

Enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos: conocimientos y tendencias actuales

Respiratory Disease Exacerbated by Nonsteroidal Antiinflammatories: Current Knowledge and Trends

Eglis Ceballos Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0003-4696-8079>

Juan Miguel Báez López^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1799-0736>

Iglermys Figueroa García¹ <https://orcid.org/0000-0001-9201-5960>

Ilonka María Estruch Fajardo¹ <https://orcid.org/0000-0001-5247-0993>

Armando Ginard Cabanas¹ <https://orcid.org/0000-0003-4430-1211>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia: jbaezlp@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos es una enfermedad crónica y resistente al tratamiento caracterizada por la presencia de rinosinusitis eosinofílica, poliposis nasal, asma bronquial e hipersensibilidad a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Objetivo: Profundizar, con conocimientos actualizados, en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

Métodos: Revisión exhaustiva de la evidencia actual, basado en publicaciones recientes que abordan el tema, realizadas durante el período de noviembre/2019 a abril/2020, se utilizaron motores de búsquedas a través de bases de datos científicas como PubMed, SciElo, ReserchGate, Scopus, ScienceDirect, y Google académico, y fueron consultadas varias fuentes como revistas y libros electrónicos publicados en español e inglés.

Conclusiones: A pesar de algunos avances en la comprensión de la fisiopatología, la enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos aun es un desafío diagnóstico y terapéutico. El diagnóstico oportuno permitirá el

tratamiento multidisciplinar adecuado y evitará serias complicaciones. La desensibilización a la aspirina es una opción terapéutica eficaz y segura para un óptimo control de la enfermedad.

Palabras clave: antiinflamatorios no esteroideos; fisiopatología; hipersensibilidad; rinosinusitis eosinofílica.

ABSTRACT

Introduction: Respiratory disease exacerbated by nonsteroidal antiinflammatories is a chronic disease resistant to treatment, characterized by the presence of eosinophilic rhinosinusitis, nasal polyposis, bronchial asthma and hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatories.

Objective: To deepen, with updated knowledge, about the diagnosis and treatment of this disease.

Methods: Comprehensive review of current evidence, based on recent publications about the subject, carried out during the period from November, 2019 to April, 2020, using search engines through scientific databases such as *PubMed*, *SciElo*, *Research Gate*, *Scopus*, *ScienceDirect*, and *Google Scholar*. Various sources such as magazines and electronic books published in Spanish and English were consulted.

Conclusions: Despite some advances in understanding the pathophysiology, respiratory disease exacerbated by nonsteroidal antiinflammatories remains a diagnostic and therapeutic challenge. Timely diagnosis will allow adequate multidisciplinary treatment and will avoid serious complications. Desensitization to aspirin is an effective and safe therapeutic option for optimal control of the disease.

Keywords: nonsteroidal antiinflammatories; physiopathology; hypersensitivity; eosinophilic rhinosinusitis.

Recibido: 25/05/2020

Aceptado: 03/09/2020

INTRODUCCIÓN

La enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos (ERE) es un síndrome caracterizado por asma de inicio en adultos, poliposis nasal o rinosinusitis crónica y reacciones inflamatorias agudas del tracto respiratorio superior e inferior a la ingestión de aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que inhiben la ciclooxygenasa-1 (COX-1).^(1,2)

Fue descrita por primera vez por Widal y colaboradores en 1922.^(3,4,5,6) En 1968, Samter y Beers describieron una tríada que consistía en asma, sensibilidad a la aspirina y pólipos nasales, que se conoció como tríada de Samter.^(7,8) Posteriormente, este síndrome se ha denominado de varias formas: síndrome de Widal, tríada de aspirina, tríada de asma, síndrome de Samter, síndrome de rinosinusitis/asma sensible a la aspirina y asma intolerante a la aspirina,⁽⁹⁾ actualmente se prefiere el término de enfermedad respiratoria exacerbada por AINEs.^(2,3) Probablemente sea esta la única enfermedad humana que tiene la distinción de ser definida por la presencia de una reacción adversa a un medicamento.⁽¹⁰⁾

Estos pacientes tienen una mayor morbilidad, caracterizada por más visitas al servicio de urgencias, hospitalizaciones, episodios potencialmente mortales y estallidos de glucocorticosteroides en comparación con pacientes con asma tolerante a la aspirina. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser graves, con eventos adversos graves y muerte como resultado de la exposición a AINEs.⁽¹⁾

Un diagnóstico rápido es importante para mejorar la calidad de vida y evitar, al menos en parte, complicaciones como fibrosis pulmonar, hospitalizaciones por ingestión de aspirina/AINE o incluso la muerte.⁽³⁾

El objetivo de este trabajo ha sido profundizar, con conocimientos actualizados, en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, que sirvan como guía de consulta a los facultativos que en algún momento puedan tratar afecciones respiratorias, principalmente por la morbi-mortalidad potencial que conlleva el desconocimiento de esta enfermedad.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica temática, observacional y retrospectiva, basado en publicaciones recientes, que abordan el tema en el periodo comprendido de noviembre de 2019 a abril de 2020. La búsqueda se realizó utilizando los descriptores en Ciencias de la Salud (enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos, tríada de aspirina, tríada de asma, síndrome de Samter, síndrome de rinosinusitis/asma sensible a la aspirina y asma intolerante a la aspirina), lo que permitió la indización de artículos de revistas científicas, de donde se obtuvo información amplia y específica sobre el tema. Se revisaron artículos con textos completos, los artículos relacionados se sometieron a una lectura crítica utilizando métodos teóricos (análisis histórico-lógico y análisis-síntesis) y empíricos (análisis documental). Se accedió a bases de datos como PubMed, SciElo, ReserchGate, Scopus, ScienceDirect, y Google académico. La búsqueda se realizó a nivel de título, resumen y palabras clave de los artículos, con el uso de conectores lógicos. La temática estuvo relacionada con la enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos. Con este criterio, se seleccionaron 63 referencias bibliográficas nacionales e internacionales de artículos originales, revisiones bibliográficas, estudios de intervención, revistas y anuarios estadísticos.

Epidemiología

El inicio de los síntomas puede ser desde la adolescencia hasta los 40 años, con una edad promedio de 30 años. Se informa con mayor frecuencia en mujeres^(9,11,12,13,14,15) que en hombres (57 % frente a 43 %). La mayoría de los pacientes tienen antecedentes familiares negativos de EREA, solo el 1-6 % de los pacientes tienen un familiar con la misma condición y no se ha establecido una predilección racial o étnica.⁽³⁾ Aunque se pensaba que estos pacientes no eran atópicos, la evidencia creciente indica que hasta dos tercios tienen antecedentes de atopía.⁽¹⁶⁾

Aproximadamente su incidencia ronda el 0,6-2,5 % de la población general y algunos autores describen la prevalencia de EREA en 7,2 % en población asmática, 14,9 % entre pacientes con asma severa.^(2,16,17,18)

Todos los pacientes con EREA tienen rinosinusitis crónica con pólipos nasales (CRSwNP), sin embargo, no todos los pacientes con CRSwNP tienen EREA. Se estima que solo aproximadamente el 10 % de los pacientes con pólipos nasales y el 9 % de los pacientes con rinosinusitis crónica tienen EREA.^(7,9)

Recientemente, Laidlaw T.M.⁽¹⁹⁾ afirmó que está claro que esta no es una enfermedad rara, y basado en la prevalencia del 7,2 % entre los 19 millones de pacientes estadounidenses con asma, se estima que la enfermedad afecta a 1,368,000 pacientes solo en los Estados Unidos.

Aunque EREA es menos frecuente en niños, Arikoglu T. y colaboradores⁽²⁰⁾ informaron que la prevalencia informada de hipersensibilidad a los AINE es del 0,3 %, y la sensibilidad a la aspirina en niños con asma es del 5 %, según lo evaluado por pruebas de provocación.

La variabilidad en la prevalencia poblacional es debido a la heterogeneidad de los diferentes estudios, donde el diagnóstico de EREA estaba reportado por el propio paciente sin una confirmación diagnóstica con una prueba de provocación específica.

Algunas consideraciones sobre AINEs

Los AINEs son las drogas más frecuentemente involucradas en las reacciones de hipersensibilidad (RH).^(5,21,22,23,24) Ejercen su acción farmacológica modificando el metabolismo del ácido araquidónico (AA)^(14,25) (Fig. 1).

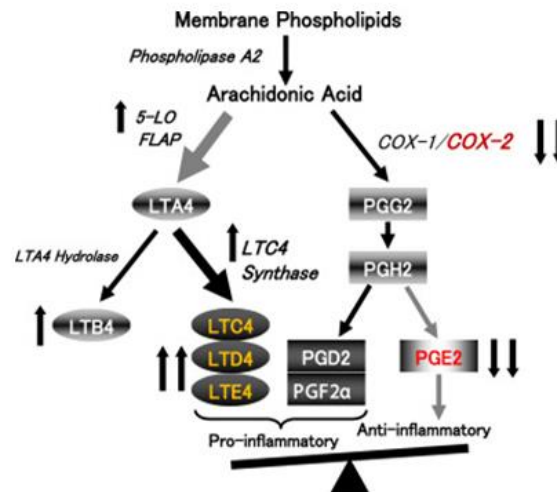


Fig. 1 - Acción farmacológica de los AINEs sobre el metabolismo del ácido araquidónico.

Fuente: Rodríguez JC, Jiménez F, Moreno-Paz J, Terán LM, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *Resp Med* 2018 Feb; 135: 62-75.

Los AINEs se pueden clasificar en función de la capacidad de inhibición de la COX-1 y la COX-2⁽²⁶⁾ (Tabla 1).

Tabla 1 - Clasificación de los AINEs en base a su mecanismo farmacológico

Clasificación	Inhibidores fuertes de COX-1 (podrían inhibir COX-2 a altas concentraciones)	Inhibidores débiles de COX-1 (no inhibición de COX-2)	Inhibidores preferentes de COX-2 (Inhibidores preferentes de COX-2 a dosis bajas. A dosis altas, inhibidores parciales de COX-1)	Inhibidores selectivos de COX-2 (no inhibición de COX-1 a las dosis habitualmente prescritas)
AINE	Ácido acetilsalicílico, Diclofenaco, Etodolaco, Fenoprofeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Ketorolaco, Naproxeno, Piroxicam, Ácido mefenámico, Oxaprozina, Piroxicam, Sulindaco, Tolmetin, Flurbiprofeno	Acetaminofeno, Salsalato	Nabumetona, Nimesulida, Meloxicam	Celecoxib, Etoricoxib, Lumiracoxib, Parecoxib.

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; COX-1: ciclooxigenasa-1; COX-2: ciclooxigenasa-2

Además, se agrupan según el grupo químico al que pertenecen⁽²⁷⁾ (Tabla 2).

Tabla 2 - Clasificación de los AINEs según el grupo químico

Grupo químico	AINEs
Ácidos salicílicos	Ácido acetil salicílico, ácido salicílico, diflunisal
Ácidos acéticos	Indometacina, sulindac, ketorolac, etodolac, tolmetina
Ácidos propiónicos	Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, flurbiprofeno, benoxaprofeno, suprofeno, piroprofeno, indoprofeno
Fenilacéticos	Diclofenac, aceclofenac
Ácidos enólicos	Meloxicam, piroxicam, tenoxicam
Ácidos fenámicos	Ácido mefenámico, ácido flufenámico
Acetaminofenol	Paracetamol
Derivado de sulfonamida	Nimesulida
Pirazolonas	Dipirona, fenilbutazona, propifenazona
Coxibs	Celecoxib, etoricoxib

La Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (2013) propuso la siguiente clasificación de las RH a los AINEs:^(13,21,22,23,24,25,28,29,30)

- reacciones alérgicas mediadas por mecanismos inmunológicos específicos (hipersensibilidad selectiva, inmunoglobulina E en reacciones inmediatas o células T en reacciones retardadas) (*non-cross-reactive*).
- RH no mediadas por un mecanismo inmunológico específico (*cross-reactive*), son el tipo más común y son el resultado de la reactividad cruzada entre diferentes AINEs que no están relacionados estructuralmente y, a su vez, estas se pueden clasificar en 3 grupos:^(6,14,31,32)
 - enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA)
 - enfermedad cutánea exacerbada con AINE (NECD) (del inglés *non-steroidal antiinflammatory drugs exacerbated cutaneous disease*).
 - urticaria/angioedema inducido por AINE (NIUA) (del inglés *non-steroidal antiinflammatory drugs induced urticaria/angioedema*).

Aunque las RH no alérgicas en adultos parecen ser más frecuentes (\approx 70-75 %), varios estudios más o menos recientes, algunos de los cuales se han centrado en varios cientos de niños, sugieren que en estos últimos, las RH alérgicas son más frecuentes (\approx 50-70 %) que las no alérgicas.⁽³³⁾

Fisiopatología

El patomecanismo exacto de EREA aún permanece poco claro,^(4,30) se cree que envuelve factores ambientales y genéticos que pueden desembocar en una situación de inflamación crónica en la vía respiratoria superior e inferior, desestabilizada por la toma de AINE.⁽¹⁰⁾

La principal causa a nivel molecular es la disregulación del metabolismo del ácido araquidónico (AA)⁽⁷⁾ en su paso a eicosanoides: prostaglandinas (PG) (principalmente PGD₂) y leucotrieno (LT) E₄.⁽³⁴⁾

Se han descrito dos isoformas de la enzima COX: COX 1 y COX 2.^(15,30,31,35) La expresión de COX-1 es constitutiva en la mayoría de los tejidos. Sin embargo, la expresión de COX-2 suele ser transitoria e inducida por estrés celular o reacciones inflamatorias.^(6,25,36,37,38)

Las reacciones respiratorias definitivas en EREA son causadas exclusivamente por medicamentos que inhiben la isoenzima COX-1.^(27,39,40,41)

La inhibición de COX-1 por AINEs, desvía el metabolismo del AA de las PG hacia la biosíntesis de cisténil leucotrienos (CysLT) proinflamatorios (LTC₄, LTD₄ y LTE₄).^(14,16,23,25,37) Al suprimirse la síntesis de PGE₂ mediante esta la inhibición en células epiteliales e inflamatorias de las vías respiratorias, desaparece el efecto de retroalimentación negativa sobre 5-lipooxigenasa (5-LOX) y, en consecuencia, se sintetiza y libera una gran cantidad de Cys-LT,^(15,21,30,36) ya que se cree que PGE₂ actúa como un freno en la producción de LT.^(7,32)

Este aumento de eicosanoides, provoca secundariamente una expresión elevada de los receptores CysLT (CysLTR1 y CysLTR2) en la mucosa de estos pacientes.^(3,30)

Este aumento es aún más significativo durante la desensibilización a la aspirina y en casos de algunos polimorfismos genéticos (por ejemplo, P2RY12 y DPP10).⁽⁴²⁾ Finalmente, la regulación positiva de leucotrienos provoca quimiotaxis de eosinófilos, aumento de la permeabilidad vascular, secreción de la glándula mucosa y broncoconstricción.^(7,8,25,31,43)

También, el papel de los mastocitos, eosinófilos, basófilos y plaquetas ha sido foco principal de investigación en EREA. La sobreactivación plaquetaria o la degranulación tisular aumentada de los mastocitos favorecen la situación inflamatoria descontrolada en estos pacientes ante la toma de AINE, principalmente en pacientes con inflamación predominante Th2.⁽⁴²⁾

Los mastocitos desempeñan un papel clave en la inflamación del tejido respiratorio en EREA, donde las reacciones inducidas por la aspirina causan un aumento de triptasa nasal, histamina y CysLT,⁽³⁹⁾ quizás debido a disminución de PGE2 e inhibición de la 5-LOX por bloqueo de COX-1 lo que permite la activación de los mastocitos sin freno.

Los eosinófilos intervienen en la fisiopatogenia de EREA, lo que demuestra su aumento en el tracto respiratorio de estos pacientes frente a otras estirpes celulares y la presencia de infiltración tisular eosinofílica en los pólipos nasales asociados a esta.⁽¹⁰⁾

Se considera que las plaquetas están involucradas en el desarrollo de EREA porque:

- EREA se induce después de administrarse \leq 100 mg de aspirina (una pequeña cantidad que inhibe principalmente la COX-1 en plaquetas),
- un período refractario de 3-7 días después de administrarse aspirina (este período refractario es específico para EREA y casi corresponde a la vida útil de las plaquetas),

- Estos pacientes son sensibles a los inhibidores de COX-1 pero tolerantes a los inhibidores de COX-2 (entre las células del cuerpo humano, las plaquetas contienen solo COX-1).⁽⁴⁰⁾

Se espera que la participación de las células linfoides innatas 2 (ILC2) en la inducción de EREA sea debido a condiciones patológicas por aumento en el número de eosinófilos, en lugar de la estimulación por un alérgeno. Las ILC2 podría contribuir a la patogénesis mediante de la producción de citocinas tipo Th2.⁽⁴⁰⁾

El sistema inmune innato podría participar en la hipersensibilidad a AINEs a través de citocinas como IL-33 y linfopoyetina estromal tímica (TSLP), que orquestan la inflamación eosinofílica, la activación de los mastocitos y la síntesis de IgE.⁽¹⁶⁾ La TSLP induce la generación de citocinas tipo Th2 por mastocitos y ILC2,⁽¹⁴⁾ y puede activar eosinófilos y basófilos. La desregulación del sistema innato contribuye significativamente a la fisiopatología de EREA.⁽⁴⁰⁾

Se sugiere que infecciones virales respiratorias, anticuerpos o enterotoxinas estafilocócicas, actúan como súper antígenos en el desarrollo de inflamación de las vías respiratorias en pacientes con EREA.⁽⁴⁴⁾

Los marcadores genéticos pueden ser herramientas de diagnóstico alternativa, Ayuso P. y colaboradores⁽²³⁾ encontraron una asociación significativa entre EREA y varios polimorfismos de único nucleótido (SNP) en genes importantes en los primeros pasos del metabolismo del AA, como ALOX15 y PTGS1. Según Rivera Reigada ML,⁽³⁰⁾ existen genes candidatos que podrían estar implicados para desarrollar EREA, algunos alelos HLA, varios SNP en el receptor 1 de los CisLT, LTC4S, receptores de tromboxanos, el receptor para PGE2, el factor de transcripción T-box o el promotor del factor de necrosis tumoral alfa, sin embargo, ninguno de ellos, está asociado fuertemente con EREA.

Características clínicas y diagnóstico

El síndrome generalmente se diagnostica entre la 3.^a y 4.^a década de la vida, y la mayoría de los pacientes informan que los síntomas de las vías respiratorias superiores ocurren 1 a 5 años antes del asma⁽⁴⁴⁾, evitar los AINEs en estos pacientes no erradica el asma o la rinosinusitis crónica.⁽¹²⁾

La EREA puede aparecer con mayor probabilidad en quienes están expuestos a desencadenantes determinados que conducen a la inflamación de las vías respiratorias. Entre los desencadenantes que pueden conducir al primer ataque de asma en EREA están: infecciones virales del tracto respiratorio (45 %), la ingesta de aspirina/AINE (14 %) y la exposición a alérgenos o productos industriales (14 %).⁽³⁾

Por lo general, primero aparecen los síntomas nasales y en el transcurso de los años hay un progreso a sinusitis crónica, después aparece el asma, seguida por poliposis nasal (PN).⁽¹²⁾

La enfermedad de las vías respiratorias superiores está dominada por síntomas como bloqueo nasal, congestión nasal, dolor o presión facial, y secreción nasal/goteo posnasal. La pérdida parcial del olfato o incluso la anosmia ocurre con mayor frecuencia.⁽⁴⁴⁾ Los síntomas nasales generalmente preceden el reconocimiento de hipersensibilidad aspirina/AINE por muchos años. La gravedad de la congestión nasal crónica y el grado de empeoramiento con la ingestión de AAS/AINE aumenta con el tiempo.⁽⁴⁵⁾

La PN en los pacientes con EREA se caracterizan por tener un comportamiento agresivo,⁽⁴⁶⁾ que ocupa casi la totalidad de las fosas nasales.⁽¹³⁾

Un estudio comparativo entre EREA y rinosinusitis crónica con pólipos nasales (CRSwNP) mostró que clínicamente son similares, pero en EREA se informaban subjetivamente síntomas sinusales más graves que en CRSwNP.⁽⁹⁾

Studer M.B. y colaboradores⁽⁴⁷⁾ informaron que EREA y la rinosinusitis fúngica alérgica (RSFA) son 2 de los más recalcitrantes endotipos de CRSwNP.

La presencia de asma no es necesaria desde el inicio de los síntomas para confirmar el diagnóstico de EREA. Llega a aparecer hasta 2 años después de la clínica de rinitis y son pacientes con exacerbaciones más frecuentes, precisan mayores dosis de glucocorticoides inhalados o sistémicos para controlarse y muestran mayor afectación espirométrica.^(11,48)

Aunque estos pacientes han podido tolerar previamente los AINEs, de manera progresiva llegan a presentar cuadros respiratorios muy severos, que pueden iniciarse entre 30 minutos y hasta 3 horas después de ingerir el fármaco.⁽¹⁰⁾

Del 77 % al 83 % de los pacientes con EREA informan síntomas del tracto respiratorio superior o inferior al ingerir alcohol.^(2,7) No parece ser específico de ningún tipo particular de alcohol y puede ocurrir después de consumir menos de un vaso de bebida.⁽¹⁹⁾ También tienen mayor sensibilidad, en ocasiones, a dietas ricas en salicilato (brócoli, guisantes, aguacate, piña, uvas pasas, canela, almendras, cacahuètes).⁽²⁶⁾

A veces, estos pacientes pueden presentar hasta un 64 % de positividad en pruebas cutáneas e inmunoglobulina E elevada en sangre. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes no son de perfil atópico, lo que sugiere que este perfil Th2 no comparte la misma patogenia del resto de pacientes o al menos muestran un perfil inflamatorio mixto Th1/Th2.⁽⁴⁹⁾

A pesar de la morbilidad y frecuencia del síndrome, Cahill KN y colaboradores⁽⁵⁰⁾ informaron que, en su experiencia clínica, hay un retraso de meses a años entre el inicio de los síntomas y un diagnóstico formal, y los esfuerzos de investigación en EREA se ven obstaculizados por tamaños de muestra modestas. Por tanto, en todo paciente asmático debe investigarse la presencia de rinitis (alérgica o no), y/o rinosinusitis crónica con o sin pólipos nasales, especialmente en el asma no controlada.⁽⁵¹⁾

Se investigan biomarcadores como: niveles de periostina sérica, dipeptidil-peptidasa 10 (DPP10) o niveles en orina de LTE4 que parece distinguir entre fenotipos de EREA y puede predecir la respuesta y el pronóstico a la desensibilización a la aspirina.⁽⁵²⁾ Sin embargo, ninguno de los anteriores ha sido validado aún para realizarlos con la sensibilidad y especificidad suficiente ni poder ser reproducibles en la práctica diaria habitual para el diagnóstico y seguimiento sin el respaldo de otras pruebas complementarias.^(42,53)

Siendo así, EREA se diagnostica básicamente por entrevista médica y prueba de desafío con aspirina.⁽⁴⁰⁾ Por tanto, el estándar de oro para hacer un diagnóstico definitivo es la prueba de provocación oral (PPO) con aspirina.^(3,6,12,14,16,21,25,31,40,44,47,54)

Complicaciones

El asma se clasifica como grave en el 59,4 % de los pacientes y no controlada del 18,9 % al 45,3 %. La rinosinusitis crónica y el asma generalmente son refractarios al tratamiento típico y tienden a empeorar con el tiempo, incluso cuando se evitan los AINE. Debido al proceso inflamatorio crónico, los pacientes pueden desarrollar fibrosis progresiva con remodelación de las vías respiratorias.

Además, aproximadamente el 50 % de estos pacientes dependen de terapias crónicas con corticosteroides orales y una función pulmonar reducida. Los PN tienen un curso agresivo y aparecen en un corto período de tiempo después de la polipectomía. Se han informado varias complicaciones por recurrencia de PN, como invasión cerebral, perforación de la membrana timpánica, infección sinusal recurrente y deformación facial por aumento de la presión en los huesos de la cavidad nasal y los senos paranasales.⁽³⁾ La muerte por asma en EREA puede ocurrir durante una exacerbación inducida por AINEs, pero también durante una infección viral, incluso sin la ingestión de AINEs.

Manejo, recomendaciones y tratamiento

Deberá evitarse la droga o las drogas involucradas y proporcionar alternativas seguras para cada paciente en particular.⁽²⁷⁾ En el caso en que el paciente

necesite un fármaco antiinflamatorio por otra condición médica, los inhibidores selectivos de COX-2 a menudo se toleran mejor con una menor probabilidad de RH^(14,38,40) (Tabla 1).

La mayoría de estos pacientes tienen asma de moderada a grave, y se deben mantener dosis medias-altas de corticosteroides inhalados/agonistas β de acción prolongada y modificadores de leucotrienos para controlar los síntomas de las vías respiratorias inferiores.⁽³¹⁾ Cuando los síntomas son refractarios, pueden valorarse otras alternativas, como desensibilización con aspirina o los fármacos biológicos. Estos últimos incluyen anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab) y anti-IL5 (mepolizumab), indicado en asma grave no controlada con eosinofilia plasmática,⁽¹⁴⁾ con lo que se comprueba el control de exacerbaciones, reducción de eosinofilia sanguínea, en médula ósea y vía aérea, incremento del FEV1, disminución de pólipos nasales y mejoría de la calidad de vida de los pacientes.⁽⁵⁵⁾ Méndez Sánchez A y colaboradores⁽¹¹⁾ presentaron el caso de un paciente pediátrico con este fenotipo asmático, tratado con mepolizumab, con buena respuesta clínica, analítica y funcional un año después del inicio del tratamiento.

Ni la inflamación subyacente crónica, ni las reacciones inducidas por aspirina están mediadas por IgE, por lo que el mecanismo por el cual el omalizumab es efectivo puede deberse a disminución de la activación de mastocitos y posterior disminución en la producción de CysLT y PGD 2.⁽²⁾

Los inhibidores de los antagonistas de los receptores de leucotrienos (LTMD) han sido ampliamente usados en el tratamiento de EREA,⁽¹²⁾ con una mejoría de los síntomas.⁽¹⁵⁾ Simon RA. y colaboradores⁽⁵⁶⁾ informaron que, para PPO, la premedicación con un LTMD atenúa el componente asmático de la reacción, lo cual hace que el protocolo sea más seguro de realizar, a la vez que sugiere administrar 10 mg de Montelukast por vía oral una hora antes de la primera dosis de aspirina.

También se ha demostrado que el cromolyn (Intal®), estabilizador de mastocitos, es un candidato eficaz para pacientes con EREA inestable. El mecanismo detrás

de esto se considera la activación continua de mastocitos en el tracto respiratorio de pacientes con EREA.⁽⁴⁰⁾

Los lavados nasales son la terapia habitual y efectiva en la sinusitis crónica, para mantener la vía respiratoria alta despejada de secreciones y evitar la sobreinfección microbiológica y la permanencia de alérgenos e irritantes en la mucosa nasal.⁽¹⁰⁾

La cirugía sinonasal (polipectomía, cirugía sinusal endoscópica funcional y/o etmoidectomía) está reservada para síntomas graves o no controlados y para aquellos con mejoría inadecuada a pesar de la terapia con esteroides intranasales y orales.^(44,51) La EREA tiene las tasas más altas de cirugía sinusal en comparación con los pacientes sin EREA.⁽⁴⁶⁾ Stevens WW. y colaboradores,⁽⁹⁾ en su estudio afirmaron que los pacientes con EREA tienen mayor riesgo de recurrencia de los síntomas después de la cirugía y es más probable que se sometan a cirugías de revisión antes y con mayor frecuencia que aquellas sin EREA y según Xu JJ. y colaboradores,⁽⁵⁷⁾ el 37 % de estos pacientes requieren cirugía de revisión a los 5 años y el 89 % a los 10 años.

Se ha evidenciado que, aquellos intervenidos y posteriormente desensibilizados con aspirina, muestran menor tasa de recidiva de la enfermedad otorrinolaringológica en los dos años posteriores de seguimiento, frente a aquellos que no habían sido desensibilizados.⁽⁵⁸⁾

Provocación y desensibilización a la aspirina

Los mecanismos que hacen efectiva la desensibilización a la aspirina siguen siendo desconocidos. Estudios recientes sugieren que la efectividad está relacionada con la inhibición directa de la tirosina quinasa y la señal de transducción asociada. Además, una reducción de PGD2 causada por la desensibilización puede reducir el reclutamiento de células efectoras que responden a él.⁽²⁸⁾

En EREA, la desensibilización y el tratamiento continuo con aspirina constituyen una opción efectiva en aquellos con asma o rinosinusitis controladas de manera subóptima, o que requieren polipectomías de revisión múltiple.⁽²⁸⁾

Según Simon RA⁽⁵⁹⁾ la aspirina es el fármaco más utilizado en desafíos orales, ya que hay más experiencia que con cualquier otro AINE, y tiene la ventaja adicional de no haber estado implicada en ningún caso confirmado de anafilaxia.

El protocolo recomendado por la Academia Europea de Alergia e Inmunología/Red Europea de Alergia a los Medicamentos en adultos, consiste en primer lugar en buscar una posible reactividad cruzada entre AINEs sospechosos y un AINE que inhibe fuertemente la COX-1, ya sea sobre la base de la historia, o por PPO (generalmente realizado con aspirina). Si es así, el diagnóstico más probable es el de RH no alérgica y el seguimiento será identificar AINEs inhibidores débiles de COX-1 que puedan ser tolerados. Si los AINE que inhiben fuertemente la COX-1 son tolerados, el diagnóstico será el de RH alérgica al AINE sospechado (\pm los otros AINEs de la misma familia química) y serán los únicos contraindicados.⁽³³⁾

Dependiendo de la vía de administración, podemos distinguir 4 tipos de prueba de provocación: oral, bronquial (inhalada), nasal e intravenosa.^(12,14,21) Solo las tres primeras se usan en la práctica clínica diaria.

Estas pruebas deben realizarse bajo supervisión directa de un médico con experiencia^(27,44,59) y la instalación debe tener un equipo de reanimación de emergencia y observación constante por parte de personal calificado.^(2,14)

Prueba de provocación oral con aspirina

Indicaciones⁽³⁾

- Sospecha de EREA basada en historial de síntomas respiratorios después de ingestión de AINEs
- Antecedentes de reacciones graves a los AINEs

- Sospecha de EREA basada en la presentación clínica (Asma, SRC y / o PN) a pesar de la falta de antecedentes claros de intolerancia a los AINEs o embarazo.
- Como parte del proceso de desensibilización a la aspirina.

Contraindicaciones⁽²¹⁾

- Enfermedad respiratoria grave o inestable [FEV1 que varía en ≥ 20 %].
- Historia de reacción anafiláctica (con el fármaco involucrado).⁽⁴⁴⁾
- Condiciones específicas de órganos [hepatitis, meningitis] y reacciones cutáneas graves (no incluye erupción maculopapular o erupción fija farmacológica).
- No firmar el consentimiento informado.
- Infección respiratoria o enfermedad crónica incontrolada (asma o urticaria).⁽⁴⁴⁾
- Trastornos psiquiátricos.
- Enfermedad en la que los AINEs y/o epinefrina están contraindicados.
- Pacientes que no pueden interrumpir el tratamiento con betabloqueantes⁽⁴⁴⁾ (contraindicación relativa).

Metodología

El paciente debe estar estable, con asma bien controlada (FEV1 basal al menos 60-70 % de lo previsto⁽⁴⁴⁾ y más de 1,5 L.⁽⁵⁹⁾ Uso de montelukast antes de la desensibilización para reducir la extensión de la broncoconstricción inducida por la aspirina y permitir un procedimiento más seguro.⁽²⁾ También los corticosteroides, los beta-agonistas de acción prolongada y los antagonistas muscarínicos de acción prolongada reducen el riesgo de broncoespasmo en las pruebas de provocación oral y bronquial sin alterar las reacciones nasales.⁽⁶⁰⁾ Sin embargo, los productos biológicos pueden modificar los resultados del desafío con aspirina, por lo que Izquierdo-Domínguez A y colaboradores⁽²¹⁾ consideran que estas pruebas no deben realizarse o interpretarse bien en pacientes que reciben productos biológicos.

Para garantizar la seguridad y la eficacia de la desensibilización, un panel de expertos⁽⁴⁴⁾ recomienda que se siga uno de los protocolos bien establecidos con un aumento gradual de la dosis con al menos intervalos de 90-120 minutos entre dosis (Tabla 3).

Tabla 3 - Protocolo de desafío/desensibilización con aspirina oral recomendado (modificado de A. White y DD Stevenson IACNA 201371)

Hora	1 ^{er} día	2.º día
09:00 am	20-40 mg	100-160 mg
11:00 am	40-60 mg	160-325 mg
01:00 pm	60-100 mg	325 mg

Interpretación de los resultados

Un resultado positivo, que debe interrumpirse de inmediato, se define como la aparición de 1 o más de los siguientes signos/síntomas:⁽⁶¹⁾

- Disminución de FEV1 > 20 % sobre el valor de referencia.
- Signos y síntomas objetivos de reacción respiratoria [rinorrea, congestión nasal, estornudos, sibilancias, lagrimeo, tos, opresión en el pecho, estridor, disfonía] o síntomas extra-bronquiales (angioedema, ronchas, eritema, dolor abdominal, náuseas, vómitos), incluso si el FEV1 no disminuye > 20 % sobre la línea de base.

La PPO se define como negativa cuando se alcanza la dosis acumulativa máxima de aspirina sin signos, síntomas o reacción y sin disminución en el FEV1 > 20 % sobre el valor basal.⁽²¹⁾

La PPO tiene un valor predictivo negativo muy alto (del 97,8 %), por lo que su negatividad permite el uso seguro de la droga involucrada,⁽²⁷⁾ aunque puede ser falsamente negativa en pacientes en los que la reacción ocurrió mucho tiempo antes de la evaluación (desensibilización espontánea), llevando a un riesgo teórico ya que algunos de estos pacientes se vuelvan a sensibilizar luego de la re-exposición a la droga.⁽⁵⁴⁾

Todos los pacientes con EREA deben ser considerados para realizar la desensibilización, aunque, Castillo Vizuite JA. y colaboradores⁽⁵¹⁾ lo recomiendan únicamente en centros expertos y solo en pacientes con EREA que precisen tratamiento antiinflamatorio crónico o antiagregante plaquetario (protección cardíaca).

Se considera desensibilizado cuando se tolera 325 mg de aspirina. Simon RA⁽⁶²⁾ informó que generalmente comienzan con una dosis de 650 mg de aspirina dos veces al día, evalúan la respuesta a la terapia después de tres meses y si los síntomas mejoran, la dosis puede reducirse a 325 mg dos veces al día.

Después de desensibilizado, se debe continuar tomando AINEs diariamente para mantener el estado de desensibilización.⁽⁵⁹⁾ El Grupo de trabajo conjunto sobre desensibilización a la aspirina recomienda dosis de mantenimiento de aspirina 325-650 mg dos veces al día, aunque algunos estudios demostraron la eficacia en una dosis más baja (100-300 mg diario).⁽¹⁸⁾

Prueba de provocación bronquial (PPB) con lisina-aspirina

La PPB se realiza en mayores de 18 años con sospecha de EREA con síntomas bronquiales después de tomar AINE. Se realiza con lisina-aspirina, una sal de aspirina que es más soluble en agua que la aspirina (40 % vs 0,3 %), menos irritante y mejor tolerada por inhalación.⁽²¹⁾

Esta prueba es más segura, más rápida y lleva menos tiempo realizarla (< 4 h) que la PPO, pero está contraindicado en pacientes con asma severa, ya que la capacidad de broncoconstricción es mayor.⁽¹⁰⁾

Se considera una reacción positiva si el FEV1 disminuye un 20 % o más desde el valor basal, o en aquellos pacientes que desarrollan fuertes síntomas extrabronquiales.⁽³⁾

Prueba de provocación nasal (PPN) con lisina-aspirina

Reproduce una respuesta en la mucosa nasal con exposición controlada al medicamento (usando lisina-aspirina, como en la PPB). Indicada en pacientes no aptos para sufrir desafíos orales o bronquiales por asma inestable o grave, ya que rara vez produce reacciones sistémicas, por lo tanto, puede realizarse en entornos ambulatorios.⁽³⁾ Sin embargo, no debe realizarse en pacientes con poliposis nasal masiva, tabique perforado,⁽¹⁰⁾ enfermedades autoinmunes (Enfermedad de Wegener, síndrome de Churg-Strauss), inmunodeficiencia, embarazo, asma severa no controlada e infección respiratoria concomitante en menores de 5 años.⁽²¹⁾

Tiene baja sensibilidad y, por tanto, bajo valor predictivo negativo. Un resultado negativo en PPN requiere una PPO confirmatoria.⁽²¹⁾

Los beneficios de las PPN/PPB sobre la PPO son:⁽⁶²⁾

- Se pueden realizar más rápidamente (aumenta la conveniencia del paciente y del médico).
- Los síntomas inducidos son de naturaleza más limitada y más rápidamente reversibles, en comparación con los inducidos por PPO.
- PPN es segura cuando el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1) < 1,5 L y, por lo tanto, no es recomendable PPO o PPB. Sin embargo, PPN no puede realizarse con obstrucción nasal severa o completa debido a poliposis severa.

La utilidad diagnóstica de la PPN y la PPB en comparación con la PPO se resume en la tabla 4.

Tabla 4 - Utilidad diagnóstica de las pruebas de provocación con aspirina

Tipo de prueba	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo negativo
Oral	89 %	93 %	77 %
Bronquial	77 %	93 %	64 %
Nasal	80 %	90 %	78 %

La desensibilización tiene un impacto positivo en la evolución de la sintomatología asmática. Algunos autores consideran que, en la mayoría de los pacientes, esta mejoría se observará durante los primeros 6 meses, con baja incidencia de efectos adversos al menos durante los 5 años posteriores a dosis reducidas e incluso hasta los 10 años.⁽⁶³⁾

Posibles objetivos médicos futuros

Nuevos medicamentos pueden ser prometedores para pacientes con EREA, como los biológicos anti-TSLP y anti-IL-33 que se están abriendo camino a través de ensayos clínicos en curso para el asma y/o CRSwNP, medicamentos anti-CRTH2 biodisponibles y, debido al papel de las plaquetas en la inflamación, quizás en gran medida a través de la activación de receptor de tromboxano, la investigación de ifetroban, un antagonista del receptor de tromboxano, se muestra como un tratamiento adicional específico de EREA.⁽¹⁹⁾

CONCLUSIONES

Los avances en pruebas diagnósticas y el desarrollo de nuevas intervenciones farmacológicas y quirúrgicas proporcionan una perspectiva optimista para un mejor manejo de la enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos. Identificar la enfermedad permite el tratamiento individual y dentro del conocimiento multidisciplinar que precisa el manejo adecuado por parte de neumólogos, alergólogos y otorrinolaringólogos, recordemos que la desensibilización a la aspirina es una opción terapéutica eficaz y segura para un óptimo control de la inflamación generalizada de la vía respiratoria que sufren estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Han J, Tan Y, Ann A, Hsu L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) exacerbated respiratory disease phenotype: Topical NSAID and asthma control: A possible oversight link. *Resp Med* 2016 [acceso: 03/03/2020]; 118:1-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.07.004>
2. Tanya M, Laidlaw TM, Cahill KN. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017 [acceso: 20/02/2020]; 5(3):537-45. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213219816305591>
3. Rodríguez JC, Jiménez F, Moreno-Paz J, Terán LM, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *Resp Med* 2018 [acceso: 31/01/2020]; 135:62-75. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611118300039>
4. San Nicolás M, Högerle C, Gellrich D, Eder K, Pfrogner E, Gröger M. The time course of nasal cytokine secretion in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) undergoing aspirin desensitization: preliminary data. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020 [acceso: 13/01/2020]; 277(2):445-52. Available in: <https://europepmc.org/article/med/31655881>
5. Agúndez JAG, Selinski S, Corsini E, Golka K, García-Martín E. Biomarkers in drug hypersensitivity. *Front Pharmacol* 2017 [acceso: 21/03/2020]; 8:348. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00348>
6. Cavkaytar O. Characteristics of NSAID-induced hypersensitivity reactions in childhood. *Ped Allergy Immunol* 2018 [acceso: 20/02/2020]. 30(1) DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.12980>
7. Laidlaw TM, Israel E. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *UpToDate* 2020 [acceso: 1/04/2020] Available in: <https://www.uptodate.com/contents/aspirin-exacerbated-respiratory-disease>
8. Jang DW, Comer BT, Lachanas VA, Kountakis SE. Aspirin sensitivity does not compromise quality-of-life outcomes in patients with Samter's triad. *Laryngosc* 2014 [acceso: 12/02/2020]; 124(1):34-7. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.24220>
9. Stevens WW, Schleimer RP. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease as an Endotype of Chronic Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2016 [acceso: 15/02/2020]; 36(4): 669-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2016.06.004>

10. Arias Arcos MB. EREA: La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Rev Patol Resp 2019 [acceso: 12/04/2020]; 22(2): 59-65. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-FGT-2141>
11. Méndez Sánchez A, Gutiérrez Martínez JR, Coca Pelaz A, Vázquez Piñera MA. Enfermedad respiratoria relacionada con aspirina tratada con mepolizumab en un paciente pediátrico. Arch Bronconeumol 2017 [acceso: 11/03/2020]; 55(1):55-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.04.012>
12. Calderón JC, Dávila F, Mantilla R, Chérrez A, Calero E, Cabrera D, et al. Conocimiento y actitudes en médicos ecuatorianos sobre enfermedades respiratorias exacerbadas por aspirina. Rev. alerg. Méx 2017 [acceso: 02/04/2020]; 64(1) DOI: <http://dx.doi.org/10.29262/ram.v64i1.219>
13. Ginard Cabanas A, Ceballos Rodríguez E, Báez López JM, Figueroa García I, Estruch Fajardo I. Caracterización de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por el uso de la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos. Rev Act Med 2019; 20(1) Disponible en: <http://www.revactamedica.sld.cu/index.php/act/issue/view/1>
14. Yeung WY, Park HS. Update on the Management of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity. Yonsei Med J 2020 [acceso: 20/01/2020]. 61(1):4-14 DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.1.4>
15. Duarte de Prato AA. Reacciones de hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos. Tesis doctoral 2010 [acceso: 14/02/2020]. Disponible en: <https://www.tesisenred.net/handle/10803/10742#page=1>
16. Doña I, Pérez-Sánchez N, Eguiluz-Gracia I, Muñoz-Cano R, Bartra J, Torres MJ, et al. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Allergy 2020 [acceso: 03/03/2020]; 75(3):561-75. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14032>
17. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease. N Engl J Med 2018 [acceso: 03/03/2020]; 379: 1060-70. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1712125>
18. Wongsachit Ch, Sompornrattanaphan M, Tantilipikorn P, Thongngarm T. Clinical characteristics and aspirin desensitization in Thai patients with a suggestive history of NSAID-exacerbated respiratory disease. Asian Pac J Allergy Immunol 2019 [acceso: 28/02/2020]. DOI: <https://doi.org/10.12932/ap-150619-0583>

19. Laidlaw T.M., Levy, J.M. NSAID-ERD Syndrome: the New Hope from Prevention, Early Diagnosis, and New Therapeutic Targets. *Curr Allergy Asth Rep* 2020 [acceso: 16/02/2020]; 20(4):10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00905-9>
- 20.- Arikoglu T, Aslan G, Yildirim D , BirgulBatmaz S , Kuyucu S. Discrepancies in the diagnosis and classification of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity reactions in children. *Allergol Intern* 2017 [acceso: 25/01/2020]; 66(3):418-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.10.004>
21. Izquierdo-Domínguez A, Campo P, Torres MJ, Dordal MT. Statement of the spanish society of allergology and clinical immunology on provocation tests with aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2020 [acceso: 31/01/2020]; 30(1):1-13. DOI: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0449>
22. Doña I, Barrionuevo E, Salas M, Laguna JJ, Agondez J, García-Martín E, et al. NSAIDs-hypersensitivity often induces a blended reaction pattern involving multiple organs. *Sci Rep* 2018 [acceso: 12/02/2020]; 8,16710. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34668-1>
23. Ayuso P, Plaza-Serón MC, López NB, Doña I, Campo P, Canto G, et al. Genetic variants in arachidonic acid pathway genes associated with NSAID-exacerbated respiratory disease. *Pharmacogen* 2015 [acceso: 13/02/2020]; 16(8) DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs.15.43>
24. Calvo Campoverde K, Giner-Muñoz MT, Martínez Valdez L, Rojas Volquez M, Lozano Blasco J, Machinena A, et al. Reacciones de hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos y su tolerancia a fármacos alternativos. *An Pediatr (Barc)* 2016 [acceso: 21 mar 2020]; 84(3):148-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.05.004>
25. Plaza Seron MC. Reacciones de hipersensibilidad por intolerancia cruzada a antiinflamatorios no esteroideos: relacion fenotipo-genotipo. Tesis doctoral 2016 [acceso: 14/03/2020] Disponible en: https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/13245/TD_PLAZA_SERON_Maria_del_Carmen.pdf?sequence=1&isAllowed=y
26. Rodríguez-Jiménez JC, Moreno-Paz FJ, Terán LM, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *Resp Med* 2018

- [acceso: 26/04/2020]; 135: 62-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.01.002>
27. Sarraquigne MP, Mariño AI, Saranz R, Colella M, López K, Bovina Martijena MP et al. Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos en pediatría. Arch Arg Pediatr 2020 [acceso: 29/04/2020]; 118(1):S1-S11. DOI: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.S1>
28. Cortellini G, Caruso C, Romano A. Aspirin challenge and desensitization: how, when and why. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2017 [acceso: 02/05/2020];17(4):247-54. DOI: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000374>
29. Lee EY, Teitelbaum D, Chiam M, Vadas P. Characterization of Patients with Ibuprofen Hypersensitivity. Int Arch Allergy Immunol 2019 [acceso: 28/04/2020]; 178(2): 177-81. DOI: <https://doi.org/10.1159/000494388>
30. Rivera Reigada ML. Estudio farmacogenético de reacciones de hipersensibilidad a antibióticos beta-lactámicos y a antiinflamatorios no esteroideos. Tesis doctoral 2015. [acceso: 20/02/2020]. Disponible en: https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/128266/DCBD_RiveraReigadaML_Estudiofarmacogen%20E9tico.pdf;jsessionid=3F5C640F055E90EF6D804B9450697CC6?sequence=1
31. Pham DL, Kim JH, Trinh TH, Park HS. What we know about nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. Korean J Intern Med 2016 [acceso: 11 mar 2020]; 31(3): 417-32. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.085>
32. Fuertes Ferre G, Cruz Ferrer GM, Calvo Cebollero I. Desensibilización al ácido acetil salicílico en la nueva era del intervencionismo coronario percutáneo. Med Clin (Barc) 2015 [acceso: 02/03/2020];145(6):253-7 Disponible en: <https://kundoc.com/pdf-desensibilizacion-al-acido-acetil-salicilico-en-la-nueva-era-del-intervencionism.html>
33. Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité aux antalgiques non opiacés, antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Rev Fr Allergol 2020 [acceso: 19/02/2020]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.01.003>
34. Bobolea I, del Pozo V, Sanz V, Cabañas R, Fiandord A, Alfonso-Carrilloe C, et al. Aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease: New insights into the molecular mechanisms. Resp Med 2018 [acceso: 03/03/2020]; 143:39-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.08.009>

35. Solomon DH. Overview of COX-2 selective NSAIDs. UpToDate 2020 [acceso: 11/05/2020]. Available in: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cox-2-selective-nsaids>
36. Lee K., Lee SH., Kim TH. The Biology of Prostaglandins and Their Role as a Target for Allergic Airway Disease Therapy. Int J Mol Sci 2020 [acceso: 05/04/2020]; 21(5), [1851]. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21051851>
37. Holguín-Gómez L, Vásquez-Ochoa LA, Cardona R. Angioedema. Rev Alerg Mex 2016 [acceso: 15/01/2020];63(4):373-84. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/viewFile/220/362>
38. Simon RA. NSAIDs (including aspirin): Allergic and pseudoallergic reactions. UpToDate 2018 [acceso: 12/03/2020] Available in: <https://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-allergic-and-pseudoallergic-reactions>
39. Laidlaw TM. Pathogenesis of NSAID-induced reactions in aspirin-exacerbated respiratory disease. World J Otorhinolaryngol - H N Surg 2018 [acceso: 05/04/2020]; 4(3):162-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2018.08.001>
40. Taniguchi M, Mitsui Ch, Hayashi H, Ono E, Kajiwara K, Mita H, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. Allergol Int 2019 [acceso: 09/02/2020]; 68(3):289-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.05.001>
41. Solomon DH. Nonselective NSAIDs: Overview of adverse effects. UpToDate 2020 [acceso: 11/05/2020] Available in: <https://www.uptodate.com/contents/nonselective-nsaids-overview-of-adverse-effects>
42. Le Pham D, Lee JH, Park HS. Aspirin-exacerbated respiratory disease: an update. Curr Opin Pulm med 2017 [acceso: 11/05/2020]; 23(1):89-96(8), DOI: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000328>
43. Sung-dong K, Kyu-Sup Ch. Samter's triad: state of the art. Clin Exp Otorhinolaryngol 2018 [acceso: 05/01/2020]; 11(2):71-80. DOI: <https://doi.org/10.21053/ceo.2017.01606>
44. Kowalski, ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a

- EAACI position paper. Eur J Allergy Clin Immunol 2018 [acceso: 09/03/2020]; 74(1):28-39. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.13599>
45. Ledford DK., Lockey RF. Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-Exacerbated Chronic Rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol Pract 2016 [acceso: 19/02/2020]; 4(4):590-8 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.04.011>
46. Adappa ND, Ranasinghe VJ, Trope M, Brooks SG, Glicksman JT, Parasher AK et al. Outcomes after complete endoscopic sinus surgery and aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. Int Forum Allergy Rhinol 2018 [acceso: 26/03/2020]; 8(1):49-53. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.22036>
47. Studer M.B. Roland LT, Ochsner MC, Cox D, DelGaudio JM, Wise SK, et al. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease With Allergic Fungal Rhinosinusitis: A Case Series of Overlapping Sinonasal Endotypes. Am J Rhinol Allergy 2020 [acceso: 14/02/2020] DOI: <https://doi.org/10.1177/1945892420903587>
48. Le Pham D, Lee JH, Park HS. Aspirin-exacerbated respiratory disease: An update. Curr Opin Pulm Med 2017 [acceso: 04/04/2020]; 23(1):89-96. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000328>
49. Woessner KM. Update on aspirin-exacerbated respiratory disease. Curr Allergy Asthma Rep 2017 [acceso: 29/01/2020]; 17(2) DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0673-6>
50. Cahill KN, Johns CB, Cui J, Wichner P, Bates DV, Laidlaw TM, et al. Automated identification of an aspirin-exacerbated respiratory disease cohort. J Allergy Clin Immunol 2017 [acceso: 23/02/2020]; 139(3):819-25.e6 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.048>
51. Castillo Vizuite JA, Sastre J, del Cuvillo Bernal A, Picado C, Martínez Moragón E, Ignacio García JM et al. Rinitis, poliposis nasal y su relación con el asma. Arch Bronconeumol 2018 [acceso: 15/02/2020]; 55(3):146-55 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.09.0019>
52. Park H, Choi Y, Jung CG, Park HS. Potential biomarkers for NSAID-exacerbated respiratory disease. Mediat Inflamm 2017 [acceso: 04/04/2020]; 2017: 8160148. Available in: <https://doi.org/10.1155/2017/8160148>
53. Lee JH, Jung CG, Park HS. An update on the management of aspirin-exacerbated respiratory disease. Expert J Resp Med 2018 [acceso: 13/01/2020]; 12(2):137-43 DOI: <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1417843>

54. Juri MC, fernández DS, Larrauri B, Malbrán E, Torre G, Malbrán A. Alergia a drogas. experiencia en 771 procedimientos. *Medic* 2017 [acceso: 20/03/2020]; 77(3):180-4. Disponible en: <https://medicinabuenaosaires.com/revistas/vol77-17/n3/180-184-Med77-1-6546-Juri.pdf>
55. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Resp Med* 2016 [acceso: 14/02/2020]; 4(7):549-56 DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30031-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30031-5)
56. Simon RA, Cutlip D. Introduction of aspirin to patients with aspirin hypersensitivity requiring cardiovascular interventions. *UpToDate* 2018 [acceso: 28/03/2020] Available in: <https://www.uptodate.com/contents/introduction-of-aspirin-to-patients-with-aspirin-hypersensitivity-requiring-cardiovascular-interventions>
57. Xu JJ, Sowerby L, Rotenberg BW. Aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease (Samter's Triad): a systematic review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013 [acceso: 05/05/2020]; 3(11):915-20. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.21202>
58. Tajudeen B, Schwartz JS, Bosso JV. The role of aspirin desensitization in the management of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Opin Otolaryngol H N Surg* 2017 [acceso: 15/02/2020]; 25(1):30-4 Available in: <https://doi.org/10.1097/moo.0000000000000331>
59. Simon RA. Diagnostic challenge and desensitization protocols for NSAID reactions. *UpToDate* 2019 [acceso: 15/05/2020] Available in: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-challenge-and-desensitization-protocols-for-nsaid-reactions>
60. Blais CM, Davis BE, Cockcroft DW. Duration of bronchoprotection of the long-acting muscarinic antagonists tiotropium & glycopyrronium against methacholine-induced bronchoconstriction in mild asthmatics. *Resp med* 2016 [acceso: 05/02/2020]; 118:96-101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.07.017>
61. Williams AN. Diagnostic Evaluation in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016 [acceso: 12/01/2020]; 36(4):657-68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2016.06.003>

62. Simon RA. Aspirin-exacerbated respiratory disease: NSAID challenge and desensitization. UpToDate 2020 [acceso: 13/03/2020] Available in: <https://www.uptodate.com/contents/aspirin-exacerbated-respiratory-disease-nsaid-challenge-and-desensitization>
63. Walters KM, Waldram JD, Woessner KM, White AA. Long-term clinical outcomes of aspirin desensitization with continuous daily aspirin therapy in aspirin-exacerbated respiratory disease. Am J Rhinol Allergy 2018 [acceso: 15/05/2020]; 32: 280-6. DOI: <https://doi.org/10.1177/1945892418770260>

Conflicto de intereses

Loa autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Eglis Ceballos Rodríguez: Concepción y diseño del trabajo; búsqueda y revisión de la literatura sobre el tema; traducción, selección de la literatura científica utilizada, análisis e interpretación de datos; redacción, revisión crítica del manuscrito y aprobación de su versión final.

Juan Miguel Báez López: Búsqueda y revisión de la literatura sobre el tema, análisis e interpretación de datos; revisión crítica del manuscrito, organización de las referencias bibliográfica según las Normas de Vancouver y aprobación de la versión final del manuscrito.

Iglermys Figueroa García: Búsqueda y revisión de la literatura sobre el tema, análisis e interpretación de datos, revisión ortográfica, revisión crítica y aprobación de la versión final del manuscrito.

Ilonka María Estruch Fajardo: Búsqueda y revisión de la literatura sobre el tema, análisis e interpretación de datos; traducción, redacción y revisión crítica del manuscrito y aprobación de su versión final.

Armando Ginard Cabanas: Búsqueda y revisión de la literatura sobre el tema, análisis e interpretación de datos; búsqueda y presentación de los anexos, revisión crítica del manuscrito y aprobación de su versión final.