a fin de que sea posible comparar los datos con los de otros estudios; ello a su vez permitirá a la larga un mejor conocimiento de esta patología.

El asma desencadenado por la exposición a sulfitos, si bien es poco frecuente, puede presentarse en cualquier asmático, independientemente de su etiología, características clínicas o grado de hiperreactividad bronquial inespecífico. El hecho de que sólo unos pocos individuos respondan a los sulfitos, sin que hayamos podido establecer cuales son los condicionantes que dan lugar a que un asmático responda a ellos y otro no, hace totalmente necesario que tengamos presente esta patología en el manejo clínico diario de los pacientes con asma bronquial.

RESUMEN

Los sulfitos son un grupo de aditivos cuya característica común es que son capaces de liberar SO_2 ; son utilizados ampliamente en las industrias alimentaria y farmacológica por sus propiedades antioxidantes y conservantes. Su uso está más que justificado para garantizar con un mínimo de seguridad el consumo en la población de ciertas comidas, bebidas y fármacos.

Las reacciones adversas a sulfitos en la población general son raras; sin embargo, en asmáticos vienen comunicándose casos de desencadenamiento de broncoespasmo ante la exposición a sulfitos desde 1973. Hemos realizado una revisión bibliográfica amplia sobre todo lo publicado desde entonces en relación a estos aditivos. El interés médico y alergológico sobre esta patología va en aumento, sobre todo al quedar aún por resolver cuestiones tan importantes como su incidencia real en la población asmática, el mecanismo de acción y la identificación de los condicionantes que determinan porqué se produce la respuesta en determinados individuos.

La mayoría de las reacciones agudas frente a sulfitos suelen presentarse como una crisis de asma severo minutos después de la exposición, a menudo acompañado de rash facial y sensación de calor. La mayor parte de los casos descritos se han dado en mujeres con asma crónico no alérgico, corticodependiente y de mala evolución. Los episodios suelen ser intermitentes e inconstantes, debido a que se trata de reacciones pseudoalérgicas y casi siempre dosis dependientes.

Se desconoce por el momento la intimidad del mecanismo patogénico. Independientemente de los casos poco frecuentes en los que se ha demostrado una

hipersensibilidad mediada por IgE o un déficit de la enzima sulfito oxidasa, en la mayoría de los casos se cree que son consecuencia de la inhalación variable del SO₂ generado, y para algunos autores estaría en relación con la hiperreactividad bronquial inespecífica.

La incidencia del asma inducido por sulfitos en la población asmática se estima entre un 5 y un 10 %. Los estudios llevados a cabo se caracterizan por seguir metodologías muy diferentes, que hacen infructuosa la tarea de comparación de resultados.

La sospecha clínica debe ser siempre confirmada mediante una prueba de provocación, que deberá seguir un protocolo de los muchos propuestos hasta el momento. Cuando se confirme la intolerancia a sulfitos se pueden realizar estudios de bloqueo con fármacos y si bien no es necesario realizar una dieta estricta de exclusión, sí deben evitarse los alimentos y comidas que contengan una gran cantidad de sulfitos.

En el tratamiento de urgencia deben emplearse los fármacos necesarios para lograr el control de la crisis de asma, independientemente de que contengan o no sulfitos. Otra cosa es que en la medicación parenteral de urgencias se evite en la medida de lo posible los fármacos que contengan sulfitos como conservantes; ésta es una de las medidas propuestas para disminuir la exposición a estos aditivos en la población asmática.

Hemos diseñado un trabajo que nos permita establecer la incidencia del

asma inducido por sulfitos en una muestra de asmáticos extrínsecos adultos. También hemos intentado estudiar las características de los asmáticos respondedores al metabisulfito, para poder identificarlos como población de riesgo. Así mismo hemos querido poner de manifiesto si el grado de hiperreactividad bronquial inespecífico en asmáticos es un condicionante a la hora de responder positivamente a la exposición oral a sulfitos.

Para ello seleccionamos a un grupo de 100 pacientes con asma bronquial perenne, 50 diagnosticados de asma extrínseco y de intrínseco los otros 50. Todos ellos presentaban una hiperreactividad bronquial demostrada mediante la realización de un THB con metacolina en ausencia de factores que pudieran alterar la dinámica bronquial; según la magnitud de la respuesta, se clasificaba el grado de HB en leve, moderado o severo. Mediante un cuestionario recogimos los datos demográficos, clínicos (etiología, tiempo de evolución, categoría clínica, intolerancia a AAS, H^a alimentaria o farmacológica positivas) y las necesidades de medicación del enfermo. Realizamos pruebas cutáneas y un test de provocación oral con metabisulfito sódico siguiendo un protocolo diseñado a doble ciego utilizando lactosa como placebo. Considerábamos que un test era positivo si el FEV1 descendía más de un 20% sobre el valor basal, y anotábamos los casos en los que los pacientes notaron sintomatología subjetiva.

Bajo las condiciones metodológicas de nuestro protocolo de provocación, la incidencia del asma inducido por sulfitos en asmáticos extrínsecos es del 2% ; en asmáticos intrínsecos se eleva a un 10% sin que pudiéramos demostrar diferencias significativas entre ambos grupos. Hubo un total de seis casos positivos, que arrojan una incidencia del 6% sobre la muestra testada. En nuestros pacientes el grado de HB

inespecífico no es una causa condicionante a la hora de obtener un resultado positivo en la prueba de provocación con metabisulfito. No hemos podido establecer la existencia de características comunes en los respondedores a sulfitos que los identifique como grupo aparte. En todos los casos las pruebas cutáneas fueron negativas. Encontramos tres casos falsamente positivos, que identificamos gracias al empleo de placebo bajo idénticas condiciones de provocación que con el aditivo.

No hemos encontrado excesiva rentabilidad diagnóstica en lo que se refiere a la existencia de antecedentes sugestivos de intolerancia a sulfitos, ni en la aparición de síntomas subjetivos durante la prueba de provocación. Ninguno de los pacientes recordaba haber tenido una reacción adversa con fármacos que contenían sulfitos; creemos que en España carece de importancia esta forma de exposición.

Para finalizar queremos dejar constancia que, aunque poco frecuentes, los sulfitos siguen siendo un riesgo para algunos asmáticos y que cualquiera de ellos puede ser un candidato a sufrir un episodio de intolerancia con estos aditivos.

BIBLIOGRAFIA

1. **BOE** 11 Marzo 1975. Real Decreto 336/1975; pp 4984.
2. **Anónimo**. Guía de aditivos conservantes y colorantes en alimentación. 3ª Edición. Barcelona, Ediciones Obelisco, 1985.
3. **Bush RK, Taylor SL, Busse W**. A critical evaluation of clinical trials in reactions to sulfites. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 191-202.
4. **Botey J**. Introducción. In: Botey J, Calzada JM (Eds). Aditivos y patología alérgica. Barcelona, Gráficas Gispert, 1986: 11-21.
5. **Cadahía A**. Los colorantes en la patología alérgica del adulto. In: Botey J, Calzada JM (Eds). Aditivos y patología alérgica. Barcelona, Gráficas Gispert, 1986: 77-117.
6. **Eseverri JL, Marín A, Botey J**. Colorantes en patología alérgica pediátrica. In: Botey J, Calzada JM (Eds). Aditivos y patología alérgica. Barcelona, Gráficas Gispert, 1986: 131-44.
7. **Levantine A, Almeyda J**. Cutaneous reaction to food and drug additives. *Br J Dermatol* 1974; 91: 359-62.
8. **Collins-Williams C**. Intolerance to additives. *Ann Allergy* 1983; 51: 315-6.

9. **Hernández J, Negro JM, García FJ, Pagán JA.** Conservantes en patología alérgica del adulto. In: Botey J, Calzada JM (Eds). Aditivos y patología alergológica. Barcelona, Gráficas Gispert, 1986: 63-75.
10. **Mendez I.** Legislación actual sobre aditivos alimentarios. In: Botey J, Calzada JM (Eds). Aditivos y patología alergológica. Barcelona, Gráficas Gispert, 1986: 161-72.
11. **Vidal C, Villareal O, Fontela JL, García JC, Marín A.** Alergia a aditivos. Mesa III, IV Reunión de alergólogos jóvenes. Noticias médicas 1990; Julio: 12-4.
12. **BOE 13 de Mayo 1983.** Resolución 11 Abril 1983; pp 13386-8.
13. **Suñé JM.** Legislación actual sobre aditivos farmacéuticos. In: Botey J, Calzada JM (Eds). Aditivos y patología alergológica. Barcelona, Gráficas Gispert, 1986: 173-8.
14. **Barroso C.** Justificación de la utilización de aditivos en la formulación terapeutica. In: Botey J, Calzada JM (Eds). Aditivos y patología alergológica. Barcelona, Gráficas Gispert, 1986: 23-9.
15. **BOE 27 Marzo 1981.** Resolución 26 de Febrero 1981; pp 6630-48.
16. **BOE 30 Agosto 1982.** Real Decreto 2058/1982; pp 23337-40.

17. **Ibero M.** Toxicología y aditivos. In: Botey J, Calzada JM (Eds). Aditivos y patología alergológica. Barcelona, Gráficas Gispert, 1986: 31-7.
18. **Ministerio de Sanidad y Consumo.** Dirección General de Salud alimentaria y protección de los consumidores (Ed). Listas positivas de aditivos alimentarios, tomo II. Madrid, 1989.
19. **BOE** 4 Junio 1981. Resolución 8 Abril 1981; pp 12445-56.
20. **BOE** 22 Agosto 1984. Real Decreto 1521/1984; pp 24166-86.
21. **BOE** 4 Febrero 1985. Orden 24 Enero 1985; pp 2860-2.
22. **Hernández J.** Aditivos alimentarios y medicamentosos. XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (Libro de ponencias y comunicaciones). Sevilla, 1983: 256-77.
23. **Marín A, Eserverri JL, Botey J.** Conservantes en patología alérgica pediátrica. In: Botey J, Calzada JM (Eds). Aditivos y patología alergológica. Barcelona, Gráficas Gispert, 1986: 119-29.
24. **Przybilla B, Ring J.** Pseudo-allergische arzneimittel reaktionen: pathophysiologie

und diagnostik. *J Hautkr* 1987; 62: 430-43.

25. **American Academy of Pediatrics.** "Inactive" ingredients in pharmaceutical products. Committee on drugs. *Pediatrics* 1985; 76: 635-43.

26. **Kolly M, Pécoud A, Frei PC.** Additives contained in drug formulations most frequently prescribed in Switzerland. *Ann Allergy* 1989; 62: 21-5.

27. **Lockey SD.** Allergic reactions due to FD & C yellow nº 5 tartrazine, an aniline dye used as a coloring and identifying agent in various steroids. *Ann Allergy* 1959; 17: 719-21.

28. **Podell RN.** Unwrapping urticaria. The role of food additives. *Postgrad Med* 1985; 78: 83-4, 87-8, 92 passim.

29. **Drouet M, Sabbah A.** Asthme provoqué par des additifs alimentaires (letter). *Presse Med* 1984; 13: 2518.

30. **Lipton MA, Mayo JP.** Diet and hyperkinesia - an update. *J Am Dietetic Assoc* 1983; 83: 132-4.

31. **Hernández J.** Analgésicos y aditivos en alergia. Introducción y clasificación. XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (Libro de ponencias y comunicaciones). Sevilla, 1983: 253-5.

32. **Simon RA.** Reacciones adversas a los aditivos alimentarios. *N Engl Reg Allergy Proc* (ed. española) 1987; 1 nº2: 45-54.
33. **David TJ.** Food additives. *Arch Dis Child* 1988; 63: 582-3.
34. **Navarro C, Botey J, Botey E, Marín A, Eseverri JL.** Urticaria y angioedema por antioxidantes (BHT-BHA). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5: 133-8.
35. **Turner TW.** Dermatitis from butylated hydroxyanisole. *Contact Dermatitis* 1977; 3: 282.
36. **Fernández M, Quirce S, Hinojosa M.** Síndrome de urticaria de contacto. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5: 107-17.
37. **Fisherman EW, Cohen G.** Chemical intolerance to butylated-hydroxyanisole (BHA) and butylated-hydroxytoluene (BHT) and vascular response as an indicator and monitor of drug intolerance. *Ann Allergy* 1973; 31: 126-33.
38. **Weber RW, Hoffman M, Raine DA, Nelson HS.** Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 32-7.
39. **Freedman BJ.** Asthma induced by sulphur dioxide, benzoate and tartrazine contained in orange drinks. *Clin Allergy* 1977; 7: 407-15.

40. **Samter M, Beers RF Jr.** Intolerance to aspirin. Clinical studies and considerations of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68: 975-83.
41. **Simon RA.** Adverse reactions to drug additives. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 623-30.
42. **Speer K.** The management of childhood asthma. Springfield, Charles C. Thomas, 1958; pp 23.
43. **Warin RP, Smith RJ.** Role of tartrazine in chronic urticaria. *Br Med J* 1982; 284: 1443-4.
44. **Botey J, Monreal P, Marín A, Eseverri JL.** El colorante tartracina en patología alérgica pediátrica. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5: 17-28.
45. **Cantone R, Galimberti M, Parachini F, Petrella V, Falangiani P.** Allergy to additives: diagnostic experience with challenge test (Abst). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1987; 2 nº 2: 115.
46. **Koepke JW, Selner JC.** Combined monosodium glutamate (MSG) / metabisulfite (MBS) induced asthma (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 158.
47. **Nicklas RA.** Sulfitos: una revisión, con especial hincapié en la bioquímica y la aplicación clínica. *N Engl Reg Allergy Proc (ed española)* 1990; 4 nº2: 71-78.

48. **Schroeter LC.** Sulfur dioxide: applications in foods, beverages and pharmaceuticals. New York, Pergamon Press, 1966.
49. **Yang WH, Purchase ECR.** Adverse reactions to sulfites. *Can Med Assoc J* 1985; 133: 865-7, 880.
50. **Taylor SL, Higley NA, Bush RK.** Sulfites in foods: uses, analytical methods, residues fate, exposure assessment, metabolism, toxicity and hypersensitivity. *Adv Food Res* 1986; 30: 1-76.
51. **Schwartz HJ.** Observations on the uses and effects of sulfiting agents in foods and drugs. *Immunol Allergy Pract* 1984; 6:302-307.
52. **Hosen H.** Specific immunological therapy with the sulfite chemicals. *J Asthma* 1987; 24: 219-21.
53. **Härkönen H, Nordman H, Korhonen O, Winblad I.** Long-term effects to exposure to sulfur dioxide. Lung function four years after a pyrite dust explosion. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 890-3.
54. **Anónimo.** Sulfiting agents: revocation of gras status for use of fruits and vegetables intended to be served or sold raw to consumers. *Federal Register* 1986; 51: 25021.
55. **Anónimo.** The reexamination of the gras status of sulfiting agents. *Life Sciences.*

Research Office, FASEB, 1985; pp 1-60.

56. **Anónimo.** New sulfite regulations. *FDA Drug Bull* 1986; 16: 17-8.

57. **Chichester DF, Tanner FW Jr.** Sulfur dioxide and sulfites. In: TE Turia (Ed). *Handbook of Food Additives.* Cleveland, CRC Press, 1979-80; p 142.

58. **Simon RA, Stevenson DD.** Adverse reactions to sulfites. In: Middleton E, Reed ChE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW (Eds). *Allergy: principles and practice* (Vol II, 3ª edición). St Louis, The CV Mosby Company, 1988: 1555-69.

59. **Taylor SL, Bush RK.** Sulfites: a technical and scientific review. Atlanta, Int Food Additives Council, 1983.

60. **Gershwin ME, Ough C, Bock A, Fletcher MP, Nagy SM, Tuft DS.** Grands rounds: adverse reactions to wine. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 411-20.

61. **Modderman JP.** Technological aspects of use of sulfiting agents in food. *J Assoc Off Anal Chem* 1986; 69: 1-3.

62. **Cole DE.** Sulfites and parenteral nutrition (letter). *Can Med Assoc J* 1986; 134: 17-8.

63. **Seng GF, Gay BJ.** Dangers of sulfites in dental local anesthetic solutions: warning

and recommendations. *J Am Dent Assoc* 1986; 113: 769-70.

64. **Blackmore JW.** Local anesthetics and sulphite sensitivity. *Can Dent Assoc J* 1988; 54: 349-52.

65. **Perusse R, Goulet JP, Turcotte JY.** Sulfite, asthma and vasoconstrictors. *Can Dent Assoc J* 1989; 55: 55-6.

66. **Dally MB, Kurrle S, Breslin ABX.** Ventilatory effects of aerosol gentamycin. *Thorax* 1978; 33: 54.

67. **Onorato DJ.** Ophthalmic medications that contain sulfites. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1274, 1276.

68. **Witek TJ Jr, Schachter EN.** Detection of sulfur dioxide in bronchodilator aerosols. *Chest* 1984; 86: 592-4.

69. **Baker GJ, Collet P, Allen DH.** Bronchospasm induced by metabisulphite-containing foods and drugs. *Med J Aust* 1981; 2: 614-6.

70. **Settipane GA.** Adverse reactions to sulfite in drugs and foods. *J Am Acad Derm* 1984; 10: 1077-80.

71. **Jouglard J, Galland MC, Rodor F, Jean P, Brun A.** Bilan des bronchospasmes

et des dyspnees asthmatiformes d'origine medicamenteuse. Collectes par l'association française des centres regionaux de pharmacovigilance. *Therapie* 1986; 41: 247-52.

72. **Settipane GA.** Fármacos que contienen sulfitos: una nueva recopilación comprensible. *N Engl Reg Allergy Proc (ed española)* 1987; 1 nº2: 9-11.

73. **Challen RG.** Sulphite content of australian pharmaceutical products. *Med J Aust* 1990; 152: 196-8.

74. **Cuesta J, Alvarez E, García MA, Gomis P, Anaya M, Losada E.** Especialidades farmacéuticas que contienen sulfitos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1988; 3: 173-80.

75. **Werth GR.** Inhaled metabisulfite sensitivity (letter). *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 143.

76. **Fisher AA.** Contact dermatitis due to food additives. *Cutis* 1975; 16: 961.

77. **Boushey HA.** Bronchial hyperreactivity to sulfur dioxide: physiologic and political implications. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 335-8.

78. **Boushey HA.** Asthma, sulfur dioxide and the clean air act. *West J Med* 1982; 136: 129.

79. **Kochen J.** Sulfur dioxide, a respiratory tract irritant, even if ingested (letter).

Pediatrics 1973; 52: 145-6.

80. **Breslin AB, Hendrick DJ, Pepys J.** Effect of disodium cromoglycate on asthmatic reactions to alcoholic beverages. *Clin Allergy* 1973; 3: 71-82.

81. **Prenner BM, Stevens JJ.** Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann Allergy* 1976; 37: 180-2.

82. **Stevenson DD, Simon RA.** Sensitivity to ingested metabisulfites in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68: 26-32.

83. **American Academy of Allergy and Immunology** (Committee on adverse reactions to foods), National Institute of Allergy and Infections Diseases. Adverse reactions to foods. National Institute of Health; publication n° 84-2442, 1984: 1-6.

84. **Anderson JA.** The establishment of common language. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 140.

85. **Bush RK, Taylor SL, Holden K, Nordlee JA, Busse WW.** Prevalence of sensitivity to sulfiting agents in astmatic patients. *Am J Med* 1986; 81: 816-20.

86. **Taylor SL, Martin LB, Nordlee JA.** Detection of sulfite residues in restaurant salads (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 198.

87. **Freedman BJ.** Sulphur dioxide in foods and beverages: its use as a preservative and its effects on asthma. *Br J Dis Chest* 1980; 128-34.
88. **Farrel MK.** Alergia alimentaria. In: Lawlor GJ, Fischer TJ (Eds). *Manual de Alergia e Inmunología, Diagnóstico y Tratamiento*. 2ª Edición. Barcelona, Salvat Editores SA, 1990; pp 327-40, 563-4.
89. **Prieto L, Paricio A, Juyol M et al.** Sulfitos en alimentos y bebidas. Un riesgo para algunos pacientes asmáticos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1989; 4: 29-35.
90. **Jamieson DM, Guill MF, Wray BB, May JR.** Metabisulfite sensitivity: case report and literature review. *Ann Allergy* 1985; 54: 115-21.
91. **Riggs BS, Harchelroad FP Jr, Poole C.** Allergic reaction to sulfiting agents. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 77-9.
92. **Koepke JW, Selener JC, Dunhill AL.** Presence of sulfur dioxide in commonly used bronchodilatador solutions. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 504-8.
93. **Simon RA.** Reactivity to inhaled Bronkosol^R in sulfite sensitive asthmatics (SSA) (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 145.
94. **Goldfarb G, Simon R.** Provocation of sulfite sensitive asthma (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 135.

95. **Twarog FJ, Leung DYM.** Anaphylaxis to a component of isoetharine (Sodium Bisulfite). JAMA 1982; 248: 2030-1.
96. **Koepke JW, Christopher KL, Chai H, Selner JC.** Dose-dependent bronchospasm from sulfites in isoetharine. JAMA 1984; 251: 2982-3.
97. **Sher TH, Schwartz HJ.** Bisulfite sensitivity manifesting as an allergic reaction to aerosol therapy. Ann Allergy 1985; 54: 224-6.
98. **Schwartz HJ, Sher TH.** Bisulfite sensitivity manifesting as allergy to local dental anesthesia. J Allergy Clin Immunol 1985; 75: 525-7.
99. **Acosta R, Granados J, Mourelle M, Pérez-Alvarez V, Quezada E.** Sulfite sensitivity: relationship between sulfite plasma levels and bronchospasm: case report. Ann Allergy 1989; 62: 402-5.
100. **Dooms-Goossens A, De Alam AG, Degreef H, Kochuyt A.** Local anesthetic intolerance due to metabisulfite. Contact Dermatitis 1989; 20: 124-6.
101. **Schwartz HJ, Gilbert IA, Lenner KA, Sher TH, McFadden ER Jr.** Metabisulfite sensitivity and local dental anesthesia. Ann Allergy 1989; 62: 83-6.
102. **Fisher AA.** Reactions to injectable local anesthetics. Part IV: reactions to sulfites in local anesthetics. Cutis 1989; 44: 283-4.

103. **Pita-Romero R, Sánchez VJ, Martin MA et al.** Déficit neurológico prolongado tras anestesia espinal accidental. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1989; 36: 110-3.
104. **María Y, Vaillant P, Delorme N, Moneret-Vautrin DA.** Les accidents graves liés aux metabisulfites. *Rev Med Interne* 1989; 10: 36-40.
105. **Mikolich DJ, McCloskey WW.** Suspected gentamicin allergy could be sulfite sensitivity (letter). *Clin Pharm* 1988; 7: 269.
106. **Deziel-Evans LM, Hussey WC.** Possible sulfite sensitivity with gentamicin infusion (letter). *DICP* 1989; 23: 1032-3.
107. **Wuthrich B, Huwyler T.** Das disulfid-asthma. *Schweiz Med Wochenschr* 1989; 119: 1177-84.
108. **Fisher AA.** Urticaria, asthma, and anaphylaxis due to sodium sulfite in an antifungal cream complicated by treatment with aminophylline in an ethylenediamine-sensitive person. Part I. *Cutis* 1989; 44: 19-20.
109. **Schwartz HJ, Sher TH.** Bisulfite intolerance manifest as bronchospasm following topical dipivefrin hydrochloride therapy for glaucoma (letter). *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 14-5.
110. **Sheppard D, Wong WS, Uehara CH F, Nadel JA, Boushey HD.** Lower treshold

and greater bronchomotor responsiveness of asthmatic subjects to sulfur dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 873-8.

111. **Delohery J, Simmul R, Castle WD, Allen DH.** The relation-ship of inhaled sulfur dioxide reactivity to ingested metabisulfite sensitivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 1027-32.

112. **Koepke JW, Selner JC, Christopher K, Glover G.** Inhaled metabisulfite sensitivity (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 135.

113. **Prieto L, Mir A, Paricio A, Juyol M, Palop J, Castro J.** Agudización del asma por exposición ocupacional a SO₂. Presentación de dos casos. Provocaciones no inhalativas y función pulmonar (Resúmenes de comunicaciones). II Symposium Nacional SEA e IC. Madrid, 1987.

114. **Simon RA.** Sulfite sensitivity. *Ann Allergy* 1987; 59: 100-105.

115. **Stevenson DD.** Provocaciones orales para detectar la sensibilidad a aspirina y sulfitos en el asma. *N Engl Reg Allergy Proc (ed española)* 1988; 2 n^º4: 34-42.

116. **Towns SJ, Mellis CM.** Role of acetyl salicylic acid and sodium metabisulfite in chronic childhood asthma. *Pediatrics* 1984; 73: 631-7.

117. **Cook RD.** Hipersensibilidad al sulfito. In: Bukstein DA, Strunk RC (Eds).

Manual de problemas clínicos en asma y alergia. Barcelona, Salvat Editores SA, 1986: 280-4.

118. **Allen DH, Collet P.** Life-threatening asthmatic reactions to the food and drug preservative, sodium metabisulfite. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 71.

119. **Tsevat J, Gross GN, Dowling GP.** Fatal asthma after ingestion of sulfite-containing wine (letter). *Ann Intern Med* 1987; 107: 263.

120. **Yang WH, Purchase ECR, Rivington RN.** Fatal reaction in sulfite sensitive subject (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 182.

121. **Wolf SI, Nicklas RA.** Sulfite sensitivity in a seven-year-old child. *Ann Allergy* 1985; 54: 420-3.

122. **Gilbert RP, Hegman G, Forsyth CE.** Greater awareness of sulfite allergy needed (letter). *West J Med* 1987; 146: 236.

123. **Huang AS, Fraser WM.** Are sulfite additives really safe? (letter). *N Engl J Med* 1984; 311: 542.

124. **Apetato M, Marques MS.** Contact dermatitis caused by sodium metabisulphite. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 194.

125. **Fisher AA.** Dermatitis due to sulfites in home permanent preparations. Part II. *Cutis* 1989; 44: 108-9.
126. **Fisher AA.** Reactions to sulfites in foods: delayed eczematous and immediate urticarial, anaphylactoid, and asthmatic reactions. Part III. *Cutis* 1989; 44: 187-90.
127. **Przybilla B, Ring J.** Sulfit-uberempfindlichkeit. *Hautarzt* 1987; 38: 445-8.
128. **Van Bever HP, Docx M, Stevens WJ.** Food and food additives in severe atopic dermatitis. *Allergy* 1989; 44: 588-94.
129. **Schwartz HJ.** Sensitivity to ingested metabisulfite: variations in clinical presentation. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 487-9.
130. **Sastre A, Simon E, Meseguer J, Malex T, Prieto L.** Un caso de reacción anafilactoide por sulfitos (Abst). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1988; 3 supl 2: 70.
131. **Habenicht HA, Preuss L, Lovell RG.** Sensitivity to ingested metabisulfites: cause of bronchospasm and urticaria. *Immunol Allergy Pract* 1983; 5: 243-5.
132. **Belchi J, Florido JF, Estrada JL, Martinez F, López MC, Ojeda JA.** Urticaria por sulfitos (Abst). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5 supl 3: 120.
133. **Wang BC, Hillman DE, Spielholz NI et al.** Chronic neurological deficits and

Nesacaine- CE - An effect of the anesthetic 2-Chloroprocaine, or the antioxidant, Sodium Bisulfite. *Anesth Analg* 1984; 63: 445.

134. Flaherty M, Stormont JM, Condemi JJ. Metabisulfite (MBS)-associated hepatotoxicity and protection by cobalamins (B12) (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 198.

135. Yang WH, Purchase ECR, Rivington RN. Positive skin test and Prausnitz-Küstner reactions in metabisulfite-sensitive subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 443-9.

136. Simon RA, Wasserman SI. IgE mediated sulfite sensitive asthma (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 157.

137. Ortolani C, Pastorello M, Luraghi MT, Della Torre F, Bellani M, Zanussi C. Diagnosis of intolerance to food additives. *Ann Allergy* 1984; 53: 587-91.

138. Simon RA. Sulfite sensitivity. *Ann Allergy* 1986; 56: 281-8.

139. Hernández J, Negro JM, García J, Pagán JA. Reacciones adversas a conservantes alimentarios. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1986; 14: 55-63.

140. Botey J, Cozzo M, Eseverri JL, Marín A. Sulfites and skin pathology in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1987; 15: 365-7.

141. **Sonin L, Patterson R.** Metabisulfite challenge in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 67-9.
142. **Meggs WJ, Atkins FM, Wright R, Fishman M, Kaliner MA, Metcalfe DD.** Failure of sulfites to produce clinical responses in patients with systemic mastocytosis or recurrent anaphylaxis: results of a single-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 840-6.
143. **Stricker WE, Anorve-López E, Reed CE.** Food skin testing in patients with idiopathic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 516-9.
144. **Juste S, Blanco JG.** Provocaciones con sulfitos en pacientes con asma bronquial. Provocaciones no inhalativas y función pulmonar (Libro de ponencias). II Symposium Nacional SEA e IC. Madrid, 1987: 45-8.
145. **Meggs WJ, Atkins FM, Wright RH, Fishman M, Kaliner MA, Metcalfe DD.** Sulfite challenges in patients with systemic mastocytosis (SM) or unexplained anaphylaxis (UEA) (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 144.
146. **Prieto L, Juyol M, Hernández T, Paricio A, Palop J, Castro J.** Intolerancia a sulfitos en pacientes con asma intrínseco. Provocaciones no inhalativas y función pulmonar (Resúmenes de comunicaciones). II Symposium Nacional SEA e IC. Madrid, 1987.

147. Sabbah A, Drouet M, Bonneau JC, Le Sellin J, Ernoult C. Intolérance aux métabisulfites dans l'asthme induit par l'aspirine. *Allerg Immunol (Paris)* 1987; 19: 19-23.
148. Sabbah A, Drouet M, Bonneau JC, Le Sellin J. Réactions aux métabisulfites dans l'asthme induit par l'aspirine. *Allerg Immunol (Paris)* 1987; 19: 25-8.
149. Sabbah A, Drouet M, Bonneau JC, Le Sellin J, Ernoult C. Intolerance to metabisulfites in aspirin induced asthma (Abst). *N Engl Reg Allergy Proc (ed española)* 1988; 2 n°6: 89.
150. Drouet M, Sabbah A, Le Sellin J, Bonneau JC, Fourrier E. Syndrome de Fernand Vidal et intolerance aux sulfites. Problemes therapeutiques en general et ORL en particulier. *Allerg Immunol (Paris)* 1990; 22: 90-6.
151. Ortolani C, Pastorello E, Fontana A, Rotondo F, Gerosa S, Zanussi C. Oral double blind placebo controlled additive provocations and acetyl salicylic acid (ASA) intolerance in intrinsic asthma (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 158.
152. Stevenson DD, Simon RA. Lack of cross-reactivity between aspirin and sulfite in sensitive asthmatic patients (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 257.
153. Blasco A, Dominguez AR, García A, Rodriguez M, Joral A, de la Fuente R. Asma por sulfitos y tolerancia a AINE. Provocaciones no inhalativas y función

pulmonar (Resúmenes de comunicaciones). II Symposium Nacional SEA e IC. Madrid, 1987.

154. **Simon RA, Green L, Stevenson DD.** The incidence of ingested metabisulfite sensitivity in an asthmatic population (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 118.

155. **Suetsugu S, Sakakibara H, Ishikawa H, Ochiai A, Umeda H.** A recognition of bronchial reaction caused by sodium bisulfite added in an isoprenaline preparation for aerosol use (Abst). *Résumés du Congrès d'Interasma*. Paris, 1981; 42: 133.

156. **Buckley CE III, Saltzman HA, Sieker HO.** The prevalence and degree of sensitivity to ingested sulfites (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 144.

157. **Olaguibel JM, Azofra J, Sastre J et al.** Provocación oral con metabisulfito en adultos asmáticos. Estudio a doble ciego, contra placebo. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1988; 3: 19-23.

158. **Prieto L, Juyol M, Paricio A, Martinez MA, Palop J, Castro J.** Oral challenge test with sodium metabisulfite in steroid-dependent asthmatic patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1988; 16: 393-6.

159. **McClellan MD, Wanger JS, Cherniack RM.** Attenuation of the metabisulfite-induced bronchoconstrictive response by pretreatment with cromolyn. *Chest* 1990; 97: 826-30.



160. **Daroca P, Rodriguez J, Herrero O, Montes A, Luna A, Vives R.** Provocación con sulfitos en un grupo de asmáticos (Abst). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5 supl 3: 64.
161. **Bertó J, Pérez C, Peris A et al.** Metodología del test de provocación con metabisulfito sódico (MBSNa) en el asma intrínseco (Abst). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5 supl 3: 64.
162. **Koepke JW, Selner JC.** Sulfur dioxide sensitivity (Abst). *Ann Allergy* 1982; 48: 258.
163. **Hernández J.** Incidencia de broncoespasmo agudo tras la ingestión de metabisulfito sódico en pacientes con asma bronquial intrínseco corticodependiente. Provocaciones no inhalativas y función pulmonar (Libro de ponencias). II Symposium Nacional SEA e IC. Madrid 1987: 33-9.
164. **Friedman ME, Easton J.** Oral metabisulfite (MBS) challenges in children with asthma (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 159.
165. **Saraçlar Y, Anlar FY.** Metabisulfite sensitivity in children with bronchial asthma (Abst). *N Engl Reg Allergy Proc (ed española)* 1988; 2 nº 6: 89.
166. **Boner AL, Guarise A, Vallone G, Fornari A, Piacentini F, Sette L.** Metabisulfite oral challenge: incidence of adverse responses in chronic childhood

asthma and its relationship with bronchial hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 479-83.

167. **Sanz J, Martorell A, Torro I, Cerda JC, Alvarez V.** Provocación oral con sulfitos en niños con asma corticodependiente (Abst). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5 supl 3: 70.

168. **Saraçlar Y, Erkan L.** Oral metabisulfite (MBS) challenges in adults with bronchial asthma (BA), aspirin sensitivity (AS) and allergic rhinitis (AR) (Abst). *N Engl Reg Allergy Proc (ed española)* 1989; 3 n°1: 144.

169. **Koenig JQ, Pierson WE, Frank R.** Acute effects of inhaled SO₂ plus NaCl droplet aerosol on pulmonary function in asthmatic adolescents. *Environ Res* 1980; 22: 145-53.

170. **Nadel JA, Salem H, Tamplin B, Tokiwa Y.** Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of sulfur dioxide. *J Appl Physiol* 1965; 20: 164-7.

171. **Simon R, Goldfarb G, Jacobsen D.** Blocking studies in sulfite sensitive asthmatics (SSA) (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 136.

172. **West JB.** Fisiología respiratoria. 3ª edición. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 1987: 111-2.

173. **Delohery J, Castle W, Simmul R, Allen D.** Metabisulfite and SO₂ reactivity in asthmatics (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 136.
174. **Allen D, Delohery J.** Metabisulfite induced asthma (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 145.
175. **Stevenson DD, Simon RA.** Sulfites and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 469-72.
176. **Tharp MD, Thirlby R, Sullivan TJ.** Gastrin induces histamina release from human cutaneous mast cell. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 159-65.
177. **Selner J, Bush R, Nordlee J et al.** Skin reactivity to sulfite and sensitivity to sulfited foods in a sulfite-sensitive asthmatic (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 241.
178. **Yang WH, Purchase ECR, Rivington RN.** Positive Prausnitz-Küstner reaction in metabisulfite sensitive subjects (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 198.
179. **Boxer MB, Bush RK, Harris KE, Patterson R, Pruzansky JJ, Yang WH.** The laboratory evaluation of IgE antibody to metabisulfite in patients skin test positive to metabisulfites. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 622-6.
180. **Cooper AJL.** Biochemistry of sulfur-containing amino acids. *Ann Rev Biochem*

1983; 52: 187-222.

181. **Johnson JL, Rajagopalan KV.** Purification and properties of sulfite oxidase from human liver. *J Clin Invest* 1976; 56: 543-50.

182. **Mudd SH, Irreverre F, Laster L et al.** Sulfite oxidase deficiency in man: demonstration of the enzymatic defect. *Science* 1967; 156: 1599-602.

183. **Shih VE, Abroms IF, Johnson JL et al.** Sulfite oxidase deficiency. Biochemical and clinical investigations of a hereditary metabolic disorder in sulfite metabolism. *N Engl J Med* 1977; 297: 1022-8.

184. **Durán M, Beemer FA, Heider CVD et al.** Combined deficiency of xanthine oxidase and sulfite oxidase: a defect of molybdenum metabolism or transport?. *J Inherited Metab Dis* 1978; 1: 175.

185. **Jacobsen DW, Simon RA, Singh M.** Sulfite oxidase deficiency and cobalamin protection in sulfite-sensitive asthmatics (SSA) (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 135.

186. **Altman LC, Sprenger JD, Marshall S et al.** Neutrophil chemotactic activity in sulfite sensitivity patients (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 144.

187. **Sprenger JD, Altman LC, Keonig J, Pierson WE.** Simultaneous sulfite and

sulfur dioxide (SO₂) sensitivity (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 144.

188. **Sprenger JD, Altman LC, Marshall SG, Pierson WE, Koenig JQ.** Studies of neutrophil chemotactic factor of anaphylaxis in metabisulfite sensitivity. *Ann Allergy* 1989; 62: 117-21.

189. **Ortolani C, Mirone C, Fontana A et al.** Study of mediators of anaphylaxis in nasal wash fluids after aspirin and sodium metabisulfite nasal provocation in intolerant rhinitic patients. *Ann Allergy* 1987; 59: 106-12.

190. **Steinacker A.** A suggested mechanism of action for sulfite sensitivity (letter). *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 116-7.

191. **Nichol GM, Nix A, Chung KF, Barnes PJ.** Characterisation of bronchoconstriction responses to sodium metabisulphite aerosol in atopic subjects. *Thorax* 1989; 44: 1009-14.

192. **Seale JP, Temple DM, Tennant CM.** Bronchoconstriction by nebulized metabisulfite solutions (SO₂) and its modification by ipratropium bromide. *Ann Allergy* 1988; 61: 209-213.

193. **Simon RA.** Provocación con sulfitos para el diagnóstico de sensibilidad. *N Engl Reg Allergy Proc (ed española)* 1990; 4 n^o2: 79-84.

194. **Mathison DA, Stevenson DD, Simon RA.** Precipitating factors in asthma. Aspirin, sulfites, and other drugs and chemicals. *Chest* 1985; 87 supl 1: 50-54.
195. **Clayton DE, Busse W.** Anaphylaxis to wine. *Clin Allergy* 1980; 10: 341-3.
196. **Lee RJ, Braman SS, Setticone GA.** Reproducibility of metabisulfite challenge (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 157.
197. **Stevenson DD, Simon RA.** Sulfite-induced asthma. In: Lichtenstein LM, Fauci SA (Eds). *Current Therapy in Allergy, Immunology and Rheumatology*. Philadelphia, BC Decker Inc 1985; 33-6.
198. **Metcalf DD, Sampson HA.** Workshop on experimental methodology for clinical studies of adverse reactions to foods and food additives. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 421-42.
199. **Hosen H.** Provocative testing for sulfite sensitivity in clinical allergy. *J Asthma* 1986; 23: 145-7.
200. **Rubio M.** Asma inducido por sulfitos: provocación con bisulfito sódico diluido. Provocaciones no inhalativas y función pulmonar (Libro de ponencias). II Symposium Nacional SEA e IC. Madrid 1987: 41-4.
201. **Cadahía A.** Provocación oral con cápsulas. Provocaciones no inhalativas y

función pulmonar (Libro de ponencias). II Symposium Nacional SEA e IC. Madrid, 1987: 49-50.

202. **Howland WC, Simon RA.** Restaurant-provoked asthma:? Sulfite sensitivity (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 145.

203. **Howland WC III, Simon RA.** Sulfite-treated lettuce challenges in sulfite-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 1079-82.

204. **Howland WC III, Simon RA.** Erratum: sulfite-treated lettuce challenges in sulfite-sensitive subjects with asthma (letter). *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:139-40.

205. **Taylor SL, Bush RK, Holden K, Nordlee JA, Busse WW.** Food challenges in sulfite-sensitive asthmatics (SSA) (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 157.

206. **Taylor SL, Bush RK, Selner JC et al.** Sensitivity to sulfited foods among sulfite-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 1159-67.

207. **Giffon E, Vervloet D, Charpin J.** Suspicion sur les sulfites. *Rev Mal Respir* 1989; 6: 303-10.

208. **Seyal MA, Nagy SM, Fletcher MP, Ough CS, Gershwin ME.** Response of asthmatic and normal volunteers to the sulfiting agents of wine (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 135.

209. **Braman RJ, Settupane GA.** Reproducibility of metabisulfite challenge (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 157.
210. **Linn WS, Avol EL, Anderson KR, Shamoo DA, Peng R, Hackney JD.** Effect of droplet size on respiration responses to inhaled sulfuric acid in normal and asthmatic volunteers. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 161-6.
211. **Schwartz HJ, Chester EH.** Bronchospastic responses to aerosolized metabisulfite in asthmatic subjects: potential mechanisms and clinical implications. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 511-3.
212. **Wright W, Zhang YG, Salome CM, Woolcock AJ.** Effect of inhaled preservatives on asthmatic subjects. I Sodium Metabisulfite. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1400-4.
213. **Fine JM, Gordon T, Sheppard D.** The roles of pH and ionic species in sulfur dioxide -and sulfite- induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1122-6.
214. **Koepke JW, Staudenmayer H, Selner JC.** Inhaled metabisulfite sensitivity. *Ann Allergy* 1985; 54: 213-5.
215. **Saper V.** Bronchospastic responses to aerosolized metabisulfite in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 128-9.

216. **Blanco JG, Juste J.** Asma por sensibilización a sulfitos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1987; 2: 23-5.
217. **Sheppard D, Saisho A, Nadel JA, Boushey HA.** Exercise increases sulfur dioxide-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 486-91.
218. **Sheppard D, Nadel JA, Boushey HA.** Inhibition of sulfur dioxide-induced bronchoconstriction by disodium cromoglycate in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 257-9.
219. **Schwartz HJ.** Observations on the use of oral sodium cromoglycate in a sulfite-sensitive asthmatic patient. *Ann Allergy* 1986; 57: 36-7.
220. **Seyal MA, Nagy SM, Fletcher MP et al.** Respose of asthmatic and normal volunteers to the sulfiting agents of wine (Abst). *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 135.
221. **Añíbarro B, Caballero MT, García MC, Díaz JM, Ojeda JA.** Intolerancia a sulfitos en niños: inhibición con vitamina B12 (Abst). *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1990; 5 supl 3: 69.
222. **Dixon CMS, Ind PW.** Metabisulphite-induced bronchoconstriction: mechanisms. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 238.

223. **Allen DH, Van Nunen S, Loblay R, Clarke L, Swain A.** Adverse reactions to foods. *Med J Aust* 1984; 141 supl 5: 37-42.
224. **Fisher HK.** Síndromes asmáticos inducidos por drogas. In: Weiss EB, Segal MS, Stein M (Eds). *Asma bronquial Mecanismos y Terapeutica. 2ª Edición.* IMESA (Intermédica España, SA), 1986: 513.
225. **Bahna SL.** Food sensivity. Handlind reactions to foods and food additives. *Postgrad Med* 1987; 82: 195-9, 202-4, 209.
226. **Settipane GA.** Síndromes de los restaurantes. *N Engl Reg Allergy Proc* (ed española) 1987; 1 nº3: 36-43.
227. **Sampson HA.** Differential diagnosis in adverse reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 212-9.
228. **Martín M, Pascual C, Díaz JM, Ojeda JA.** Alergia alimentaria. In: SEA e IC (Ed). *Tratado de Alergología e Inmunología clínica Tomo VI Alergología Clínica (IV).* Madrid, Luzán 5 SA de Ediciones, 1986: 57-91.
229. **De Swarte RD.** Alergia a drogas. In: Patterson R (Ed). *Enfermedades Alérgicas. Diagnóstico y Tratamiento. 3ª Edición.* Madrid, Ediciones CEA SA; pag 554.
230. **Freedman BJ.** A dietary free from additives in the management of allergic

disease. *Clin Allergy* 1977; 7: 417-21.

231. **Dalton-Bunnow MF.** Review of sulfite sensitivity. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42: 2220-6.

232. **Wanderer AA, Solomons C.** Detection characteristics of a commercially available sulfite detection test (SULFITEST): problems with decreased sensitivity and false negative reactions. *Ann Allergy* 1987; 58: 41-4.

233. **Levine AS, Labuza JP, Mortey JE.** Food technology. A primer for physicians. *N Engl J Med* 1985; 312: 628-34.

234. **Rung GW, Davis NJ, Capes DF.** Are sulphites safe? (Letter). *Anaesth Intensive Care* 1986; 14: 330.

235. **Alberola M.** El desafío de los vinos ecológicos. Control microbiológico y asepsia para conseguir caldos sin anhídrido sulfuroso. *El País*, 15 Noviembre 1987; pag 17.

236. **Delgado C.** Mantel Nuevo. *El País Semanal*, 29 Noviembre 1987; pp 159-60.

237. **Tollefson L.** Monitoring adverse reactions to food additives in the U.S. food and drug administration. *Regul Toxicol Pharmacol* 1988; 8: 438-46.

238. **Walker R.** Sulphiting agents in foods: some risk/benefit considerations. *Food*

Addit Contam 1985; 2: 5-24.

239. **Wever J.** Sulfit in lebensmitteln--ein gesundhets risiko?. Z Ernahrungswiss 1986; 25: 146-64.

240. **Tichenor WS.** Sulfite sensitivity. "Minor problem" proves major hazard for some. Postgrad Med 1985; 78: 322-5.

241. **Twarog FJ.** Metabisulfite sensitivity in asthma: a review. N Engl Reg Allergy Proc 1983; 4: 100-3.

242. **Gunnison AF, Jacobsen DW.** Sulfite hypersensitivity. A critical review. CRC Crit Rev Toxicol 1987; 17: 185-214.

243. **Montaño ML.** Reacciones adversas inducidas por aditivos de alimentos: sulfitos. Rev Alerg Mex 1989; 36: 107-9.

244. **Shultz CM.** Sulfite sensitivity. Am J Nurs 1986; 86: 914.

245. **Hinojosa M.** Las nuevas enfermedades alérgicas (I). El Médico, 3 Noviembre 1989; pag 78.

246. **Bellanti JA.** Sulfite sensitivity and the practicing allergist. Ann Allergy 1985; 54: 375.

247. **Busse WW, Reed ChE.** Asthma: definition and pathogenesis. In: Middleton E, Reed ChE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW (Eds). Allergy: Principles and Practice (Vol II). 3ª edición. St Louis, The CV Mosby Company, 1988: 969-98.
248. **Rubio M, Gozalo F, Colas C.** Asma bronquial: fisiopatología. In: SEA e IC (Ed). Tratado de Alergología e Inmunología Clínica Tomo III Alergología Clínica (I). Madrid, Luzán 5 SA de Ediciones, 1986: 83-107.
249. **Senent CJ, de Barrio M.** Asma bronquial: clínica, exploración, valoración y complicaciones. In: SEA e IC (Ed). Tratado de Alergología e Inmunología Clínica Tomo III Alergología Clínica (I). Madrid, Luzán 5 SA de Ediciones, 1986: 123-50.
250. **SEPAR.** Normativa para los tests de provocación bronquial inespecífica. Barcelona, Ediciones Doyma SA, 1987.
251. **Gozalo F.** Asma bronquial: definición, causas y mecanismos. Clasificación. In: Senent CJ, Gozalo F (Eds). Pregrado Alergología. Madrid, Luzán 5 SA de Ediciones, 1985: 233-254.
252. **Colas C, Gozalo F, Pelta R.** Aspectos técnicos de la evaluación de la hiperreactividad bronquial inespecífica. In: SEA e IC (Ed). Tratado de Alergología e Inmunología Clínica Tomo III Alergología Clínica (I). Madrid, Luzán 5 SA de Ediciones, 1986: 419-436.

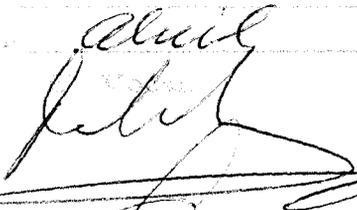
253. **Rosenthal RR.** Metodología aprobada en las pruebas de provocación con metacolina. *N Engl Reg Allergy Proc* (ed española) 1990; 4 n^o2: 12-34.
254. **Spector S.** Pruebas de provocación bronquial. In: Weiss EB, Segal MS, Stein M (Eds). *Asma bronquial Mecanismos y Terapeutica*. 2^a Edición. IMESA (Intermédica España, SA), 1986: 358-84.
255. **American Thoracic Society.** Standarization of spirometry - 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285-98.
256. **Cortada JM.** Exploración funcional respiratoria. In: SEA e IC (Ed). *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica Tomo III Alergología Clínica (I)*. Madrid, Luzán 5 SA de Ediciones, 1986: 43-64.
257. **Bhagat RG.** Pruebas de función pulmonar. In: Bukstein DA, Strunk RC (Eds). *Manual de problemas clínicos en asma y alergia*. Barcelona, Salvat Editores SA, 1986: 41-52.
258. **Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE.** Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235-43.
259. **Prieto L, Pastor A, Palop J, Salvador MD, Castro J.** Hiperexcitabilidad bronquial en la poliposis nasal. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1987; 5: 415-19.

260. **Pratter MR, Woodman TF, Irwin RS, Johnson B.** Stability of stored methacholine chloride solutions: clinically useful information. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 717-19.
261. **Gozalo F.** Asma bronquial: diagnóstico y tratamiento. In: Senent CJ, Gozalo F (Eds). *Pregrado Alergología*. Madrid, Luzán 5 SA de Ediciones, 1985: 255-84.
262. **Hargreave FE.** Inhalation provocation test. In: Lessof MH, Lee TH, Kemeny DM (Eds). *Allergy: an International Textbook*. Chichester, Jhon Wiley & sons Ltd, 1987: 289-303.
263. **Rodriguez J, Fernández L, Olalde S.** Asma intrínseco. In: SEA e IC (Ed). *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica Tomo III Alergología Clínica (I)*. Madrid, Luzán 5 SA de Ediciones, 1986: 245-57.
264. **Martinez MI, Herrero MT.** Asma extrínseco. In: SEA e IC (Ed). *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica Tomo III Alergología Clínica (I)*. Madrid, Luzán 5 SA de Ediciones, 1986: 219-43.
265. **Witek TJ Jr, Schachter EN.** Airway responses to sulfur dioxide and methacholine in asthmatics. *J Occup Med* 1985; 27: 265-8.
266. **Hostman D, Hazacha M, Kehrl H et al.** Distribution of bronchial sensitivity to sulfur dioxide in athmatics (Abst). *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 160.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

... por los obispos ...
...
a Ana María Navarro Pulido
aportación al Estudio del asma
Inducido por Sulfato

APTO CUM CAUDE

10	Alcalde	10	92
			
El Presidente	El Secretario	El Decano	
