



**ASOCIACIÓN MÉDICA ARGENTINA**

**SOCIEDAD ARGENTINA DE ALERGIA E INMUNOPATOLOGÍA**

**CURSO TRIENAL DE ESPECIALISTAS EN ALERGIA E INMUNOPATOLOGÍA**

**Directores: Dra. ASAYAG, Estrella**

**Dr. MANNUCCI, Pablo**

**¿ES LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA (EREA) UNA  
ENFERMEDAD POCO FRECUENTE O SUBDIAGNOSTICADA?**

**TUTOR: Dra. PSATHAKIS, Lilian**

**AUTOR: Dra. ESCORCIA, Arinda**

**FECHA DE ENTREGA: Noviembre de 2020**

**INDICE**

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>DEFINICION.....</b>	<b>5</b>
<b>FISIOPATOLOGIA.....</b>	<b>5</b>
<b>EPIDEMIOLOGIA.....</b>	<b>6</b>
<b>REACCIONES CRUZADAS DE INHIBIDORES DE LA COX1.....</b>	<b>6</b>
<b>HETEROGENEIDAD EN LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA</b>	
<b>EXACERBADA POR LA ASPIRINA.....</b>	<b>7</b>
<b>MANIFESTACIONES CLINICAS.....</b>	<b>7</b>
<b>DIAGNOSTICO.....</b>	<b>8</b>
<b>TRATAMIENTO.....</b>	<b>10</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>14</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>20</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>22</b>

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) es un síndrome caracterizado por asma eosinofílica, rinosinusitis crónica con poliposis nasal recurrente y reacción de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y otros AINE inhibidores de la ciclooxigenasa-1 (COX1). Se describió por primera vez en Francia por Widal en 1922 y en 1967 en Estados Unidos por Samter. Estos pacientes presentan un mecanismo de hipersensibilidad no mediado por IgE, con desregulación continua del metabolismo del ácido araquidónico, que conlleva a una sobreproducción de leucotrienos y a la liberación de mediadores que van a desencadenar el aumento de la permeabilidad vascular, la secreción mucosa y la broncoconstricción. La presentación de la EREA suele establecerse hacia los 30 años de edad, algunos describen el inicio de su enfermedad como una obstrucción nasal con anosmia, ocasionalmente sinusitis y poliposis nasal, en la mayoría de los pacientes, el asma se suma posteriormente. Pero para establecer el diagnóstico de EREA se necesita la presencia de la rinosinusitis con la poliposis nasal y el asma, asociado a una reacción posterior a la ingesta de asa y/o AINES que inhiban la COX-1, lo cual puede ocurrir en cualquier etapa de la evolución de la enfermedad y que continua a pesar de que el paciente no siga ingiriendo la medicación. La prevalencia de la EREA está presente en 7% de los asmáticos y 15% de los asmáticos graves. Para realizar el diagnóstico se requiere hacer un análisis exhaustivo del historial clínico del paciente y la confirmación con la realización del desafío oral a la aspirina. Durante el tiempo de la rotación recibimos en la consulta del servicio de alergia pacientes con las características clínicas de EREA, al realizar el interrogatorio observé como la enfermedad inicia y tiene una presentación heterogénea, por lo que estos pacientes llegan al alergista después de haber consultado previamente otras especialidades y encontramos pacientes con cuadros clínicos

crónicos, avanzados, con pobre respuesta a múltiples tratamientos médicos y con cirugías recurrentes, esto me generó un interrogante: Es la EREA una enfermedad de presentación poco frecuente o subdiagnosticada?, por eso realicé la revisión de varios artículos que me ayudarán a dar respuesta a este interrogante.

## **DEFINICION**

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) es un síndrome caracterizado por asma eosinofílica, rinosinusitis crónica con poliposis nasal recurrente y reacción de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y otros AINE inhibidores de la ciclooxigenasa-1 (COX1)<sup>1</sup>.

## **FISIOPATOLOGIA**

Estos pacientes presentan un mecanismo de hipersensibilidad no mediado por IgE con desregulación del metabolismo del ácido araquidónico. En el metabolismo del ácido araquidónico en condiciones normales, la Fosfolipasa A2 actúa sobre los fosfolípidos de la membrana celular generando la producción de ácido araquidónico, sobre el ácido araquidónico actúan 2 enzimas: la ciclooxigenasa y la 5-lipoxigenasa. Por la vía de la ciclooxigenasa se produce síntesis de Prostaglandinas y por la vía la de la 5-lipooxigenasa se produce la síntesis de Leucotrienos. En el paciente con EREA con la administración del ácido acetilsalicílico y los AINE inhibidores de la COX1, se produce una disminución de la prostaglandina E2 (PEG2) con disminución del receptor de la prostaglandina E2 (EP2R), es a través de éste receptor que la prostaglandina E2 inhibe la síntesis de la 5-lipooxigenasa (5LOX), en estas condiciones como no puede inhibir a la 5LOX se produce aumento de la estimulación de la Glutathion S transferasa (LTC4 sintetasa) lo que conlleva al aumento en la producción de los Cisteinil-leucotrienos (LTC4, LTD4, LTE4). En la mucosa del paciente con EREA hay aumento en el número y activación de Eosinófilos y Mastocitos con liberación de mediadores como Prostaglandina D2, histamina y triptasa ocasionando aumento en la secreción mucosa, la permeabilidad vascular y constricción del músculo liso bronquial. Otra célula importante implicada en la EREA es la célula innata linfoidea tipo 2(ILC2) la cual es activada por los Leucotrienos y por las alarminas

(Linfopoyetina estromal tímica o TSLP, IL33, IL25), al activarse produce citocinas del perfil T2 (IL4, IL5, IL13) pero aunque hay producción de IL4, por la presencia en mucosa de Interferón gamma éste inhibe el cambio de isotipo a IgE, lo que explica la reacción de hipersensibilidad no mediada por IgE. La linfopoyetina estromal tímica (TSLP) también aumenta la síntesis de Prostaglandina D2 en Mastocitos y la IL33 activa mastocitos y atrae eosinófilos. La IL4 disminuye la síntesis de Prostaglandina E2 cuyas funciones como inhibir a eosinófilos, mastocitos, ILC2, 5-lipooxigenasa no las puede llevar a cabo en los pacientes con EREA<sup>1</sup>.

## **EPIDEMIOLOGIA**

La prevalencia de EREA en la población general es de aproximadamente el 0,3-2,5%. Esta prevalencia aumenta en un 7% en los pacientes asmáticos adultos y en un 15% en los que padecen asma grave, 10% en poliposis nasal, 9% en rinosinusitis crónica. Dos tercios de los pacientes tienen atopia. Varios estudios han evidenciado predominio femenino con una relación de 3:2. Por lo general se manifiesta en la tercera década de la vida, con pocos casos descritos en la infancia y no se ha demostrado herencia familiar. La verdadera prevalencia de EREA sigue siendo difícil de alcanzar, ya que la enfermedad parece estar muy mal entendida y probablemente subdiagnosticada dentro de la comunidad médica en general, suele haber una brecha de 10 años entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico<sup>2</sup>.

## **REACCIONES CRUZADAS DE INHIBIDORES DE LA COX1**

Inhibidores eficaces de la COX1: De este grupo los que ocasionan reacciones respiratorias son el ácido acetil salicílico, el ibuprofeno, el naproxeno y el ketorolaco.

Inhibidores débiles de la COX1: Pacientes con EREA, pueden tener reacciones con la ingesta de 1000mg de paracetamol.

Inhibidores parcialmente selectivos de la ciclooxigenasa 2: El meloxicam y la nimesulida, en dosis de 15mg de meloxicam se observaron reacciones respiratorias leves.

Inhibidores selectivos de la COX2: Son muy grandes y no encajan en el canal de la COX1 que es más pequeño por lo cual no la pueden inhibir y por ello no se producen reacciones respiratorias.

El Celecoxib que se receta en Estados Unidos y el Etoricoxib que se receta en nuestro medio, no están contraindicados en pacientes con EREA, la evidencia indica que estos pacientes no presentan síntomas cuando se les administra un COX2, los toleran bien<sup>3</sup>.

## **HETEROGENEIDAD EN LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR LA ASPIRINA**

Aunque la EREA tiene varias características típicas, existe heterogeneidad dentro de la misma. Bochenek y colaboradores utilizaron un método de análisis de clase latente para segregar ciertas características de la EREA. Sus resultados identificaron 4 subtipos:

Clase 1: contenía asmáticos moderados, sinusitis grave y eosinofilia en sangre.

Clase 2: rinosinusitis leve, asma leve y uso bajo de atención de la salud.

Clase 3: incluía asmáticos graves, propensos a exacerbaciones graves y obstrucción de las vías respiratorias.

Clase 4: comprendía asmáticos mal controlados, pero en contraste con la clase 3, eran de manera exclusiva mujeres, tenían una función pulmonar relativamente normal y eran mucho más propensos a ser obesos<sup>3</sup>.

## **MANIFESTACIONES CLINICAS**

El cuadro clínico inicialmente no manifiesta la tétada en todo su esplendor, por lo general inicia con obstrucción nasal, rinorrea, estornudos, anosmia, estos síntomas son persistentes, seguido de la sinusitis y poliposis nasal. Algunos pacientes pueden experimentar en

menor frecuencia, síntomas gastrointestinales como dolor abdominal y náuseas y síntomas cutáneos como urticaria. El asma suele iniciar aproximadamente 2 años después de los síntomas de las vías respiratorias superiores y por lo general suele ser asma grave, todos estos síntomas asociados a una reacción posterior a la ingesta de ácido acetilsalicílico y/o AINES que inhiban la COX-1, lo cual puede ocurrir en cualquier etapa de la evolución de la enfermedad y que continúa a pesar de que el paciente no los siga ingiriendo. La rinosinusitis crónica y el asma son refractarios al manejo convencional y con tendencia a empeorar con el tiempo, aproximadamente la mitad de los asmáticos con EREA tienen tratamiento crónico de corticoides orales. Por lo general estos pacientes cuando llegan a la consulta del Alergista tienen dos o más cirugías previas por pólipos nasales los cuales son grandes y recurrentes, la mayoría de las recurrencias postquirúrgicas de los pólipos se presentan antes de los 2 años<sup>4</sup>.

## **DIAGNOSTICO**

El gold standard para el diagnóstico de EREA es una provocación con ácido acetilsalicílico. Hay cuatro tipos de provocación según la vía de administración: oral, inhalación bronquial, inhalación nasal y administración intravenosa. Cualquiera de estas pruebas debe realizarse en base a tres indicaciones generales: sospecha de EREA basada en un historial de síntomas respiratorios típicos después de la ingestión de inhibidores de la COX-1, sospecha de EREA basada en la presentación clínica (p. Ej., Asma, rinosinusitis crónica y/o pólipos nasales) a pesar de la falta de antecedentes claros de intolerancia a los AINE, y como parte del proceso de desensibilización a la aspirina. Las pruebas se pueden realizar en un entorno ambulatorio u hospitalario; el paciente debe estar en una situación clínica estable y con un FEV1 mayor o igual al 70% del valor previsto. El equipo de reanimación de emergencia debe estar disponible para el riesgo de reacciones graves, y los desafíos deben realizarse bajo la supervisión directa de un



médico y personal capacitado. Algunos fármacos para el control del asma, como los antihistamínicos y los agonistas  $\beta$  o anticolinérgicos inhalados de acción corta, se suspenden 24 horas antes de la provocación; sin embargo, para prevenir la hiperreactividad de las vías respiratorias, se debe indicar a los pacientes que continúen sus prescripciones con corticosteroides orales ( $\leq 10$  mg por día de prednisolona), corticosteroides tópicos, fármacos modificadores de leucotrienos y broncodilatadores de acción prolongada. La provocación oral es la que se realiza con más frecuencia, ya que simula la exposición natural y sólo se requiere un espirómetro. Esta prueba no debe realizarse en pacientes con antecedentes de reacciones graves a los AINE; ni en pacientes con enfermedades graves y no controladas como enfermedades cardíacas, digestivas, hepáticas y/o renales. La prueba de provocación con aspirina también debe evitarse en aquellas que hayan sufrido una infección del tracto respiratorio en las cuatro semanas anteriores a la provocación, durante el embarazo y en las que estén en tratamiento con bloqueadores de los receptores  $\beta$ . La prueba se considera positiva si el FEV1 disminuye un 20% o más del valor inicial. Tras la provocación con aspirina, también se puede considerar como un resultado positivo el desarrollo de síntomas inequívocos como congestión nasal, rinorrea, inyección ocular y/o tumefacción periorbitaria, incluso si el paciente no presenta broncoespasmo o el descenso del FEV1 mencionado anteriormente. Si el FEV1 no disminuye  $\geq 20\%$  y/o los síntomas no aparecen 3 horas después de la dosis de 325 mg, la provocación se considera negativa. Las limitaciones de esta vía son el riesgo de reacciones graves, la pérdida de tiempo (dos o tres días) y la necesidad de personal altamente capacitado.

Otros métodos de diagnósticos incluyen la tomografía, radiografías, rinoscopia o endoscopia nasal, para identificar la rinosinusitis crónica y los pólipos nasales. Dado que la EREA no es una reacción mediada por IgE, el prick test con AINE no tiene utilidad<sup>5</sup>.

Protocolo:

Hora	Día 1	Día 2
0 h	20 a 40 mg	† 100 a 160 mg
3 h	40 a 60 mg	160 a 325 mg
6 h	60-100 mg	325 mg *

-Mida el FEV1 cada hora y espere 3 h entre dosis

## TRATAMIENTO

El manejo de la EREA es multidisciplinario y depende del estado y la gravedad del paciente; incluye educar al paciente, evitar los AINE, tratamiento médico o quirúrgico para el control de los pólipos nasales, tratamiento farmacológico para el control del asma y desensibilización con aspirina en individuos seleccionados. Además, al paciente se le debe ofrecer alternativas analgésicas seguras a través de pruebas de provocación, como acetaminofén (< 1000 mg), inhibidores parciales de COX (meloxicam, nimesulida) o inhibidores selectivos de la COX-2.

Antes de la polipectomía es necesario que el paciente haya recibido tratamiento farmacológico, que comprende lavados nasales, esteroides tópicos y en ocasiones ciclos cortos de esteroides orales. Los modificadores de los leucotrienos, por interactuar en la vía del ácido araquidónico, tienen impacto en el tratamiento del asma como también en la rinosinusitis crónica con pólipos nasales. Tanto los antagonistas del cysLT1R (montelukast, zafirlukast y pranlukast) como los inhibidores de la 5LOX (zileutón) mejoran la función pulmonar, disminuyen la necesidad de medicamentos de rescate, mejoran la puntuación de síntomas y de la calidad de vida. A pesar de los tratamientos mencionados, numerosos pacientes no logran el control de sus síntomas, presentan progresión de la enfermedad y requieren múltiples intervenciones

quirúrgicas. La desensibilización con aspirina ha mostrado ser efectiva para el control a largo plazo de los pólipos nasales, hay evidencia suficiente que demuestra mejoría en la calidad de vida, el olfato y la puntuación de síntomas nasales y bronquiales, además reduce la necesidad de uso de esteroides sistémicos, así como los episodios de sinusitis infecciosa. Su objetivo es inducir un estado temporal de tolerancia al medicamento, sin embargo, la aspirina debe ser administrada diariamente para conservar ese estado. La suspensión del medicamento mayor a 72 horas requiere una nueva desensibilización. Las indicaciones para su realización son las siguientes:

- Pacientes con RSC con pólipos nasales resistentes al tratamiento farmacológico que requieran más de una intervención quirúrgica. La evidencia es menor para el control de los síntomas bronquiales.
- Pacientes con necesidad de aspirina para el manejo de la enfermedad cardiovascular.
- Pacientes que requieran AINE en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como las reumatológicas.

Idealmente, la desensibilización debe llevarse a cabo entre dos y cuatro semanas después de la polipsectomía. Es un procedimiento con riesgo potencial de producir broncoespasmo, laringoespasmo, síntomas cutáneos y gastrointestinales, por lo que debe ser ejecutado por un médico especialista en el área y en un lugar adecuadamente equipado. Existen varios protocolos que se diferencian por los tiempos de intervalo entre dosis, generalmente se inicia con 20 a 40 mg de aspirina, la cual se va incrementando cada 90 minutos, durante un periodo de nueve horas hasta llegar a 325 mg sin que se presenten reacciones. La dosis óptima de mantenimiento no se ha establecido, pero debe ser individualizada en cada paciente. Se recomienda que se alcance una dosis inicial de 1300 mg de aspirina (650 mg dos veces al día) durante un mes, al término del

cual si hay mejoría de los síntomas se puede comenzar un descenso. Existen diferentes esquemas de reducción progresiva: se puede disminuir a una tableta de 325 mg mensualmente, pudiendo ser 650 mg en la mañana y 350 mg en la noche o 350 mg dos veces al día. Los pacientes que no toleren el descenso presentarán empeoramiento de los síntomas en las dos semanas siguientes. Dosis de 81 mg pueden ser suficientes para mantener el estado de tolerancia en los pacientes que requieran cardioprotección, sin embargo, es una dosis subóptima para el control de la inflamación en la vía respiratoria. Los efectos secundarios de la aspirina, como la epigastralgia, el sangrado gastrointestinal, el sangrado de otro origen (epistaxis) y la urticaria constituyen las principales causas de suspensión de la dosis de mantenimiento<sup>6</sup>.

Anticuerpos monoclonales: Como en otras enfermedades, los anticuerpos monoclonales representan una terapia potencial y prometedora en la EREA. El Omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que bloquea la unión de IgE a su receptor de alta afinidad (FC $\epsilon$ RI). El mecanismo por el cual omalizumab es eficaz en la EREA no está claro, ya que la enfermedad no está mediada por IgE, pero se ha demostrado que reduce los biomarcadores de la actividad de la enfermedad. Algunos autores informan de la eficacia del omalizumab para mejorar la calidad de vida, los síntomas y la función pulmonar en pacientes con EREA. Otros anticuerpos monoclonales, ahora en desarrollo para otras enfermedades, podrían ser especialmente eficaces en la EREA como el mepolizumab, reslizumab, benralizumab y dupilumab. El Mepolizumab, reslizumab y benralizumab son anticuerpos monoclonales anti-IL-5 aprobados para el asma eosinofílica grave. Los estudios han demostrado que pueden reducir el tamaño de los pólipos nasales. El Dupilumab es un antagonista del receptor de IL-4 $\alpha$  que bloquea la señalización de IL-4 e IL-13. En ensayos clínicos, ha demostrado beneficios en pacientes con asma eosinofílica de moderada a grave, disminuyendo el número de

exacerbaciones, mejorando su función pulmonar, así como los síntomas nasales, y reduciendo los niveles de marcadores inflamatorios asociados a Th2. Sin embargo, hasta ahora, no se ha estudiado específicamente para la EREA<sup>5</sup>.

**Cirugía:** Se debe considerar la cirugía de los senos nasales cuando falla el tratamiento médico. Los objetivos de la cirugía son la mejora de los síntomas obstructivos nasales con rinorrea y secreción posnasal reducidas; el logro de una mejora estable y sostenida del olfato; y finalmente, un mejor control del asma bronquial. Los procedimientos quirúrgicos más utilizados son la polipectomía, la cirugía endoscópica de los senos nasales y la etmoidectomía. En la actualidad, la cirugía endoscópica de los senos paranasales es el método preferido, debido a su probada seguridad y menor morbilidad. Los objetivos quirúrgicos de la nasalización son la erradicación de la mucosa etmoidal y la creación de una cavidad lo más amplia posible para facilitar la limpieza posterior y la diseminación adecuada de los esteroides nasales tópicos. En pacientes con EREA, la rinosinusitis crónica y a poliposis nasal muestra una tendencia a recurrir después de la cirugía, hasta 10 veces más alta que la informada en pacientes con otras formas de rinosinusitis crónica y poliposis nasal.

Es importante señalar que la cirugía no afecta el componente inflamatorio subyacente de la enfermedad y, por lo tanto, el tratamiento médico sigue siendo necesario después de la cirugía. Ésta es la razón por la que la desensibilización a la aspirina se utiliza con frecuencia como tratamiento de seguimiento después de la cirugía, ya que disminuye la probabilidad de que los pacientes con EREA requieran una intervención quirúrgica adicional en los 2 años siguientes<sup>5</sup>.

## DISCUSION

Como lo manifesté en la introducción, durante el tiempo de la rotación recibimos en la consulta del servicio de alergia pacientes con las características clínicas de EREA, al realizar el interrogatorio pude confirmar lo que describen los libros y diferentes artículos acerca de la presentación heterogénea de la enfermedad, por lo que éstos pacientes llegan al alergista después de haber consultado previamente otras especialidades y por eso cuando tenemos la oportunidad de valorar estos pacientes, observamos que presentan cuadros clínicos crónicos, avanzados, con pobre respuesta a múltiples tratamientos médicos y con cirugías previas recurrentes, esto me generó un interrogante: Es la EREA una enfermedad de presentación poco frecuente o es una enfermedad subdiagnosticada? Para ello revisé varios artículos enumerados en la bibliografía pero encontré una dificultad con respecto al problema que yo quería abordar, porque en su mayoría los artículos publicados describen la fisiopatología, las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de la EREA, realmente sólo pude encontrar 3 artículos en los que los autores manifiestan su preocupación, en que es una enfermedad poco comprendida en cuanto a su fisiopatología, que no está incluida en muchos programas educativos tanto de pregrado como de postgrado lo que conlleva a un desconocimiento en la comunidad médica generando subdiagnóstico de la enfermedad, y en el caso de médicos que si conocen la enfermedad, se suma otro factor muy importante la apatía del médico por realizar el desafío oral a la aspirina que es el método diagnóstico eficaz para confirmar el diagnóstico. Los artículos son los siguientes:

Conocimiento y actitudes en médicos ecuatorianos sobre enfermedades respiratorias exacerbadas por aspirina:

En este artículo manifestaron que la EREA es un fenotipo de asma que conlleva un alto costo e importante carga para los sistemas de salud. Por lo que realizaron un estudio para determinar los conocimientos y actitudes hacia la EREA en médicos ecuatorianos. Realizaron un estudio observacional descriptivo. Elaboraron un cuestionario acerca de los conocimientos sobre la enfermedad y la actitud hacia ella (confianza en el tratamiento e importancia de la EREA). Las respuestas sobre conocimiento las clasificaron en correctas e incorrectas; la actitud se calificó como alta o baja. Compararon las respuestas de los médicos con o sin especialidad. Realizaron una encuesta para medir el conocimiento, así como las actitudes acerca de la EREA. Para evaluar el conocimiento se incluyeron 11 preguntas que abordan la epidemiología, patología, síntomas, diagnóstico y tratamiento de la EREA. Los ítems fueron escritos como declaraciones, con respuestas de opción múltiple: sí, no o no sé. Para evaluar la actitud se incluyó una declaración acerca de la importancia de la EREA como condición clínica y una sobre la importancia de la identificación de los pacientes con EREA (para calificar este aspecto se empleó una escala de cinco puntos desde nada importante a muy importante), así como 3 declaraciones acerca de la confianza: en la identificación de pacientes con riesgo de EREA, en el manejo de los pacientes con EREA y en el manejo del tratamiento de desensibilización con aspirina (para la evaluación se utilizó una escala de 5 puntos desde totalmente en desacuerdo a totalmente de acuerdo). También recopilaron información demográfica como sexo, edad, año de graduación de la escuela de medicina y especialidad médica. Obtuvieron los siguientes resultados: Fueron entregadas encuestas a 122 médicos. La mitad de los participantes era especialista (48.3 %). En este estudio piloto no analizaron por especialidad, los encuestados pertenecían a medicina general, medicina interna, pediatría, alergología, dermatología y neumología. Discusión: Los resultados del estudio muestran que las preguntas sobre conocimiento acerca de la EREA fueron respondidos

correctamente por menos de 50 % de los encuestados, lo cual podría indicar desconocimiento de la enfermedad. El desarrollo de poliposis nasal resistente al tratamiento médico de inicio en la edad adulta y que requiere frecuentes cirugías en un sujeto con antecedentes de reacciones inducidas por AINE debe hacer sospechar de EREA. Si menos de 30 % de los médicos conoce los síntomas iniciales de la enfermedad y que la poliposis nasal recidivante debe alertar sobre la existencia de EREA, es poco probable que se sospeche de la misma. Lo anterior conlleva retraso en el diagnóstico y la aparición de complicaciones. Aunque la prevalencia de EREA en los pacientes asmáticos es relativamente baja, genera grandes gastos en los sistemas de salud.

Conclusiones: El cuestionario demostró que los especialistas identificaron correctamente aspectos sobre prevalencia, primeros síntomas de la enfermedad y sobreproducción de leucotrienos, pero su conocimiento no fue suficiente. Los resultados obtenidos sugieren que deben implementarse programas de educación médica para mejorar el conocimiento acerca de la EREA, lo que conduciría a mejores resultados para los pacientes y menor carga para los sistemas de salud<sup>7</sup>.

#### Características clínicas de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina:

Según el Centro para el Control de Enfermedades (CDC), 1 de cada 12 estadounidenses padece de asma. Si 7% de los 18.7 millones de asmáticos adultos en el país tiene EREA, entonces existen 1.3 millones de pacientes con EREA en los Estados Unidos. Sin embargo, esta enfermedad aún se pasa por alto por internistas de atención primaria y médicos familiares, médicos generales, otorrinolaringólogos y alergólogos. En primer lugar, está claro que algunos pacientes pueden tomar dosis diarias bajas de AINE y presentar EREA. Si la historia clínica sugiere EREA, no se debe disuadir por una historia de uso diario de AINE. Esta historia casi siempre implica la ingestión diaria de 81 mg de aspirina, para la prevención de la trombosis



vascular. Muchos de estos pacientes tuvieron una reacción respiratoria tan pequeña el primer día que tomaron 81 mg de aspirina que nunca reportaron esto como un evento inusual. Los médicos pueden no haber hecho preguntas críticas sobre el primer día de ingestión de 81 mg de aspirina. Una vez que tomaban aspirina de forma diaria, los pacientes se desensibilizaban de manera efectiva a la aspirina y ya no experimentaban reacciones cada mañana cuando tomaban sus 81 mg diarios de aspirina. Se debe considerar la posibilidad de retirar la aspirina y realizar una prueba oral de aspirina. Aunque 81 mg de aspirina al día pueden mantener un estado desensibilizado, una dosis tan baja rara vez interrumpe la inflamación nasosinusal. En segundo lugar, durante los retos con aspirina oral en los pacientes con EREA de novo, puede producirse una desensibilización silenciosa. En esta situación, se administra un tratamiento previo con un modificador de leucotrienos, para proteger al paciente de una exacerbación grave del asma, culmina en un reto oral a la aspirina sin presentar sintomatología. Al momento de retirar el modificador de leucotrienos y repetir los retos orales con aspirina, se realizará el diagnóstico de pacientes con EREA verdadera. En tercer lugar, las historias de pacientes de tolerancia o reactividad a los AINE no son específicas ni lo suficientemente sensibles como para excluir el EREA. Entre 10% y 15% de los pacientes, que en última instancia demostraron tener EREA después de una prueba diagnóstica de aspirina, no tenían antecedentes de reactividad a la aspirina ni a los AINE. Al contrario, algunos individuos (10% -15%) con sinusitis y asma, que reportaron una asociación entre la ingestión de aspirina u otros AINE y un ataque de asma, procedieron a retos negativos a la aspirina. En cuarto lugar, la apatía por parte de un médico investigador puede obstaculizar cualquier otra consideración diagnóstica. Un reto con aspirina puede considerarse demasiado complicado y la referencia a un especialista que pueda realizar retos con aspirina es muy limitada. El tratamiento diario con aspirina, ante un conocimiento limitado, puede verse con

escepticismo seguido de una actitud de “por qué eso importa” por parte de algunos médicos. Por lo tanto, se niega la oportunidad de mejorar las vidas de 1.3 millones de estadounidenses que presentan EREA por falta de atención<sup>3</sup>.

#### Actualizaciones clínicas en la enfermedad respiratoria agravada por la aspirina:

En este artículo la autora manifiesta que los médicos que evalúan y tratan a pacientes con EREA se encuentran frustrados por la falta de conciencia de esta enfermedad dentro del campo médico y por la falta de integración de EREA en el plan de estudios de enseñanza para residentes y becarios. Estas frustraciones están plenamente validadas por la evidencia, que demuestra un promedio de una brecha de casi 10 años entre el inicio de los síntomas de la enfermedad y el diagnóstico adecuado de EREA. Además, encontraron que, incluso de los pacientes más clásicos que describen los tres síntomas de la tríada EREA (asma de inicio en la edad adulta, pólipos nasales recurrentes y reacciones respiratorias a la aspirina y a los antiinflamatorios no esteroideos), el 10% de ellos no reciben el diagnóstico adecuado de EREA. La EREA ha ganado tracción y atraído una atención muy merecida en los medios de comunicación y la comunidad médica, y el 26 de septiembre de 2018 marcó el primer Día de Concientización sobre la ERA. Manifiestan que continúan acosados tanto por una comprensión deficiente de los mecanismos causales subyacentes de la EREA como por la ausencia de cualquier medida de resultado o medida de respuesta clínica informada por el paciente específica de la EREA. Investigaciones más explícitas sobre el desencadenante de la enfermedad y la (s) causa (s) de la inflamación en curso seguramente producirán información valiosa que podría traducirse en terapias más avanzadas. Además, el desarrollo de una medida de respuesta clínica o resultado específica de la EREA sería una herramienta poderosa que podría aplicarse en futuros estudios longitudinales de gravedad de la enfermedad y en ensayos de respuesta terapéutica. Dicha herramienta clínica

debería abarcar evaluaciones de los síntomas respiratorios superiores e inferiores, junto con las comorbilidades, incluidos los síntomas cutáneos y / o gastrointestinales que a menudo se ven como parte del espectro de la enfermedad de EREA<sup>8</sup>.

## CONCLUSIONES

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) es un síndrome crónico caracterizado por asma eosinofílica, rinosinusitis crónica con poliposis nasal recurrente y reacción de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y otros AINE inhibidores de la ciclooxigenasa-1 (COX1). Estos síntomas son refractarios y van empeorando con el paso del tiempo, lo que afecta la calidad de vida del paciente y a la vez impacta en un alto costo en los servicios de salud, porque los pacientes con EREA presentan poliposis recurrente que requieren 2 o más cirugías previas al diagnóstico de la enfermedad y asma grave que conlleva a la consulta frecuente de los servicios de urgencia, hospitalizaciones, costos en la medicación y, en ocasiones, hasta la muerte.

Su fisiopatología explicada como un mecanismo de hipersensibilidad no mediado por IgE, con desregulación continua del metabolismo del ácido araquidónico; no es del todo comprendida por el personal médico y se ha evidenciado que en algunas escuelas hay poca capacitación acerca del tema, además que su presentación clínica es heterogénea y no inicia con la clásica tetrada, lo que genera en la mayoría de los casos confusión, por lo que el médico no piensa en esta enfermedad como la primera opción diagnóstica, lo que conlleva a un retraso en el diagnóstico de hasta 10 años desde el inicio de los síntomas. El gold standard diagnóstico es el desafío oral a la aspirina que en ocasiones no se realiza por dos razones: por apatía del médico o por temor del paciente a presentar reacciones severas durante el desafío oral.

Los artículos consultados explican avances en cuanto al conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, su diagnóstico y alternativas de tratamiento médico; como lo son los biológicos, que mejoran la calidad de vida al disminuir la recurrencia de la poliposis, y con ello de las cirugías; la severidad del asma y ahorro en el uso de corticoides.

Por todas estas razones puedo concluir que la EREA es una enfermedad subdiagnosticada, y que debemos pensar en ella como una de las primeras opciones diagnósticas cuando nos enfrentamos a un paciente con asma severa asociada a poliposis recurrente. Queda un compromiso en mi como alergista, de unirme a las voces de los pacientes que la padecen y a los autores que están colocando la lupa en esta enfermedad, instando a los médicos tanto de atención primaria como a los especialistas consultados por pacientes con sintomatología compatible con EREA, a responder a la necesidad de una constante capacitación y actualización, con el objetivo de poner la mira en esta enfermedad como una de las primeras opciones diagnósticas, logrando de esta manera una intervención temprana, que optimice la eficiencia del servicio de salud, e impacte sustancialmente en la calidad de vida del paciente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Laidlaw T, Boyce J. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease, New Prime Suspects. *N Engl J Med* 2016. 374;6
2. Wangberg H, White A. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *Current opinion in immunology* 2020, 66:9-13. [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
3. Noticias SLaa: Características clínicas de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina EREA <http://slaai.blogspot.com/2017/05/caracteristicas-clinicas-de-la.html>.
4. White A, Stevenson D. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med* 2018;379:1060-70.
5. Rodríguez-Jiménez J C, Moreno-Paza F J, Terán L M, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *Respiratory Medicine* 135 (2018) 62–75. [www.elsevier.com/locate/rme](http://www.elsevier.com/locate/rme).
6. Hernández-Moreno KE, Cardona R. Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Situación actual y casos clínicos. *Rev Alerg Mex.* 2018;65(1):78-91. <http://www.revistaalergia.mx>
7. Calderón J C, Dávila F, Mantilla R, Chérrez A, Calero E, Cabrera D, Chérrez-Ojeda I. Conocimiento y actitudes en médicos ecuatorianos sobre enfermedades respiratorias exacerbadas por aspirina. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(1):13-23. <http://www.revistaalergia.mx>
8. Laidlaw T M. Clinical updates in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy Asthma Proc* 40:4–6, 2019. 2019.
9. Li K L, Lee A Y, Abuzeid W M. Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Med. Sci.* 2019.7.45.

10. White A, Stevenson D. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med* 2018;379:1060-70.
11. Steinke J W, Borish L. Factors driving the aspirin exacerbated respiratory disease phenotype. *Rhinol Allergy* 29, 35–40, 2015.
12. Peláez Hernández A., Dávila González I.J. *Tratado de Alergología 2007*. Tomo I pág. 674-677
13. GEMA 5.0 Guía Española para el manejo del asma. [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com). Capítulo 8 pág. 181-185