



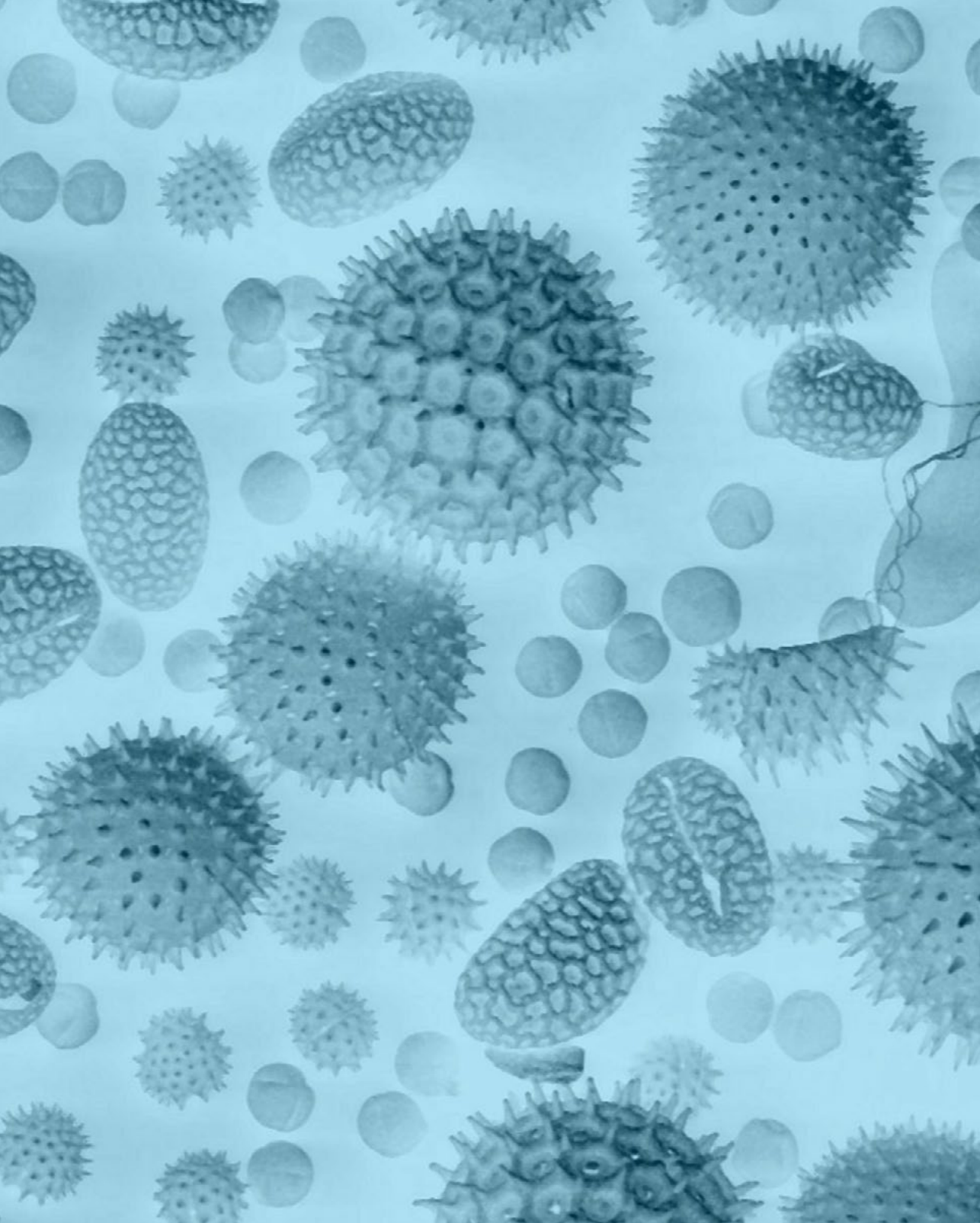
Capítulo 7

Enfermedad Respiratoria exacerbada por aspirina

Joaquín Quiralte Enríquez

María del Robledo Ávila Castellano

Sección de Alergia. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío



1. ¿Qué es la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA)?¹⁻³

La EREA se caracteriza por la existencia de una tríada síndrómica específica como: la rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal y el asma bronquial; que se exacerban clínicamente (habitualmente como una reacción nasocular y/o una crisis asmática) tras la exposición diagnóstica o terapéutica con un AINE.

2. ¿Cómo comienza una EREA?

El primer síntoma de la EREA suele ser la congestión nasal, confundido en pacientes riniticos con alguna reagudización o con una infección de vías altas. Muchos pacientes recuerdan este episodio como un “resfriado que nunca se curó del todo”. Después de este episodio, se desarrolla la siguiente secuencia clínica: primero, una rinitis crónica, seguido de una sinusitis eosinofílica hiperplásica crónica, hiposmia, poliposis nasosinusal y, finalmente, asma. La hiposmia y la anosmia ocurren en la mayoría de los pacientes con EREA. La ausencia de alteraciones en el olfato llega a descartar el diagnóstico en más del 85% de los casos.

Los síntomas suelen iniciarse entre la adolescencia y los 40 años. Parece que las mujeres adquieren la enfermedad con más facilidad que los varones y la progresión de la enfermedad es más rápida y severa en ellas. La atopia, es un factor de riesgo para el desarrollo de la EREA y especialmente en la poliposis nasal. La coexistencia de sensibilizaciones alérgicas empeora la calidad de vida y el manejo de estos pacientes.

La poliposis en los pacientes con EREA es grave y difusa, más agresiva que la poliposis común, invadiendo y deformando las cavidades nasales y sinusales. La sinusitis bacteriana es una complicación habitual en estos pacientes.

La EREA puede limitarse a este estadio clínico en un grupo minoritario de pacientes a lo largo de toda su vida. Sin embargo, el asma suele desarrollarse en la edad adulta, entre la 3ª y 5ª décadas. El asma asociado a la EREA suele ser moderado/grave persistente y de difícil control precisando el uso de glucocorticoide inha-

lados en dosis elevadas asociado a una gran labilidad clínica y con tendencia a sufrir frecuentes exacerbaciones. Sin embargo, este patrón general no puede ser aplicado a todos los pacientes con EREA.

3. El asma asociado a la EREA puede ser diferente entre los pacientes

Recientemente un estudio ha demostrado la heterogeneidad clínica de la EREA que agrupa en, al menos, 4 clases diferenciadas⁴: a) asma bronquial de intensidad moderado asociado con síntomas rinosinuales muy marcados y eosinofilia (en un 20 % de casos); b) asma bronquial leve y relativamente bien controlado, con uso bajo de recursos sanitarios (en un 35 % de los casos); c) asma bronquial grave, mal controlado, con exacerbaciones moderadas/graves (en un 40 %); y, d) un asma pobremente controlado con frecuentes exacerbaciones clínicas y que aparece en mujeres obesas (en un 5 %).

4. ¿Qué síntomas presenta el paciente con EREA cuando toma un AINE?

Las reacciones respiratorias por AINE pueden aparecer en cualquier momento del curso de la enfermedad, o ser el inicio de ella. La evitación del AINE no asegura que la inflamación de las mucosas respiratorias desaparezca. Habitualmente, el asma y la poliposis siguen su curso, progresando y persistiendo para toda la vida.

El cuadro clínico de la reacción a AINE de tipo respiratorio se caracteriza por la aparición de rubefacción facial localizada o generalizada, acompañada de congestión ocular o nasal, e hidrorrea, que a su vez se asocia al desarrollo de una crisis asmática, entre 30 minutos y 4 horas después de la administración del fármaco.

Se han clasificado estas reacciones en varios grupos, dependiendo de la existencia de los síntomas clínicos y de los valores espirométricos obtenidos durante el test de exposición controlada (TEC) con el AINE (Tabla 1).

Excepcionalmente, la administración terapéutica o diagnóstica de AINE de elevada potencia puede determinar la existencia de una reacción sistémica

Tipo de reacción clínica	Características clínicas y biológicas
Clásica	Descenso del FEV1 >15 % del valor basal previo, asociadas con reacción nasoocular
Asmática	Descenso del FEV1 >20 % del valor basal previo
Nasoocular	Reacción nasoocular exclusivamente
Laringospasmo	Disfonía y estridor laríngeo (+ alteración del asa inspiratoria de la espirometría basal)
Sistémica	Laringospasmo y/o hipotensión sistólica con/ sin síntomas gastrointestinales y/o cutáneos
Negativa	Ausencia de reacción clínica y espirométrica

Tabla 1. Clasificación de las reacciones de tipo respiratorio durante la provocación

caracterizada por una exacerbación asmática asociada a la existencia de laringospasmo y/o hipotensión sistólica con o sin síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos) o cutáneos (urticaria/angioedema).

Característicamente, el paciente con EREA presenta reactividad múltiple entre los diferentes grupos de AINE, especialmente aquellos que son potentes inhibidores de la isoforma 1 de la ciclooxigenasa -COX-1 (Tabla 2).¹⁻³

5. ¿Cómo se diagnostica una EREA?

Para realizar un diagnóstico correcto de EREA es necesario realizar un TEC con un AINE y documentar la existencia de una reacción de tipo respiratorio.^{1,2,5,6} Y porqué? Hasta un el 16% de los pacientes que por historia clínica estaban

Potentes inhibidores de COX-1 y COX-2	Aspirina, diclofenac, ibuprofeno, metamizol
Débiles inhibidores de COX-1 y COX-2	Paracetamol, nabumetona
Inhibidores de COX-2 Parcialmente selectivos (inhiben Cox-1 de forma dosis-dependiente)	meloxicam
Altamente selectivos	Celecoxib, etoricoxib

Tabla 2. Clasificación de algunos AINEs según la capacidad de inhibición de las diferentes isoformas de la ciclooxigenasa (COX)

diagnosticados de EREA, tienen un TEC negativo; e incluso en pacientes con antecedentes de rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal, que son aconsejados para evitar los AINE, sólo el 43 % tienen un TEC positivo con AINE, con lo que el 57% de los pacientes los evitan de forma innecesaria.

El TEC en los pacientes con EREA debe ser realizado bajo estrictas normas de seguridad, puesto que pueden inducir reacciones asmáticas graves e incluso reacciones anafilácticas.

En cuanto a la medicación de control de la enfermedad concomitante (asma y rinosinusitis con poliposis nasal), en Europa es interrumpida previamente a la realización del TEC.⁶ En la práctica habitual, los glucocorticoides orales y tópicos no tienen porqué suspenderse, pero la dosis de glucocorticoides orales no debe exceder los 10 mg/día de prednisolona o equivalente ya que podrían enmascarar las respuesta a la aspirina. En los Estados Unidos de América, los pacientes continúan con toda la medicación, sólo los antihistamínicos, beta-2 agonistas de acción corta y los anticolinérgicos son suspendidos desde las 24 horas previas al

test.⁷ Nuestro grupo sigue esta última tendencia, logrando un mejor control de la enfermedad basal y un menor intensidad de las reacciones durante el TEC.

Existen distintos tipos de TEC, dependiendo de la ruta de administración, como son el oral y el inhalatorio (bronquial y nasal) (tabla 3).

Ruta	Oral	Bronquial	
Uso en	Mundial	Europa	Europa y USA
AINE	Aspirina	Aspirina-lisina	Aspirina-lisina Ketorolaco
Sensibilidad	89-90 %	77-90 %	80-86 %
Especificidad	93 %	93 %	92.5-97.5 %
Tiempo requerido	2-3 días	1 día	1 día
Seguridad	+	++	+++++
Equipamiento	Espirómetro	Espirómetro Dosímetro	Espirómetro Rinometro acústico Rinomanómetro Medidor de flujo pico nasal

Tabla 3. Comparación de los distintos métodos de provocación según la ruta de administración utilizada.

6. El Test de exposición combinado nasal-oral con Ketorolaco/Aspirina

Nosotros empleamos un estudio secuencial basado en primer lugar en el TEC inhalatorio nasal con un AINE (ketorolaco) evaluando la respuesta de la vía nasal a través de un rinómetro acústico ^{8,9} (Tabla 4). Si en esta fase el paciente presenta una reacción positiva (generalmente de tipo nasal), se cataloga de EREA. Si por el contrario, no se evidencia respuesta clínica alguna durante el TEC inhalatorio nasal, el paciente es sometido a un TEC oral con aspirina u otro AINE potente inhibidor de la COX-1.

Es un método seguro, eficaz y además, como ventaja adicional, siempre asegura que ante un resultado negativo en la fase nasal con ketorolaco, el paciente pasará a una fase oral para confirmar o descartar la EREA. ^{1,2,8,9}.

Se inicia el test de exposición por la fase de placebo, utilizado suero salino fisiológico (SSF) exclusivamente e instilándolo (1 puff) en cada fosa nasal. Una disminución del vol 2-8 inferior al 25 % tras la instilación de SSF, descarta la existencia de hiperreactividad nasal y nos permite seguir con la prueba, instilando el fármaco a dosis de 1 mg, 2 mg (1 puff en cada fosa nasal), 4 mg (2 puff en cada fosa nasal) y 6 mg (3 puff en cada fosa nasal) a intervalos de 30 minutos, hasta alcanzar una dosis acumulada de 13 mg de ketorolaco, Se considera una prueba positiva cuando el paciente desarrolla síntomas nasooculares y/o bronquiales y se observa un descenso del Vol 2-8 > 30 % con respecto al medido tras la instilación de SSF. Si el paciente no ha experimentado reacción durante la fase nasal, será citado para una fase oral con aspirina (u otro AINE potente inhibidor de la COX-1) con un intervalo mínimo de 7-15 días, para evitar una posible desensibilización silente.

7. El tratamiento de la EREA y la desensibilización con aspirina

El tratamiento comprende, por una parte, el tratamiento médico-quirúrgico de las enfermedades concomitantes (control de la rinitis, del asma, el abordaje integral de la poliposis nasosinusal, etc) y, por otra parte, la evitación de AINE, la intro-

Día 1 Fase nasal¹	
8:00 h	1 puff en fosa nasal (1 mg de ketorolaco)
8:30 h	1 puff en cada fosa nasal (2 mg de ketorolaco)
9:00 h	2 puff en cada fosa nasal (4 mg de ketorolaco)
9:30 h	3 puff en cada fosa nasal (6 mg de ketorolaco)
10:30 – 12: 30h	Observación clínica
Día 2 fase oral²	
8: 00 h	50 mg ²
11:00 h	100 mg ³
Día 3 Fase oral	
8:00 h	250 mg
11:00 h	500 mg ³

EREA, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina

¹Una respuesta positiva durante la fase nasal es diagnóstica y no precisa completar la fase oral

²La fase oral comienza entre 7 y 14 días de obtener una respuesta negativa durante la fase nasal

³El paciente tras la administración de la última dosis tiene una fase de observación clínica adicional de 4 horas

Tabla 4. Protocolo diagnóstico en pacientes con EREA seguido en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla

ducción de alternativas terapéuticas eficaces y la desensibilización con aspirina en casos seleccionados.

En el caso de la EREA las recomendaciones son la evitación estricta de AINEs inhibidores potentes de la COX1. El paracetamol y el meloxicam son tolerados en más del 90 % de los casos. Los COXIB son bien tolerados en la mayoría de los pacientes. Pese a esta seguridad evidente, se debe comprobar la tolerancia mediante el TEC en todos los casos.

La única posibilidad de introducir un AINE potente inhibidor de la COX-1 en la EREA es por medio de la desensibilización.

La desensibilización en pacientes con EREA es universal y se mantiene mientras el paciente continúa el tratamiento con aspirina. En pacientes con EREA mal controlados, el tratamiento de mantenimiento con dosis de aspirina en torno a 300 – 650 mg diariamente, mejora el score global de síntomas asmáticos y nasooculares, mejora la calidad de vida, disminuye las polipectomías, disminuye el número de visitas a urgencias/hospitalizaciones y disminuye el uso de glucocorticoides sistémicos.^{2,10}

8. Bibliografía

- 1) QUIRALTE, J., BLANCO, C., DELGADO, J., ORTEGA, N., ALCÁNTARA, M., CASTILLO, R., & CARRILLO, T. (2007). «Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced reactions», *J Investig Allergol Clin Immunol* 17(3), pp. 182-188.
- 2) KOWALSKI, M. L., ASERO, R., BAVBEK, S., BLANCA, M., BLANCA-LOPEZ, N., BOCHENEK, G., & CORTELLINI, G. (2013). «Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs», *Allergy* 68 (10), pp.1219-1232.
- 3) BOCHENEK, G., & NIŻANKOWSKA-MOGILNICKA, E. (2013). «Aspirin-exacerbated respiratory disease: clinical disease and diagnosis», *Immunology and allergy clinics of North America* 33(2), pp.147-161.
- 4) BOCHENEK, G., KUSCHILL-DZIURDA, J., SZAFRANIEC, K., PLUTECKA, H., SZCZEKLIK, A., & NIŻANKOWSKA-MOGILNICKA, E. (2014). «Certain subphenotypes of aspirin-exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis», *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 133(1), pp. 98-103.
- 5) KOWALSKI, M. L., MAKOWSKA, J. S., BLANCA, M., BAVBEK, S., BOCHENEK, G., BOUSQUET, J., & NIŻANKOWSKA-MOGILNICKA, E. (2011). «Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)–classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA# and GA2LEN/HANNA», *Allergy*,66(7), 818-829.
- 6) NIŻANKOWSKA-MOGILNICKA, E., BOCHENEK, G., MASTALERZ, L., ŚWIERCZYŃSKA, M., PICADO, C., SCADDING, G., & BACHERT, C. (2007). «EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity», *Allergy* 62 (10), pp. 1111-1118.
- 7) STEVENSON, D. D. (2009). «Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis», *Current allergy and asthma reports* 9(2), pp. 155-163.
- 8) LEE, R. U., WHITE, A. A., DING, D., DURSUN, A. B., WOESSNER, K. M., SIMON, R. A., & STEVENSON, D. D. (2010). «Use of intranasal ketorolac and modified oral

aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease», *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 105(2), pp. 130-135.

9) QUIRALTE, J., ÁVILA-CASTELLANO, R., CIMBOLLEK, S., KOWALSKI, M. L., & MAKOWSKA, J. (2014). «A phenotype-based classification of NSAIDs hypersensitivity: new patients, new challenges», *Allergy* 69(6), pp.814-816.

10) WILLIAMS, A. N., & WOESSNER, K. M. (2008). «The clinical effectiveness of aspirin desensitization in chronic rhinosinusitis», *Current allergy and asthma reports* 8(3), pp. 245-252.