



RESEARCH ARTICLE

ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA. ASPIRIN-EXACERBATED RESPIRATORY DISEASE: A REVIEW OF THE LITERATURE

*Eliud Grajeda Esquivel and Daniela Peralta Charpenel

MD.Otolaryngology, Head and Neck Surgery, private practice, CM ABC, Mexico City.

ARTICLE INFO

Article History:

Received 28th August, 2022
Received in revised form
15th September, 2022
Accepted 20th October, 2022
Published online 29th November, 2022

Key words:

Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease,
Asthma, Polyps, Sinusitis.

ABSTRACT

Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease is a syndrome characterized by asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, and hypersensitivity to aspirin and cyclooxygenase-1 inhibitors. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease is present in 7.2% of patients with asthma and its prevalence increases in severe asthma. Currently there are no specific markers and an aspirin challenge test is required to confirm the diagnosis. Current standard treatment is aspirin desensitization followed by high-dose aspirin. Here is a brief review of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease and its treatment.

INTRODUCTION

La Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina (EREA), antes conocida como Síndrome de Samter, se caracteriza por la triada de asma eosinofílica, rinosinusitis crónica polipoidea e hipersensibilidad a inhibidores de ciclooxigenasa 1 (COX1) y aspirina¹. Ocurre en el 7.2% de los adultos con asma y se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con asma severa². El manejo incluye tratamiento del asma y de la sinusitis crónica según las guías internacionales, evitar uso de inhibidores de COX1 y en algunos pacientes, desensibilización a aspirina seguido de aspirina a dosis altas^{3,4}. A pesar de esto, muchos pacientes no se controlan adecuadamente y requieren de múltiples intervenciones quirúrgicas nasosinuales. A continuación, se hace una revisión breve de la EREA.

Epidemiología: La prevalencia de la EREA no está del todo definida y se estima que el 7.2% de los pacientes con asma la padecen; este porcentaje se incrementa en los pacientes con asma severa hasta un 14.9% y se observa hasta en el 10% de los afectados con rinosinusitis crónica polipoidea^{2,6}. En el grupo de pacientes que tiene poliposis nasosinusal y asma, la EREA está presente hasta en el 40% de los casos⁷. Se ha observado una predisposición hacia el género femenino con una razón de 3:2; así mismo las mujeres inician con síntomas a edades más tempranas y con mayor severidad^{8,9}.

La EREA siempre es adquirida y algunos pacientes refieren comenzar después de una infección respiratoria viral hasta en el 50% de los casos como lo describió *Szczeklik*¹⁰. La edad media de inicio es a los 30 años y nunca está presente en el nacimiento. Rara vez se reporta en niños. Dos tercios de los pacientes con EREA tienen antecedente de atopia^{1,8}. No se ha demostrado herencia familiar¹¹.

Manifestaciones clínicas: Los pacientes con EREA presentan hipersensibilidad a la aspirina e inhibidores de la COX1, estos pueden presentar síntomas respiratorios superiores (congestión nasal, rinorrea y estornudos) e inferiores (laringoespasma, tos, sibilancias, broncoespasmo) después de su ingesta¹². Así mismo, pueden presentar síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náusea, vómito y diarrea y manifestaciones cutáneas como edema y urticaria¹³. Los síntomas cardiovasculares son raros. Así mismo, se ha descrito que los pacientes pueden presentar exacerbaciones respiratorias después de ingerir alcohol o por otros mecanismos como: infecciones virales, reflujo gastroesofágico, alimentos irritantes, ejercicio y reacciones alérgicas mediadas por IgE (polen, polvo, pelo de animales y alimentos)¹⁴. Los síntomas son por lo general progresivos y crónicos. Los síntomas persistentes de la EREA más comunes son rinorrea perenne, congestión nasal y anosmia, casi siempre con asma. La gravedad y la progresión de la EREA varían y pueden ir desde afectación única de las vías respiratorias superiores hasta asma y/o rinosinusitis severa¹³. Todos los inhibidores de la COX1 y la aspirina inducen reacciones respiratorias en pacientes con EREA, y entre mayor es la dosis, mayor es la gravedad de las

*Corresponding author: *Eliud Grajeda Esquivel*

MD.Otolaryngology, Head and Neck Surgery, private practice, CM ABC, Mexico City.

reacciones respiratorias¹⁵. Los inhibidores de la COX1 altamente selectivos (ej. ácido acetilsalicílico, diclofenaco, ibuprofeno, ketorolaco, naproxeno, piroxicam, etc.) causan eventos respiratorios después de la primera toma en los primeros 30-60 minutos después de la ingesta; incluso se ha reportado que el ketorolaco vía IV produce síntomas respiratorios después de 15 minutos de administrado¹⁶. Por el contrario, los inhibidores débiles de la COX1 como el acetaminofén y el salsalato producen reacciones respiratorias leves a dosis altas, aunque no siempre es el caso^{17,18}. Los inhibidores de la COX2 (ej. celecoxib) no producen manifestaciones en los pacientes con EREA¹⁹.

Fisiopatología: En los pacientes con EREA, cuando hay inhibición de la COX1 por cualquier AINE, la pérdida del control inhibitorio de la prostaglandina E2 conduce a la liberación masiva de histamina y a la generación de leucotrienos por los mastocitos. En 1975 *Szczeklik* et al, demostraron que la inhibición de prostaglandinas por dosis altas de AINES estaba relacionada directamente con la habilidad del mismo fármaco de inducir reacciones asmáticas en pacientes con diagnóstico de EREA²⁰. Las vías respiratorias superiores e inferiores se caracterizan por infiltración eosinofílica y niveles elevados de IL-5. Los pólipos nasales exhiben 3 veces más eosinófilos en comparación con los pacientes con pólipos nasales sin EREA²¹⁻²³. De igual forma, es común encontrar eosinofilia periférica.

Diagnóstico: Actualmente, no existen biomarcadores específicos para confirmar el diagnóstico de EREA²⁴. El diagnóstico se sospecha cuando la historia clínica es compatible con EREA, pero se necesitan pruebas de desafío con aspirina para confirmarlo²⁵. Para esta prueba se utiliza comúnmente aspirina vía oral; y si se inducen síntomas respiratorios, el diagnóstico se confirma^{26,27}. Alrededor del 80% de los pacientes con prueba positiva, reportan antecedente de síntomas respiratorios después de la ingesta de cualquier tipo de AINE². También es necesario hacer una tomografía de senos paranasales, en donde en caso de encontrarse normal, el diagnóstico se excluye²⁸.

Tratamiento: El manejo estándar de la EREA implica el tratamiento del asma y de la sinusitis crónica según las guías internacionales y evitar ingesta de aspirina y AINES^{3,4}. Los síntomas respiratorios altos se tratan con esteroides tópicos, y si este tratamiento falla, es necesario agregar antihistamínicos, modificadores de leucotrienos y esteroides sistémicos.

Desensibilización con aspirina: La desensibilización a la aspirina y el inicio de la terapia con aspirina en dosis altas se ha convertido en el tratamiento estándar. Este es un tratamiento seguro y eficaz para la EREA realizado en manos de expertos²⁹. Existen diferentes protocolos de desensibilización con variaciones en las dosis y los tiempos de administración (60 minutos - 90 minutos - 3 horas); así como la vía de aplicación de los fármacos que van desde aspirina vía oral o intravenosa, ketorolaco intranasal o lisil-aspirina intranasal³⁰. El protocolo más usado de desensibilización se logra comenzando con dosis bajas de aspirina vía oral y aumentando gradualmente la dosis durante 1-3 días. Durante este tiempo, las reacciones respiratorias inducidas por el fármaco se vuelven más leves hasta que desaparecen. Cuando se alcanza la dosis objetivo de 325 mg al día, las dosis adicionales de aspirina u otros AINES no inducen reacciones

de hipersensibilidad. Posteriormente, se inicia con aspirina de 325 a 650mg dos veces al día como mantenimiento¹⁴.

Se han hecho estudios que confirman que la desensibilización con aspirina seguida de una terapia a dosis altas produce mejoría en los síntomas respiratorios, retrasa el crecimiento de los pólipos, disminuye el uso de esteroides orales e inhalados, disminuye la frecuencia de sinusitis y se asocia a menor requerimiento de polipeptomías³¹⁻³⁴. Las complicaciones de la desensibilización a la aspirina son gástricas: Enfermedad úlcero-péptica y sangrado gastrointestinal. También, puede haber equimosis, hematuria y sangrado bronquial^{35,36}. Sin embargo, hay pacientes con EREA que no toleran la desensibilización con aspirina por lo que necesitan alternativas terapéuticas³².

Modificadores de leucotrienos: Dada la sobreproducción de leucotrienos en la EREA, se han hecho estudios en donde exploran el beneficio de antagonistas de los receptores de leucotrienos como Montelukast o inhibidores de la 5-lipooxigenasa como Zileutón. En un estudio controlado en pacientes con asma severo, con uso de esteroides sistémicos a dosis altas e intolerantes a la aspirina, el Montelukast demostró mejorar la función pulmonar, reducir el uso de broncodilatadores, reducir las exacerbaciones de asma y mejorar la calidad de vida³⁷. En otro estudio reciente, se evaluó la efectividad percibida de las intervenciones terapéuticas en 190 pacientes con EREA. El 88% habían sido tratados con antagonistas de los receptores de leucotrienos y el 24% con inhibidor de la 5-lipooxigenasa. Solo el 15% del grupo que fue tratado con antagonistas de los receptores de leucotrienos percibieron que el tratamiento era efectivo mientras que el 28% de los pacientes tratados con Zileutón reportaron que el tratamiento era altamente efectivo³⁸. Sin embargo, el uso del Zileutón está limitado por la hepatotoxicidad a la que se asocia^{39,40}.

Anticuerpos monoclonales: El Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une directamente a la IgE bloqueando su acción e impidiendo su unión con el receptor de alta afinidad en el mastocito y basófilo⁴¹. Hay varios informes de casos que sugieren que el Omalizumab puede ayudar a mejorar los síntomas de la EREA y disminuir los síntomas de los desafíos con aspirina. En un ensayo clínico controlado de pacientes alérgicos y no alérgicos con pólipos nasales y asma, hubo una disminución significativa en la puntuación endoscópica de pólipos nasales en el grupo que recibió Omalizumab⁴². El Mepolizumab, es también un anticuerpo monoclonal humanizado, pero actúa directamente sobre la Interleucina-5 (principal responsable del crecimiento y activación de los eosinófilos)⁴³. En un estudio realizado en 14 pacientes con EREA que recibieron Mepolizumab, reportaron que hubo mejoría en congestión nasal, anosmia y control de asma⁴⁴.

Dieta: Se han hecho estudios que evalúan la restricción de alimentos ricos en salicilatos. Por ejemplo, en un estudio de pacientes con EREA, un grupo se les limitó ciertas frutas, verduras, hierbas, especias, almendras y varios aceites ricos en salicilatos, por 6 semanas. Los pacientes de este grupo mostraron mejoría en los síntomas y en la evaluación endoscópica en comparación con sujetos que tuvieron una dieta regular⁴⁵.

Tratamiento quirúrgico: La reducción quirúrgica de los pólipos nasales (polipeptomía) y la cirugía endoscópica

funcional proporcionan ventilación de los senos paranasales y facilitan la administración de medicamentos tópicos, así como mejorar la calidad de vida del paciente⁴⁶⁻⁴⁸. En ciertos casos, los pólipos recurren rápidamente por lo que se recomienda desensibilización con aspirina después de la cirugía sinusal^{49,50}.

Conclusión

Existe una percepción errónea de que la EREA es una enfermedad sumamente rara. Sin embargo, esta enfermedad se presenta hasta en el 7% de los pacientes con asma y 14% con asma severo. Por lo que es necesario concientizar a los médicos de esta patología y de que la desensibilización con aspirina seguido por tratamiento a dosis altas representa una opción beneficiosa para estos pacientes. Por lo que ahora que el fenotipo del asma y la sinusitis intervienen en el tratamiento a elegir, la EREA es un diagnóstico que vale la pena considerar.

Glosario:

AINEs: Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroides

COX1,2: Ciclooxygenasa-1,2. **EREA:** Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina.

IL-5: Interleucina -5

REFERENCES

- Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. 2002. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 89(5):474-478.
- Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. 2015. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol.* 135(3):676-81.e1.
- National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. 2008. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5 Suppl):S94-S138.
- Peters AT, Spector S, Hsu J, Hamilos DL, Baroody FM, et al. 2014. Diagnosis and management of rhinosinusitis: a practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 113(4):347-385.
- Buchheit KM, Laidlaw TM. 2016. Update on the Management of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Allergy Asthma Immunol Res.* 8(4):298-304.
- Stevenson DD, Szczeklik A. 2006. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 118(4):773-788.
- Jenkins C, Costello J, Hodge L. 2004. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ.* 328(7437):434.
- Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. 2000. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J.* 16(3):432-436.
- Szczeklik A, Stevenson DD. 2003. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 111(5):913-922.
- Szczeklik A. 1988. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy.* 18(1):15-20.
- White AA, Stevenson DD. 2012. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitization. *Semin Respir Crit Care Med.* 33(6):588-594.
- Lee RU, Stevenson DD. 2011. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res.* 3(1):3-10.
- White AA, Stevenson DD. 2018. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med.* 379(11):1060-1070.
- Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiwara K, et al. 2019. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. *Allergol Int.* 68(3):289-295.
- Laidlaw TM, Boyce JA. 2013. Pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease and reactions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 33(2):195-210.
- Campobasso CP, Procacci R, Caligara M. 2008. Fatal adverse reaction to ketorolac tromethamine in asthmatic patient. *Am J Forensic Med Pathol.* 29(4):358-363.
- Settipane RA, Stevenson DD. 1989. Cross sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 84(1):26-33.
- Stevenson DD, Hougham AJ, Schrank PJ, Goldlust MB, Wilson RR. 1990. Salsalate cross-sensitivity in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 86(5):749-758.
- Morales DR, Lipworth BJ, Guthrie B, Jackson C, Donnan PT, et al. 2014. Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol.* 134(1):40-45.
- Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. 1975. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J.* 1(5949):67-69.
- Payne SC, Early SB, Huyett P, Han JK, Borish L, et al. 2011. Evidence for distinct histologic profile of nasal polyps with and without eosinophilia. *Laryngoscope.* 121(10):2262-2267.
- Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. 1997. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol.* 837-842.
- Gevaert P, Bachert C, Holtappels G, Novo CP, Van der Heyden J, et al. 1988. Enhanced soluble interleukin-5 receptor alpha expression in nasal polyposis. *Allergy.* 58(5):371-9.
- Cahill KN, Laidlaw TM. 2014. Aspirin exacerbated respiratory disease: the search for a biomarker. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 113(5):500-501.
- Kowalski ML, Makowska JS. 2015. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice? *Allergy Asthma Immunol Res.* 7(4):312-320.
- Nizankowska E, Bestyńska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. 2000. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J.* 15(5):863-869.
- Alonso-Llamazares A, Martínez-Cócerca C, Domínguez-Ortega J, Robledo-Echarren T, Cimarra-Alvarez M, et al. 2002. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy.* 57(7):632-635.
- Malfitano MJ, Santarelli GD, Gelpi M, Brown WC, Stepp WH, et al. 2021. A Comparison of Sphenoid Sinus Osteoneogenesis in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Am J Rhinol Allergy.* 35(2):172-178.

29. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, et al. 2007. Aspirin Desensitization Joint Task Force. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 98(2):172-4.
30. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, et al. 2008. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy.* 63(9):1228-34.
31. Stevens WW, Jerschow E, Baptist AP, Borish L, Bosso JV, et al. 2021. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 147(3):827-844.
32. Walters KM, Waldram JD, Woessner KM, White AA. 2018. Long-term Clinical Outcomes of Aspirin Desensitization With Continuous Daily Aspirin Therapy in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. *Am J Rhinol Allergy.* 32(4):280-286.
33. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. 2003. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 90(3):338-341.
34. Świerczyńska-Krępa M, Sanak M, Bochenek G, Stręk P, Ćmiel A, et al. 2014. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol.* 134(4):883-90.
35. Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. 1990. Long-term effects of aspirin desensitization--treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 85(1):59-65.
36. Nasser SM, Patel M, Bell GS, Lee TH. 1995. The effect of aspirin desensitization on urinary leukotriene E4 concentrations in aspirin-sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 151(5):1326-1330.
37. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E, Dahlén B, Kuna P, et al. 2002. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 165(1):9-14.
38. Ta V, White AA. 2015. Survey-Defined Patient Experiences With Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 3(5):711-718.
39. Watkins PB, Dube LM, Walton-Bowen K, Cameron CM, Kasten LE. 2007. Clinical pattern of zileuton-associated liver injury: results of a 12-month study in patients with chronic asthma. *Drug Saf.* 30(9):805-815.
40. Wenzel S, Busse W, Calhoun W, Panettieri R Jr, Peters-Golden M, et al. 2007. The safety and efficacy of zileuton controlled-release tablets as adjunctive therapy to usual care in the treatment of moderate persistent asthma: a 6-month randomized controlled study. *J Asthma.* 44(4):305-10.
41. Okayama Y, Matsumoto H, Odajima H, Takahagi S, Hide M, et al. 2020. Roles of omalizumab in various allergic diseases. *Allergol Int.* 69(2):167-177.
42. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, et al. 2013. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 131(1):110-6.e1.
43. Cavaliere C, Frati F, Ridolo E, Greco A, de Vincentiis M, et al. 2019. The spectrum of therapeutic activity of mepolizumab. *Expert Rev Clin Immunol.* 15(9):959-967.
44. Tuttle KL, Buchheit KM, Laidlaw TM, Cahill KN. 2018. A retrospective analysis of mepolizumab in subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 6(3):1045-1047.
45. Sommer DD, Hoffbauer S, Au M, Sowerby LJ, Gupta MK, et al. 2015. Treatment of aspirin exacerbated respiratory disease with a low salicylate diet: a pilot crossover study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 152(1):42-47.
46. Adelman J, McLean C, Shaigany K, Krouse JH. 2016. The Role of Surgery in Management of Samter's Triad: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 155(2):220-237.
47. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, Schlosser RJ, Peters A, et al. 2016. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Rhinology.* 54(2):117-28.
48. Morrissey DK, Bassiouni A, Psaltis AJ, Naidoo Y, Wormald PJ. 2016. Outcomes of modified endoscopic Lothrop in aspirin-exacerbated respiratory disease with nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 6(8):820-825.
49. Adappa ND, Ranasinghe VJ, Trope M, Brooks SG, Glicksman JT, et al. 2018. Outcomes after complete endoscopic sinus surgery and aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Int Forum Allergy Rhinol.* 8(1):49-53.
50. Levy JM, Rudmik L, Peters AT, Wise SK, Rotenberg BW, et al. 2016. Contemporary management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in aspirin-exacerbated respiratory disease: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* (12):1273-1283.
