



Artículo de revisión

## La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y la desregulación de los mastocitos

### Aspirin-exacerbated respiratory disease and mast cell dysregulation

César Enrique Carrasco-Ortega,\* Jesús Enrique Morales-Ríos,\* José G Huerta-López†

\* Residente de Pediatría, † Jefe del Departamento de Alergia.

Instituto Nacional de Pediatría. Coyoacán, CDMX. México.

**Citar como:** Carrasco-Ortega CE, Morales-Ríos JE, Huerta-López JG. La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y la desregulación de los mastocitos. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2021; 30 (1): 19-23. <https://dx.doi.org/10.35366/100113>

#### RESUMEN

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina es un síndrome de curso crónico característico, donde predomina una enfermedad sinonasal eosinofílica en la que se presentan diversas manifestaciones. El objetivo del presente trabajo es describir la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina en pacientes pediátricos y remarcar la importancia del diagnóstico y terapéutica oportuna a temprana edad. Los resultados positivos observados en algunos ensayos clínicos con omalizumab sugieren la necesidad de conducir ensayos de mayor duración que permitan el estudio de los antígenos potencialmente responsables de la síntesis local de IgE.

**Palabras clave:** Enfermedad respiratoria, AINE, aspirina.

#### ABSTRACT

*Aspirin-exacerbated respiratory disease is a syndrome with characteristic chronic progress, where eosinophilic sinonasal disease predominates and diverse manifestations occur. The objective of this study is to describe the physiopathology, diagnostic, and treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease in pediatric patients and to highlight the importance of opportune diagnosis and therapy at an early age. Positive results observed in some clinical assays with omalizumab suggest the need to conduct longer duration assays that permit the study of antigens potentially responsible for local synthesis of IgE.*

**Keywords:** Respiratory disease, AINE, aspirin.

#### INTRODUCCIÓN

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) se trata de un síndrome de curso crónico característico, donde predomina una enfermedad sinonasal eosinofílica en la que se presenta poliposis nasal, asma y otras manifestaciones clínicas características secundarias a la administración de aspirina o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que inhiba la ciclooxigenasa (COX-1).<sup>1</sup> Se ha estimado la prevalencia de la EREA hasta del 2.5% en la población general.<sup>2</sup>

Dada la afectación a la calidad de vida de estos pacientes y a la amplia prescripción de AINE en la población,

resulta de relevancia para el profesional de la salud conocer la fisiopatología de la EREA, así como su tratamiento y futuras prospectivas respecto a su diagnóstico y terapéutica.

**Objetivo:** Describir la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la EREA en pacientes pediátricos y remarcar la importancia del diagnóstico y terapéutica oportuna a temprana edad.

#### Epidemiología

Se ha determinado que cerca del 1.8% de la población general europea presenta síntomas respiratorios por el consumo

Recibido: 21/09/2020. Aceptado: 30/09/2020.

Correspondencia: Dr. César Enrique Carrasco-Ortega

Instituto Nacional de Pediatría, Coyoacán, Ciudad de México, México.

E-mail: dr.cesare.carrasco@gmail.com



de AINE y entre el 10 y 20% de los pacientes con asma.<sup>3</sup> La EREA se presenta en mayor medida en mujeres con una proporción de 2.3:1 en diversas cohortes de Europa.<sup>1</sup> La prevalencia de esta condición en adultos se ha estimado entre el 0.6-10%, incrementándose en pacientes que presenten asma severa de manera concomitante. El diagnóstico frecuentemente se realiza en la tercera o cuarta década de la vida debido a la aparición de la sintomatología característica, pero eso no exime la posibilidad de su presentación en los individuos pediátricos;<sup>2,4</sup> el infradiagnóstico o diagnóstico tardío de la EREA probablemente se deba a que los pacientes pediátricos en raras ocasiones mantienen tratamientos a largo plazo con aspirina.<sup>5</sup> Algunos estudios han determinado la incidencia de EREA en la población pediátrica con asma entre el 13 y 28% a través de la provocación con aspirina; sin embargo, esta incidencia se encuentra limitada, pues no se incluyeron pacientes con poliposis nasal.<sup>6</sup> Es de destacar que los pacientes que sufren de EREA se someten dos veces más a procedimientos quirúrgicos sinusales a edades más tempranas en comparación con los pacientes con poliposis nasal,<sup>3</sup> lo que afecta directamente la calidad de vida de los pacientes y la probabilidad de complicaciones secundarias a los procedimientos.

### Fisiopatología

La EREA fue originalmente definida en 1922 por Szczeklik y Widal, pero no fue hasta 1968 cuando fue ampliamente reconocida cuando Samter y Beers describieron pacientes con poliposis nasal, asma y sensibilidad a la aspirina (triada de Samter).<sup>7</sup>

La fisiopatología de la EREA subyace en un evento inflamatorio intenso en el que los mastocitos, basófilos y eosinófilos se infiltran en la mucosa respiratoria produciendo grandes cantidades de cisteinil-leucotrienos (CysLT).<sup>7</sup> Se considera que los pacientes con EREA padecen una alteración en la síntesis de derivados del ácido araquidónico donde la proporción de CysLT se encuentra aumentada a comparación de las prostaglandinas (PG), en específico la PG D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) que mantiene efectos antiinflamatorios; lo anterior ocurre como consecuencia de la inhibición de la COX-1 por AINE, por ende una importante cantidad del ácido araquidónico es metabolizado hacia la vía de la 5-lipooxigenasa (5-LOX) dando lugar a metabolitos proinflamatorios como los CysLT, en específico el leucotrieno (LT) E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>). La presencia de LTE<sub>4</sub> condiciona un ambiente de broncoconstricción importante, producción de moco y aumento de la vascularización en procesos crónicos.<sup>1</sup>

Sin embargo, nueva evidencia apunta a novedosos mecanismos fisiopatológicos que involucran a la desregulación de los mastocitos en los que se ha encontrado una franca activación mastocitaria secundaria a la administración de AINE que no son dependientes de la inmunoglobulina E (IgE).<sup>8</sup>

Las manifestaciones evidentes de la desregulación en los mastocitos (*Tabla 1*) involucran cambios en el ámbito histológico en la mucosa respiratoria y hallazgos de laboratorio que se asocian a los eventos de provocación con aspirina.

La PGE<sub>2</sub> tiene un papel importante en la fisiología pulmonar, pues este eicosanoide ejerce un efecto estabilizante en los mastocitos y relación del músculo liso bronquial. En la EREA la producción de PGD<sub>2</sub> se ve afectada por una expresión alterada de la COX-2 o de la sintasa de prostaglandina E<sub>2</sub> microsomal 1 (mPGES-1) donde la producción de PGD<sub>2</sub> se mantiene únicamente a través de la COX-1.<sup>8</sup>

Por otra parte, se ha descrito que los pacientes con EREA cursan con una expresión incrementada de los receptores de CysLT en los mastocitos, que en efecto puede ser observable clínicamente pues estos pacientes presentan broncoconstricción más intensa a comparación de los pacientes tolerantes a la aspirina. Además, se ha descrito un importante incremento en la producción de interleucina 4 e interferón gamma que favorecen la expresión de receptores de CysLT en mastocitos y eosinófilos.<sup>8,9</sup>

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EREA se realiza frecuentemente como producto de la aparición de dificultad respiratoria como reacción adversa a los AINE. La administración de AINE coincide con los diagnósticos de rinosinusitis crónica, poliposis nasal, anosmia y asma severa, y en algunos casos con diarrea acuosa.<sup>7,9</sup> Cuando la historia clínica sea ambigua o no existan antecedentes de administración de AINE, la prueba de provocación con aspirina está indicada para el diagnóstico.<sup>7</sup> Esta prueba de provocación puede ser realizada con la administración de aspirina por vía oral con deglución (la más utilizada por su costo y facilidad), intranasal (más útil en pacientes con sintomatología nasal florida), bronquial (más segura pero requiere insumos específicos) e intravenosa (con mayor riesgo, actualmente no es recomendada).<sup>9</sup>

**Tabla 1: Eventos clínicos y de laboratorio que revelan la desregulación de los mastocitos en la EREA. Los eventos que se describen se compararon en pacientes con EREA vs pacientes tolerantes a la aspirina.<sup>8</sup>**

Incremento siete veces superior de metabolitos urinarios de LT <sub>4</sub> y PGD <sub>2</sub>
Aumento de las concentraciones plasmáticas de histamina y triptasa
Hiperplasia de mastocitos en biopsias bronquiales y de la mucosa sinonasal
Mejoría en la función pulmonar posterior a la administración de cromonas

La prueba de provocación con aspirina positiva se considera si el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV<sub>1</sub>) está dentro del 10% de los mejores valores del paciente y el valor predictivo es  $\geq 60\%$ .<sup>7,10</sup> La FEV<sub>1</sub> debe determinarse preferentemente cada hora y para realizar la prueba deben suspenderse los antagonistas de receptores adrenérgicos beta y los inhibidores de la angiotensina. La prueba se realiza con múltiples dosis crecientes de aspirina hasta alcanzar los 325 mg.

Otra prueba diagnóstica útil es la prueba de provocación nasal con ketorolaco, en donde se administra una solución de ketorolaco intranasal cada 30 minutos con aumentos de dosis consecutivos, considerándose como positiva cuando el paciente presenta síntomas nasales o broncoespasmo.<sup>9</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la EREA debe ser multidisciplinario y en función del estado y la gravedad del paciente. Dentro de las primeras medidas se encuentran la educación al paciente y su familia o redes de apoyo; es importante que el paciente y su entorno reconozcan la naturaleza de su enfermedad, asegurar que se comprenda la relación temporal de las exacerbaciones de la rinosinusitis y el asma y el deterioro de la función pulmonar con el consumo de AINE, lo que guía al conocimiento y precaución del uso de algunos antiinflamatorios. La modificación de la dieta ha demostrado cierta efectividad reduciendo el consumo de alimentos que contengan salicilatos.<sup>10</sup>

Como se mencionó, la activación de los mastocitos en pacientes con EREA parece estar mediada por la desregulación de sistemas que los estabilizan o los activan. El bloqueo de la 5-LOX con zileutón confiere mejoría en la función sinusal en pacientes que ya han recibido tratamiento con glucocorticoides.<sup>8</sup>

Como parte del espectro de la EREA, la poliposis nasal se trata de un proceso inflamatorio crónico que afecta a las mucosas de las fosas nasales y los senos paranasales. Las manifestaciones clínicas son generalmente rinorrea, alteraciones del olfato (anosmia), obstrucción nasal y cefalea, que pueden ocasionar problemas del sueño, irritabilidad y afectaciones a la calidad de vida. El objetivo del tratamiento en la poliposis nasal es eliminar o reducir el tamaño de los pólipos, así como eliminar los síntomas de rinitis, restablecer la respiración y el olfato y prevenir la recurrencia.

Entre las estrategias farmacológicas de su tratamiento destacan los corticoides inhalados y los corticoides sistémicos. El tratamiento quirúrgico está indicado en la poliposis masiva, la falta de respuesta al tratamiento médico, y frente a la recurrencia a pesar de la terapia médica, en este escenario más del 50% de los pacientes con poliposis requerirá de intervención quirúrgica.<sup>11</sup>

EREA también se ha vinculado con la aparición de crisis asmáticas, las cuales se caracterizan por la aparición de un episodio donde acontece dificultad respiratoria de forma progresiva o repentina, con disnea, tos o sensación de opresión torácica o una combinación de estos síntomas. La identificación precoz de la crisis asmática y su tratamiento inmediato y enérgico son objetivos primordiales, ya que errar en el reconocimiento de la gravedad de la crisis o su tratamiento insuficiente o tardío se asocian significativamente con la morbilidad y la mortalidad por asma. Para tratar de manera adecuada una crisis de asma se debe establecer su gravedad, realizando una breve anamnesis (tiempo de evolución de la crisis, medicación administrada previamente y respuesta a la misma, crisis previas, factores desencadenantes, uso de corticoides orales, ingresos hospitalarios y en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, el tratamiento de mantenimiento que esté recibiendo, enfermedades asociadas) y exploración focalizada en los datos clínicos que ayuden a valorar la gravedad de la crisis de asma, al mismo tiempo que se inicia el tratamiento. Algunas escalas evalúan la gravedad de una crisis. Una de ellas es el *Pulmonary Index Score* (Tabla 2).

Esta escala de valoración clínica tiene como ventajas su sencillez y aplicabilidad a todas las edades. La saturación de oxihemoglobina (SatO<sub>2</sub>) determinada mediante pulsioximetría (SpO<sub>2</sub>) contribuye a completar la estimación de la gravedad del episodio. En la práctica, los síntomas y la SpO<sub>2</sub> se valoran conjuntamente y permiten clasificar la gravedad de crisis asmática.

Los medicamentos utilizados para el tratamiento de las crisis de asma en atención primaria (AP) incluyen salbutamol, terbutalina, prednisona, metilprednisolona, bromuro de ipratropio, oxígeno y adrenalina.

Los agonistas de receptores adrenérgicos beta 2 de acción corta (ARABC) constituyen la base del tratamiento de la crisis de asma en el paciente pediátrico, pues son los broncodilatadores de elección. La vía inhalada es la de elección en las crisis asmáticas por presentar una mayor rapidez de acción con menores efectos secundarios. La administración de ARABC en inhalador presurizado con cámara espaciadora es superior a la administración mediante nebulización, en términos de respuesta clínica y tiempo de recuperación en la crisis de asma. La valoración de la respuesta se debe realizar mediante controles frecuentes tanto clínicos como de la SpO<sub>2</sub>. Fuera del cuidado intensivo, el pediatra debe recomendar el uso de ARABC en el domicilio a demanda (según la sintomatología).<sup>12</sup>

Por otra parte, el bromuro de ipratropio se debe usar al inicio del tratamiento, durante las dos primeras horas, como coadyuvante del ARABC (250-500 µg junto a ARABC cada 20 minutos, en total tres en una hora), sólo en las crisis asmáticas graves o en las crisis moderadas refractarias al tratamiento inicial con ARABC. La combinación de ARABC nebulizados con bromuro de ipratropio produce mayor broncodilatación

**Tabla 2: Pulmonary Index Score para la valoración clínica del asma.**

Puntuación	Frecuencia respiratoria (años)		Sibilancia	Uso de músculos accesorios
	< 6	> 6		
0	< 30	< 20	No	No
1	31-45	21-35	Final espiración (estetoscopio)	Lamento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración (estetoscopio)	Aumentado
3	> 60	> 50	Inspiración y espiración, sin estetoscopio	Actividad máxima

Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada, puntuar el apartado de sibilancias con un 3. Crisis leve: 0-3 puntos, moderada: 4-6 puntos, grave: 7-9 puntos.

que con cada uno de los fármacos por separado, con un mayor incremento del pico máximo de flujo espiratorio (PEF) y el volumen máximo de aire espirado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) y con reducción del riesgo de ingreso hospitalario en niños con crisis de asma graves y moderadas. La dosis de salbutamol debe ser reducida cada una o dos horas tras las primeras dosis (cada 20-30 minutos) en función de la respuesta clínica. La dosis de bromuro de ipratropio debe ser reducida cada cuatro a seis horas o interrumpida.<sup>12</sup>

Los glucocorticoides sistémicos son eficaces y útiles cuando se usan oportunamente, generalmente se administran por vía oral. Los corticoides de elección son la prednisona y la prednisolona por vía oral. En crisis leves y moderadas la dosis recomendada es de 1-2 mg/kg/día. En las crisis graves es más efectiva la administración de 2 mg/kg/día (máximo 40 mg/día). O bien, dosis de 10 mg para menores de dos años, 20 mg en niños de dos a cinco años y de 30-40 mg para niños > 5 años.<sup>12</sup>

El oxígeno suplementario debe administrarse en todas las crisis moderadas o graves, comenzando lo más precozmente posible para mantener una saturación del 94-98%. Los niños con asma de riesgo vital o con  $SpO_2 < 94\%$  deben ser tratados con oxígeno a flujos altos con mascarilla o cánula nasal.<sup>12</sup>

Por último, en los cuadros asmáticos la adrenalina se utilizará como tratamiento de una crisis de asma, en el contexto de una reacción anafiláctica o en presencia de paro cardiorrespiratorio.<sup>12</sup>

Una de las terapéuticas útiles en la EREA es la desensibilización a la aspirina. El Grupo de Trabajo Conjunto sobre la Desensibilización de la Aspirina (*Aspirin Desensitization Joint Task Force*) recomienda un protocolo de desensibilización iniciando con 20.25 mg de aspirina por vía oral

seguido de 40.5, 81, 162.5 y 325 mg cada 90 minutos. Se recomienda valorar la  $FEV_1$  cada hora y si estas dosis son toleradas, se puede incrementar la cantidad de aspirina. La meta es alcanzar la dosis de 325 mg sin respuesta broncoconstrictora que, por lo general, se alcanza a los dos días de procedimiento. La desensibilización resulta de gran utilidad en casos que requieren profilaxis con aspirina especialmente en condiciones de origen cardiovascular.<sup>10</sup>

## CONCLUSIONES

La potencial eficacia de antagonistas específicos de receptores de CysLT puede superar a la observada en los antagonistas actualmente disponibles del tipo de zileuton. Los análogos estables de PGE2 que estimulen selectivamente al receptor EP2 podrían inhibir la activación de los mastocitos y limitar la producción de CysLT sin el efecto adverso de tos observado con el uso de PGE2 *per se*. Los resultados positivos observados en algunos ensayos clínicos con omalizumab sugieren la necesidad de conducir ensayos de mayor duración que permitan el estudio de los antígenos potencialmente responsables de la síntesis local de IgE. La producción de altos niveles de PGD2 en pacientes con EREA sugiere que el antagonismo del receptor tipo 2 de PGD2 (conocido también como CRTH2) podría ser efectivo al suprimir la eosinofilia tisular.

Agentes biológicos en desarrollo que modulan la actividad de IL-33 y ST2 crearán la oportunidad de validar las vías potenciales de origen de EREA en modelos experimentales, así como su potencial eficacia.

Recientemente imatinib demostró mejorar la función pulmonar y la reactividad de la vía aérea en una población de pacientes con asma refractaria. Aunque este agente farmacológico posee otros blancos potenciales (factor de crecimiento derivado de plaquetas), es posible que pueda ofrecer una alternativa terapéutica a pacientes con EREA dada su influencia sobre la activación de los mastocitos.

**Exención de responsabilidad:** La información, opiniones y/o puntos de vista vertidos en el presente escrito son particulares y no como resultado del posicionamiento oficial de la institución donde laboro.

**Financiamiento:** Esta investigación no cuenta con ningún financiamiento.

**Conflicto de intereses:** El autor declara que no tiene ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Arias AM. EREA: La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. *Rev Patol Respir.* 2019; 22 (2): 59-65.
2. Méndez SA, Gutiérrez MJ, Coca PA, Vázquez PM. Enfermedad respiratoria relacionada con aspirina tratada con mepolizumab en un paciente pediátrico. *Arch Bronconeumol.* 2019; 55 (1): 55-57. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.04.012>.

3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl S29): 1-464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
4. Kennedy DW. Aspirin exacerbated respiratory disease (AERD) treatment revisited. *Int Forum Allergy Rhinol*. 9 (12): 1399-1400. <https://doi.org/10.1002/alr.22496>.
5. Ameratunga R, Randall N, Dalziel S, Anderson BJ. Samter's triad in childhood: a warning for those prescribing NSAIDs. Polaner D, editor. *Paediatr Anaesth*. 2013; 23 (8): 757-759. <https://doi.org/10.1111/pan.12216>.
6. Tuttle KL, Schneider TR, Henrickson SE, Morris D, Abonia JP, Spergel JM et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease: not always "adult-onset". *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4 (4): 756-758. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.05.016>.
7. Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. *Am J Rhinol Allergy*. 2016; 30 (6): 407-413. <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4370>.
8. Boyce JA. Aspirin sensitivity: lessons in the regulation (and dysregulation) of mast cell function. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144 (4): 875-881. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.022>.
9. Li K, Lee A, Abuzeid W. Aspirin exacerbated respiratory disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Med Sci (Basel)*. 2019; 7 (3): 45. <https://doi.org/10.3390/medsci7030045>.
10. Rodríguez-Jiménez JC, Moreno-Paz FJ, Terán LM, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: current topics and trends. *Respir Med*. 2017; 135: 62-75. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.01.002>.
11. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *N Engl J Med*. 2018; 379 (11): 1060-1070. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1712125>.
12. Pardue JB, Fleming GM, Otilio JK, Asokan I, Arnold DH. Pediatric acute asthma exacerbations: Evaluation and management from emergency department to intensive care unit. *J Asthma*. 2016; 53 (6): 607-617. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1067323>.

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)