



# Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA), un padecimiento poco conocido por los odontólogos. Una guía para su estudio y su manejo

Nubia Yadira Prado Bernal,\* Héctor Pérez Salgado,§ Mónica Badillo Barba\*

\* Profesor investigador, Departamento Atención a la Salud.  
§ Estomatólogo.

Universidad Autónoma Metropolitana, Xochimilco.

## RESUMEN

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA), caracterizada por este conjunto de síntomas principalmente: pólipos nasales, sinusitis crónica, asma y sensibilidad a cualquier medicamento que inhiba la ciclooxigenasa 1 (COX-1), la aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos. La ingesta de aspirina y la mayoría de los AINES da como resultado un espectro de reacciones alérgicas manifestadas principalmente en las vías respiratorias superiores y/o inferiores, pudiéndose complicar gravemente en un laringoespasma y/o broncoespasmo. **Objetivo:** Realizar una guía de estudio sencilla para alertar al odontólogo general en el manejo analgésico de los pacientes con EREA. **Conclusión:** La EREA es una enfermedad crónica, poco diagnosticada, requiere una cuidadosa historia clínica e interrogatorio de historia previa de alergias tanto farmacológicas como alimenticias, con especial atención en los pacientes asmáticos, que pudieran desencadenar reacciones alérgicas ante nuestro manejo analgésico convencional secundario a un tratamiento odontológico.

**Palabras clave:** Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, desensibilización a la aspirina, sinusitis crónica, asma, pólipos nasales, tríada de Samter.

## INTRODUCCIÓN

Es un síndrome complejo que consiste en la inflamación crónica de la mucosa respiratoria en la que

los pacientes experimentan síntomas de asma bronquial, poliposis nasal, rinosinusitis crónica y sensibilidad a la aspirina, así como a otros inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa (COX-1).<sup>1-3</sup> Forma parte del amplio espectro de reacciones de hipersensibilidad inducida por los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como urticaria-angioedema exacerbada o inducida por múltiples AINE, anafilaxia inducida por un único AINE o reacciones tardías secundaria a AINE.<sup>2,4</sup>

La EREA es también conocida como tríada Samter o síndrome de Samter.<sup>5,6</sup> El primero en describir distintos casos de ataques severos de asma después de la ingestión de aspirina fue el mismo Félix Hoffmann, poco después del descubrimiento de la aspirina en 1897.<sup>7</sup>

En 1922, Widal y colaboradores fueron los primeros en describir la asociación entre poliposis nasal, asma bronquial y la intolerancia a aspirina,<sup>5</sup> y ya en 1967 Samter y Beers definieron la tríada de la aspirina o tríada de Samter como la conocemos hoy en día.<sup>3,6</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño:** se consultaron revisiones sistemáticas de la literatura y descripción de casos clínicos y su seguimiento, de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y/o síndrome de Samter.

**Estrategia de búsqueda.** Se realizó una búsqueda de artículos y guías de práctica clínica publicados internacionalmente acerca de alergia a la aspirina y síndrome de Samter. Se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura científica en la Biblioteca de PubMed, Science Direct y Scielo tanto en español como en inglés con las palabras clave *enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, desensibilización a la*

Recibido: Marzo 2019. Aceptado: Diciembre 2019.

**Citar como:** Prado BNY, Pérez SH, Badillo BM. Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA), un padecimiento poco conocido por los odontólogos. Una guía para su estudio y su manejo. Rev Odont Mex. 2020; 24 (1): 20-29.

© 2020 Universidad Nacional Autónoma de México, [Facultad de Odontología]. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*aspirina, sinusitis crónica, asma, pólipos nasales, tríada de Samter*, sin límite de fecha y se eligieron los que incluían *update* o *review*, se complementó la búsqueda con el análisis de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados para la revisión.

Criterios de inclusión y exclusión: en la búsqueda de literatura se consideraron artículos óptimos aquellos que hicieran una revisión actualizada de la literatura sobre la enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina y una actualización del síndrome de Samter, también se realizaron búsquedas en donde se hicieran recomendaciones sobre los medicamentos de opción para usar en pacientes alérgicos a la aspirina.

Extracción de datos. Tras la búsqueda inicial se localizaron 1,621 artículos en inglés y cuatro artículos en español con las palabras clave utilizadas, se excluyeron aquellos que no fueron revisiones de la literatura o actualizaciones de la enfermedad. Se revisaron los *abstract* y se eligieron aquellos cuyo texto se encontró completo a través del portal de la universidad (<https://www.xoc.uam.mx/>).

Análisis de los datos. Con la información obtenida, se analizó para lograr estructurar en apartados sencillos y concretos sobre definición de la enfermedad, epidemiología, fisiopatología, etiología, descripción de cuadro clínico y tratamiento, no se encontraron guías de manejo de práctica clínica acerca de esta enfermedad en específico, por lo cual se decide hacer un acercamiento con las recomendaciones que se presentan en este artículo.

## RESULTADOS

### Epidemiología

La prevalencia de la tríada de la aspirina, es decir, intolerancia a la aspirina (IA), asma bronquial (AB) y poliposis nasal (PN) en la población general oscila entre el 2%, algunos autores reportan hasta el 12.4%; en pacientes adultos diagnosticados con asma, la prevalencia aumenta al 7.5% y en asma grave a un 14.8%.<sup>5,8</sup>

De los pacientes con IA, el 78% tiene la tríada. Entre 48 y 95% de los pacientes con asma inducido por aspirina (AIA) presentan PN y de los pacientes con PN hasta el 70.8% tiene IA y asma bronquial.

Se reporta mayor frecuencia en mujeres, con relación de 2.5:1, presentándose en ellas las complicaciones más severas. Se señala una edad prevalente entre los 30 y 40 años.<sup>1,6,8</sup>

### Etiopatogenia

- Es una forma de enfermedad atópica, con predisposición genética.<sup>3,9</sup>

- Se pueden encontrar niveles altos de inmunoglobulina E (IgE) total e histamina según sea la segunda o primera exposición al fármaco respectivamente.<sup>5,10</sup>
- El consumo de AINE en estos pacientes desencadena síntomas alérgicos respiratorios, minutos posteriores a la administración del medicamento.<sup>3,9</sup>

### Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos y los síntomas respiratorios asociados a ella no están totalmente entendidos. La hipótesis más aceptada se basa en las modificaciones en el metabolismo del ácido araquidónico (AA) con una sobreproducción anormal de cisteinil-leucotrienos (Cys-Lts) y prostaglandinas proinflamatorias (PGs).<sup>2,11</sup>

El AA es un ácido graso esencial presente en los fosfolípidos de la membrana celular metabolizada de la ciclooxigenasa (COX) y la vía de la lipoxigenasa (LOX), las cuales dan origen a distintos eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos etcétera), los cuales son los responsables de desencadenar los síntomas.<sup>5</sup>

Una de las teorías con respecto a la alteración del metabolismo del AA en pacientes con EREA plantea que la aspirina y otros AINE inhibirían la enzima COX-1, inclinando el metabolismo del AA hacia la vía de LOX, con el consiguiente aumento de los niveles de Cys-Lts;<sup>2,6</sup> estas reacciones van acompañadas de una activación idiosincrásica de los mastocitos, una marcada inflamación eosinofílica del tracto respiratorio y un incremento en los leucocitos adheridos a las plaquetas.<sup>10,11</sup>

La activación de basófilos, eosinófilos, macrófagos, mastocitos, plaquetas y linfocitos, incluyendo moléculas eicosanoides, desencadenan un aumento en la permeabilidad vascular, exudación de plasma y edema, que tienen que ver directamente con los síntomas principales como la hiperproducción de moco y broncoconstricción.<sup>5,11,12</sup>

### Cuadro clínico

El cuadro clínico puede iniciar entre la tercera y cuarta década de la vida con una rinitis persistente generalmente relacionada con anosmia, la cual progresa a pansinusitis persistente que puede volverse grave y dos años después de iniciada la rinitis aparecen los pólipos nasales, el asma puede desarrollarse dentro de tres a cinco años de iniciada la rinitis (*Tabla 1*).<sup>1,3-5</sup>

Las reacciones alérgicas por aspirina pueden aparecer a lo largo de todo el curso de la enfermedad,

cuando ocurren, generalmente se presenta con una dosis de 40-160 mg (suficiente para bloquear la COX-1 pero no la COX-2), con síntomas confinados en el tracto respiratorio.<sup>4,11,13</sup>

Los pacientes con EREA desarrollarán síntomas de la vía aérea superior e inferior dentro de los siguientes 30 minutos y hasta tres horas después de ingerido el medicamento.<sup>3,5,6</sup>

Se ha reportado una asociación con el consumo de alcohol y EREA, donde en un estudio reportó que el 83% de los pacientes presentaron síntomas respiratorios de vía aérea superior o inferior asociados con el consumo del alcohol.<sup>4</sup>

### Diagnóstico

Una anamnesis con historia de asma, urticaria, escurrimiento nasal, poliposis nasal, hipo o anosmia, a veces síntomas gastrointestinales, hasta síntomas cardiovasculares en respuesta a una reacción de hipersensibilidad después de la ingesta de algún AINE, muy probablemente se trata de una EREA.<sup>14,15</sup>

La influencia de los antecedentes genéticos también deben ser considerados.<sup>3,5</sup> En la actualidad, no existen exámenes de laboratorio específicos para la confirmación diagnóstica, así que ante la sospecha clínica, se referirá al paciente para que el experto en alergología pueda hacer el diagnóstico certero de esta enfermedad, sometiéndolo a pruebas de provocación con protocolos establecidos para aspirina u otros AINES, que consisten en administrar dosis crecientes y evaluar la presencia de síntomas en relación a la ingesta del medicamento.<sup>13,16</sup>

En cuanto a estudios de laboratorio, aunque pueden ser inespecíficos, puede encontrarse una marcada eosinofilia en suero y aumento de leucotrieno E4 en orina.<sup>11,14</sup>

La citología de secreción nasal y la histología generalmente de los pólipos, reporta abundante infiltrado eosinofílico.<sup>11,17</sup>

El especialista complementará el estudio con fibronasolaringoscopia y tomografía computarizada que confirmen los pólipos nasales.<sup>5,9,17</sup>

### Tratamiento

El tratamiento de EREA incluye el manejo médico del asma, la rinosinusitis crónica, tratamiento farmacológico y/o quirúrgico de pólipos nasales, el uso de antagonistas de leucotrienos y corticosteroides, así como evitar el uso de AINES/aspirina.<sup>2,17</sup>

Para el tratamiento específico de alergias a los salicilatos, se ha trabajado en la inactivación o desensibilización; el procedimiento inicia con realizar un test de provocación, justo después de realizar la prueba, la dosis inmediatamente por debajo de la dosis de reacción puede ser usada como dosis de inicio para desensibilizar, esto se realiza mediante protocolos utilizando dosis ascendentes.<sup>2,16</sup> Dependiendo del procedimiento y la tolerancia del paciente, puede durar de unos días a dos semanas.

En aproximadamente el 80% de los casos se reporta mejoría con el tratamiento de dosis crecientes de salicilatos, teniendo una mejor respiración nasal, sentido del olfato y ausencia de pólipos recurrentes, este restablecimiento se mantiene dentro de los dos o tres años siguientes.<sup>3-6,11</sup>

### Prevención y seguridad en el consumo de otros AINES

Los pacientes con EREA tienen una mayor morbilidad, caracterizada por más asistencias de urgencia al hospital, si se compara con pacientes asmáticos no alérgicos a la aspirina. La identificación de este síndrome es crítica porque las exacerbaciones del asma secundarias a la sensibilidad a la aspirina tienen una morbilidad significativa y pueden ser trágicas y/o costosas.<sup>8</sup>

Las publicaciones indican que los pacientes que reaccionan a la aspirina también reaccionan a varios AINES que inhiben COX-1, por lo cual estos últimos están contraindicados en pacientes con la tríada.<sup>5,6</sup> Son alarmantes los resultados del estudio que publica Járes y colaboradores, donde mencio-

www.medicographic.org.mx  
Tabla 1: Características clínicas.  
Clinical features.

Síntomas <sup>1,3,5,7,11</sup>	Signos <sup>1,4-7</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Respiratorios:</b> obstrucción nasal, estornudos, rinorrea</li> <li>• <b>Cutáneos:</b> urticaria, prurito ocular</li> <li>• <b>Gastrointestinales:</b> dolor abdominal, vómito, colitis y diarrea</li> <li>• <b>Otros:</b> dolor facial, goteo postnasal, cefalea, rinorrea purulenta, dolor dental, sensación de presión ótica y halitosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Respiratorios:</b> broncoespasmo, sibilancias, poliposis nasal</li> <li>• <b>Cutáneos:</b> angioedema</li> <li>• <b>Cardiovasculares:</b> taquicardia, síncope e hipotensión</li> <li>• Choque anafilactoide</li> </ul>

No todos los signos y síntomas pueden desencadenarse secuencialmente y no todos los pacientes pueden tener todos los síntomas.

**Tabla 2:** Medicamentos que no deben usarse y opciones de tratamiento disponibles en México.  
*Drugs that must be avoided and treatment options available in Mexico.*

Deben evitarse		Pueden usarse		
Inhibidores COX-1 selectivos	Inhibidores parciales COX-1	Inhibidores parciales COX-2	Inhibidores selectivos COX-2	Opioides
Aceclofenaco	Paracetamol	Meloxicam	Celecoxib	Buprenorfina
Ácido acetilsalicílico		Nimesulida	Etoricoxib	Codeína
Ácido mefenámico			Lumiracoxib	Dextropropoxifeno
Ácido tiaprofénico			Parecoxib	Morfina
Clonixinato de lisina			Rofecoxib	Tramadol
Diclofenaco			Valdecoxib	
Diflunisal				
Flubiprofeno				
Ibuprofeno				
Indometacina				
Ketoprofeno				
Ketorolaco				
Loxoprofeno				
Nabumetona				
Naproxeno sódico				
Nimesulida				
Piroxicam				
Sulindac				

COX-1 = ciclooxigenasa 1.

nan que en Latinoamérica alrededor del 52% de los COX-1 son la primera causa de efectos adversos que puede producir reacciones no predecibles, en las que raramente son dosis-dependiente, tienen baja morbilidad pero alta mortalidad y responden a la retirada del fármaco.<sup>3,18</sup>

Se recomienda que puede usarse paracetamol a dosis menores de 1,000 mg, por ser un inhibidor parcial de COX-1, inhibidores parciales de COX-2 o inhibidores selectivos de la COX-2 (Tabla 2).<sup>3,19</sup>

Pueden usarse dosis bajas de opioides como la buprenorfina o tramadol.<sup>1,7,15</sup> No puede pasarse por alto que los COXIB se han asociado a efectos cardiovasculares severos como infarto agudo de miocardio, motivo por el cual su indicación en pacientes con factores de riesgo cardiovascular debe realizarse de manera muy cuidadosa, asimismo, se deben considerar las reacciones adversas de los opioides. Se describe en la Tabla 2 medicamento que no deben usarse y opciones de tratamiento disponibles en México.<sup>15,16</sup>

Se debe tener precaución con la medicina homeopática, ya que los pacientes pueden pensar que los productos naturales son inocuos, pero el uso de productos como el extracto de sauce blanco, conocido como la «aspirina natural», produce las mismas reacciones que la aspirina sintetizada químicamente.<sup>19</sup>

Los pacientes muy sensibles también deben evitar cosméticos y alimentos con alto contenido de salicilato, en particular las especias y los alimentos procesados industrialmente. En la Tabla 3 se enlistan alimentos con el contenido de salicilato calculado en mg/kg disponibles en México.<sup>7,20,21</sup>

## DISCUSIÓN

La EREA, más conocida como síndrome de Samter, es una enfermedad crónica compleja, cuya complicación más alarmante es la reacción de hipersensibilidad de la vía aérea a la aspirina y otros inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa (COX), en pacientes que cuentan con un diagnóstico de rinosinusitis crónica, pólipos nasales y asma,<sup>2,3,22</sup> es importante que el profesional de la salud, cuando recabe en su historia clínica estos diagnósticos, pueda también tener la sospecha clínica de la enfermedad y así hacer un manejo muy prudente de la prescripción de analgésicos.

En la literatura, son pocas las guías de manejo y algoritmos que se recomiendan para el protocolo de atención de pacientes con EREA, además como lo reporta Calderon y colaboradores, hay un desconocimiento de la enfermedad aun en el ámbito médi-

co,<sup>22</sup> así que esta revisión actualizada de la literatura permite tener una aproximación sencilla y práctica de la enfermedad y, en el caso de tener la sospecha clínica, poder ser remitido con el especialista y evitar reacciones de hipersensibilidad a la aspirina y otros AINES que por desconocimiento terminen en complicaciones aún más graves. Se reporta que los pacientes con EREA tienen una mayor morbilidad, caracterizada por más asistencias de urgencia al hospital, en comparación con pacientes asmáticos no alérgicos a la aspirina, así que la identificación de este síndrome es crítica por las exacerbaciones del asma secundarias a la sensibilidad a la aspirina además de su morbilidad significativa y pueden ser costosas.<sup>8</sup>

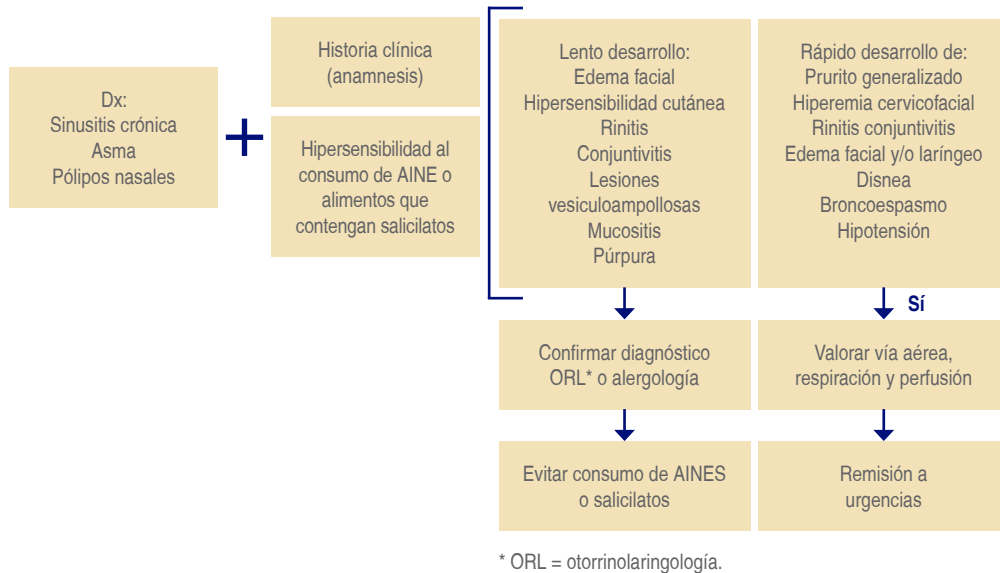
Sería interesante tener datos más reales de la población mexicana, a través de estudios epidemiológicos del EREA y la prevalencia de complicaciones al no realizar un diagnóstico oportuno, así poder establecer un protocolo de manejo con los pacientes que padecen la enfermedad.<sup>4,8,22</sup>

## CONCLUSIONES

1. Es primordial la educación tanto para el paciente como para los trabajadores de la salud. En la práctica odontológica cada vez más se atienden pacientes con dicha patología, por lo cual el objetivo de esta revisión es estudiar la enfermedad y reconocer los primeros síntomas y prevenir posibles complicaciones (*Figura 1*).
2. El estomatólogo debe estar preparado para enfrentar el manejo analgésico de los pacientes con EREA, pudiendo ofrecer alternativas seguras para el control del dolor.
3. La mejor forma de tratar una complicación es prevenirla, estudiando concienzudamente a nuestros pacientes, sobre todo a aquellos con historia de signos y síntomas respiratorios específicos, además de indagar predisposición alérgica y así considerar a la EREA como una posibilidad diagnóstica, y tomar las precauciones necesarias en lo que se refiere a la atención odontológica como a su prescripción analgésica.<sup>23</sup>

**Tabla 3:** Alimentos con el contenido de salicilato calculado en mg/kg disponibles en México.<sup>20,21</sup>  
Salicylate content of foods available in Mexico calculated in mg/kg.<sup>20,21</sup>

Frutas (mg/kg)		Bebidas (mg/kg)		Vegetales (mg/kg)		Especias (mg/kg)	
Arándano	0.99	Café instantáneo	1.80	Apio	0.04	Ajo	1.00
Cereza	4.43	Té	1.06	Cebolla blanca	0.80	Canela	23.80
Ciruella	0.01	Vino blanco	0.44	Chicharo	0.20	Cardamomo negro	173.50
Durazno	0.12	Vino rojo	0.50	Coliflor	0.01	Cardamomo verde	132.00
Durazno nectarine	3.29			Ejote verde	0.07	Clavo	42.10
Frambuesa	0.09			Espárrago	1.29	Comino	29.70
Fresa	0.61			Hongo	0.13	Comino	450.00
Kiwi	0.31			Lechuga	0.05	Comino negro	25.05
Lima	0.01			Papa	1.20	Cúrcuma	20.80
Limón	2.50			Pimiento	176.00	Menta	54.20
Mango	0.03			Pimiento amarillo	0.09	Mostaza	260.00
Manzana	0.83			Pimiento rojo	0.09	Orégano	26.00
Manzana verde	0.55			Pimiento verde	0.01	Pimientos	60.00
Melón	0.62			Rábano	0.07	Polvo de chile	13.00
Melón amarillo	0.11			Tomate	0.13		
Moras	0.81			Zanahoria	0.16		
Moras azules	0.57						
Naranja	0.68						
Pasas	33.59						
Pera	0.23						
Piña	4.06						
Plátano	0.34						
Tamarindo	96.00						
Tomate	1.32						
Toronja	0.44						
Uva roja	4.71						
Uva verde	0.02						



**Figura 1:** Pacientes con sospecha de enfermedad respiratoria exacerbada por la aspirina. *Patients with suspected aspirin-exacerbated respiratory disease.*

4. El personal de salud también tiene como responsabilidad educar al paciente en el conocimiento de su enfermedad y el uso racional tanto de medicamentos (AINES) como alimentos o productos naturistas que contengan salicilatos.

allergies, with special attention in asthmatic patients, as asthma may trigger allergic reactions to our conventional analgesic management secondary to dental treatment.

**Keywords:** Aspirin exacerbated respiratory disease, aspirin desensitization, chronic sinusitis, asthma, nasal polyps, Samter's triad.

### Literature review

## Aspirin exacerbated respiratory disease (AERD), a disease little known to the dentist. Study guide and management

Nubia Yadira Prado Bernal,\* Héctor Pérez Salgado,§  
Mónica Badillo Barba\*

\* Researcher-professor, Department of Health Attention.  
§ Stomatologist.

Metropolitan Autonomous University, Xochimilco.

### ABSTRACT

Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) is chiefly characterized by the following symptoms: nasal polyps, chronic sinusitis, asthma, and sensitivity to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that inhibit the enzyme cyclooxygenase-1 (COX-1). Ingestion of aspirin and most NSAIDs may result in a spectrum of allergic reactions manifested mainly in the upper and/or lower airways. The allergic reaction can become severely complicated and produce laryngospasm and/or bronchospasm. **Objective:** To create a simple study guide to alert the general dentist in the analgesic management of patients with AERD. **Conclusion:** AERD is a chronic, underdiagnosed disease that requires performing a patient's careful medical history and interrogation of prior history of both pharmacological and food

### BACKGROUND

Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) is a complex syndrome consisting of chronic inflammation of the respiratory mucosa in which patients experience symptoms of bronchial asthma, nasal polyposis, chronic rhinosinusitis, and sensitivity to aspirin as well as other non-selective inhibitors of the enzyme cyclooxygenase-1 (COX-1).<sup>1-3</sup> AERD is part of the broad spectrum of hypersensitivity reactions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as urticaria-angioedema exacerbated or induced by multiple NSAIDs, anaphylaxis induced by a single NSAID, or late reactions secondary to NSAIDs.<sup>2,4</sup>

This condition is also known as Samter's Triad or Samter's syndrome (asthma, nasal polyposis and aspirin/NSAID intolerance).<sup>5,6</sup> The first to describe various cases of severe asthma attacks after aspirin ingestion was Felix Hoffmann, shortly after the discovery of aspirin in 1897.<sup>7</sup>

In 1922, Widal et al. were the first to describe the association between nasal polyposis, bronchial asthma, and aspirin intolerance.<sup>5</sup> In 1967, Samter and Beers defined the triad of aspirin or Samter's triad, as we know it today.<sup>3,6</sup>

## MATERIAL AND METHODS

Design: systematic reviews of the literature and description of clinical cases and their follow-up of patients with respiratory disease exacerbated by aspirin and/or Samter's syndrome were consulted.

Search strategy. A search on aspirin allergy and Samter's syndrome was conducted in internationally published articles and clinical practice guides. The search for systematic reviews of scientific literature was carried out at the PubMed Library, Science Direct, and Scielo in both Spanish and English with the following keywords: aspirin exacerbated respiratory disease, aspirin desensitization, chronic sinusitis, asthma, nasal polyps, and Samter's triad. No date limit was established. Update and review articles were chosen. The search was complemented with the analysis of bibliographic references from the articles selected for the review.

Inclusion and exclusion criteria: In the search for literature, those articles who made an updated review of the literature on AERD and Samter's syndrome were selected. In addition, a search for recommendations on alternative drugs for use in aspirin-allergic patients was done.

Data extraction. After the initial search, 1,621 articles were found in English and four articles in Spanish with the keywords used. Those that were not reviews of the literature or updates of the disease were excluded. Abstracts were reviewed and those whose full text was available were chosen through the Metropolitan Autonomous University website (<https://www.xoc.uam.mx/>).

Data analysis. The information obtained was analyzed to be structured in simple and concrete sections on disease definition, epidemiology, pathophysiology, etiology, clinical picture, and treatment. No clinical practice management guides were found about this specific disease, so we decided to make an approach with the recommendations presented in this article.

## RESULTS

### Epidemiology

The prevalence of the aspirin triad, i.e. aspirin intolerance (AI), bronchial asthma (BA), and nasal polyposis (NP) in the general population ranges from 2% up to 12.4%, according to some authors. In adult patients diagnosed with asthma the prevalence increases to 7.5% and in severe asthma to 14.8%.<sup>5,8</sup>

Of the patients with AI, 78% have the triad. Between 48 and 95% of patients with aspirin-induced asthma

(AIA) have NP, and up to 70.8% of patients with NP have AI and BA.

The prevalence of AERD is greater in women with a 2.5:1 ratio. They also present the most severe complications. The disease is more common between the ages of 30 and 40 years.<sup>1,6,8</sup>

### Etiopathogenesis

- AERD is a form of atopic disease with genetic predisposition.<sup>3,9</sup>
- High levels of total immunoglobulin E (IgE) and histamine may be found depending on whether it is the second or first exposure to the drug, respectively.<sup>5,10</sup>
- NSAID use in these patients triggers respiratory allergic symptoms minutes after administration of the medicine.<sup>3,9</sup>

### Pathophysiology

The physiological mechanisms and respiratory symptoms associated with AERD are not fully understood. The most accepted hypothesis is based on changes in arachidonic acid (AA) metabolism with abnormal overproduction of cysteinyl leukotrienes (CysLTs) and pro-inflammatory prostaglandins (PGs).<sup>2,11</sup>

AA is an essential fatty acid present in the phospholipids of the metabolized cell membrane of cyclooxygenase (COX) and the lipoxygenase pathway (LOX), which generate different eicosanoids (prostaglandins, leukotrienes, thromboxanes, etc.) responsible for triggering symptoms.<sup>5</sup>

According to one theory regarding the alteration of AA metabolism in patients with AERD, aspirin and other NSAIDs would inhibit the COX-1 enzyme, diverting the AA metabolism toward the LOX pathway, thus promoting increased Cys-L levels.<sup>2,6</sup> These reactions are accompanied by idiosyncratic activation of mast cells, marked eosinophilic inflammation of the respiratory tract, and an increase in leukocytes attached to platelets.<sup>10,11</sup>

Activation of basophils, eosinophils, macrophages, mast cells, platelets, lymphocytes, and eicosanoid molecules trigger an increase in vascular permeability, plasma exudation, and edema, which are related directly to the main symptoms of AERD, such as mucus hyperproduction and bronchoconstriction.<sup>5,11,12</sup>

### Clinical picture

The clinical picture can start between the third and fourth decade of life, with persistent rhinitis usually related to anosmia, which progresses to persistent

pansinusitis that can become severe. Two years after rhinitis has started nasal polyps appear. Also, asthma can develop within three to five years after onset of rhinitis (*Table 1*).<sup>1,3-5</sup>

Allergic reactions to aspirin can occur throughout the course of the disease; they usually appear at a dose of 40-160 mg (enough to block COX-1 but not COX-2) with symptoms usually limited to the respiratory tract.<sup>4,11,13</sup>

Patients with AERD will develop upper and lower airway symptoms within 30 minutes and up to 3 hours after intake of the medication.<sup>3,5,6</sup>

An association between alcohol consumption and AERD has been reported. In one study, 83% of patients showed upper or lower airway respiratory symptoms associated with alcohol consumption.<sup>4</sup>

## Diagnosis

Presence of asthma, rash, nasal drip, nasal polyposis, hyposmia or anosmia, sometimes gastrointestinal symptoms, and even cardiovascular symptoms in response to a hypersensitivity reaction after NSAID intake is very likely to be an AERD.<sup>14,15</sup>

The influence of genetic background should also be considered.<sup>3,5</sup> There are currently no specific laboratory tests for diagnostic confirmation, so upon clinical suspicion, the patient should be referred to an allergy expert. The specialist can make the accurate diagnosis of this disease by subjecting the patient to provocative tests with established protocols for aspirin or other NSAIDs, which consist of administering increasing doses and evaluating the presence of symptoms in relation to the intake of the drug.<sup>13,16</sup>

As for laboratory studies, although they may be nonspecific, a marked serum eosinophilia and increase in leukotriene E4 may be found in urine.<sup>11,14</sup>

Nasal discharge cytology and polyp histology reveal abundant eosinophilic infiltration.<sup>11,17</sup>

The specialist will complement the study with fibronasolaryngoscopy and CT scan to confirm nasal polyps.<sup>5,9,17</sup>

## Treatment

The treatment of AERD consists of the medical management of asthma, chronic rhinosinusitis, pharmacological and/or surgical treatment of nasal polyps, the use of leukotriene and corticosteroid antagonists, as well as the avoidance of NSAIDs/aspirin use.<sup>2,17</sup>

For the specific treatment of allergies to salicylates inactivation or desensitization is indicated. The

procedure starts by performing a provocation test. Just after the test the dose immediately below the reaction dose can be used as a starting dose to desensitize; this is done by protocols using ascending doses.<sup>2,16</sup> Depending on the procedure and patient tolerance, this can last from few days to two weeks.

In approximately 80% of cases, improvement is reported with the desensitization treatment. Better nasal breathing and sense of smell and absence of recurrent polyps is observed. This recovery is maintained within two to three years.<sup>3-6,11</sup>

## Prevention and safety of intake of ther NSAIDs

Patients with AERD have increased morbidity, characterized by more emergency hospital care when compared with asthmatic patients not allergic to aspirin. Identification of this syndrome is critical because asthma exacerbations secondary to aspirin sensitivity have significant morbidity and can be tragic and/or costly.<sup>8</sup>

Some publications indicate that patients reacting to aspirin also react to several NSAIDs that inhibit COX-1, so NSAIDs are contraindicated in patients with the triad.<sup>5,6</sup> The results of the study published by Járes et al. are alarming. They observed that in Latin America NSAIDs, with around 52% of use, are the leading cause of adverse effects that can produce non-predictable reactions; those effects are rarely dose-dependent, have low morbidity but high mortality, and respond to the withdrawal of the drug.<sup>3,18</sup>

Paracetamol is recommended at doses less than 1,000 mg, as it is a partial COX-1 inhibitor. Partial COX-2 inhibitors and selective COX-2 inhibitors are also recommended (*Table 2*).<sup>3,19</sup>

Low doses of opioids such as buprenorphine or tramadol may be used.<sup>1,7,15</sup>

It cannot be overlooked that coxibs have been associated with severe cardiovascular effects, such as acute myocardial infarction, which is the reason that their indication in patients with cardiovascular risk factors should be performed very carefully. Adverse reactions of opioids should also be taken into account. *Table 2* displays the names of medications that must be avoided and treatment options available in Mexico.<sup>15,16</sup>

Caution should be exercised with homeopathic medicine. Patients may think that natural products are safe, but the use of products such as white willow extract, known as «natural aspirin», produces the same reactions as chemically synthesized aspirin.<sup>19</sup>

Very sensitive patients should also avoid cosmetics and foods high in salicylate, in particular



spices and industrially processed foods. *Table 3* lists foods with the salicylate content calculated in mg/kg available in Mexico.<sup>7,20,21</sup>

## DISCUSSION

The AERD, better known as Samter's syndrome, is a complex chronic disease whose most alarming complication is the airway hypersensitivity reaction to aspirin and other non-selective inhibitors of the cyclooxygenase (COX) enzyme in patients diagnosed with chronic rhinosinusitis, nasal polyps, and asthma.<sup>2,3,22</sup> When collecting the information of these diagnoses in the patient's medical history, the health care professional should also have the clinical suspicion of the disease so that she/he can make a prudent prescribing of painkillers.

There are few management guides and algorithms in the literature recommended for the treatment protocol of patients with AERD. In addition, as Calderon et al. reports, there is a lack of knowledge of the disease even in the medical field.<sup>22</sup> This updated review of the literature allows having a simple and practical approach to the disease that will be of help in case of AERD clinical suspicion. The physician will decide whether the patient should be referred to the specialist to treat hypersensitivity reactions to aspirin and other NSAIDs that may progress to more severe complications. Patients with AERD are reported to have a higher morbidity, characterized by more emergency care at the hospital, compared with asthma patients not allergic to aspirin. The identification of this syndrome is critical because of the exacerbations of asthma secondary to aspirin sensitivity that involve not only a significant morbidity but also high economic costs.<sup>8</sup>

Lastly, it would be interesting to have more real data of the Mexican population through epidemiological studies of the AERD and the prevalence of complications due to untimely diagnosis, so that a management protocol could be established with patients having the disease.<sup>4,8,22</sup>

## CONCLUSIONS

1. Education on AERD is paramount for both the patient and health professionals. In dental practice, patients with this pathology are increasingly cared for, so the objective of this review is to study the disease and recognize the first symptoms in order to prevent possible complications (*Table 1*).
2. The stomatologist should be prepared to face the analgesic management of patients with AERD so

as to being able to offer safe alternatives for pain management.

3. The best way to treat a complication is to prevent it, by carefully studying the patients, especially those with a history of specific respiratory signs and symptoms, in addition to researching allergic predisposition and considering AERD as a diagnostic possibility. All this proves useful when it comes to dental care and analgesic prescription.<sup>23</sup>
4. Health staff also have the responsibility to educate patients in the knowledge of their disease and the rational use of medicines (NSAIDs) and food or naturist products containing salicylates.

## REFERENCIAS / REFERENCES

1. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011; 3 (1): 3-10.
2. Buchheit MK, Laidlaw MT. Update on the management of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016; 8 (4): 298-304.
3. Hernández MKE, Cardona R. Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Revisión a partir de casos clínicos. *Rev Alerg Mex.* 2017; 65 (1): 78-91.
4. Laidlaw TM, Cahill KN. Current knowledge and management of hypersensitivity to aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5 (3): 537-545.
5. Gajardo OP, Fonseca AX. Intolerancia a la aspirina en pacientes con piloposis nasal y asma bronquial. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2009; 69: 157-168.
6. Castilla RJL, Vargas CME, Rodríguez BRA, Galicia TJ, Castrejón VMI. Prevalencia de intolerancia a salicilatos en pacientes con poliposis nasosinusal. *Revista Alergia México.* 2015; 62 (3): 202-210.
7. Sommer DD, Rotenberg BW, Sowerby LJ, Lee JM, Janjua A, Witterick IJ et al. A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: the low salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6 (4): 385-391.
8. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135 (3): 676-681.
9. Karakaya G, Celebioglu E, Kalyoncu AF. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in adults and the factors associated with asthma. *Respiratory Medicine.* 2013; 107 (7): 967-974.
10. Cahill KN, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease: mediators and mechanisms of a clinical disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139 (3): 764-766.
11. Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease. New prime suspects. *N Engl J Med.* 2016; 374: 484-488.
12. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Lam K, Austen ST et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest.* 1998; 101 (4): 834-846.
13. Sakalar EG, Muluk NB, Kar M, Cingi C. Aspirin-exacerbated respiratory disease and current treatment modalities. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 274 (3): 1292-1300.
14. Laidlaw TM, Kidder MS, Bhattacharyya N, Xing W, Shen S, Milne GL et al. Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-

- exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes. *Blood*. 2012; 119 (16): 3790-3798.
15. Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013; 33 (2): 163-176.
  16. 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.
  17. Fahrenholz JM. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003; 24 (2): 113-124.
  18. Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113 (3): 282-289. doi: 10.1016/j.anai.2014.06.019.
  19. Klak A, Raciborski F, Krzych-Falta E, Opoczynska-Swiezewska D, Szymanski J, Lipiec A et al. Persons with allergy symptoms use alternative medicine more often. *Pneumonol Alergol Pol*. 2016; 84 (5): 251-257.
  20. Hanns WB. Salicylate intolerance. *Dtsch Arzteb Int*. 2008; 105 (8): 137-142.
  21. Wood A, Baxter G, Thies F, Kyle J, Duthie G. A systematic review of salicylates in foods: estimated daily intake of Scottish population. *Mol Nutr Food Res*. 2011; 55: S7-14.
  22. Calderón JC, Dávila F, Mantilla R, Chérrez A, Calero E, Cabrera D et al. Knowledge and attitudes about aspirin exacerbated respiratory disease among Ecuadorian physicians. *Rev Alerg Mex*. 2017; 64 (1): 13-23.
  23. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, Settipane RA, et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 98 (2): 172-174.

*Dirección para correspondencia /*

*Mailing address:*

**Mónica Badillo Barba**

**E-mail:** babm\_1985@hotmail.com