



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).¹⁻³ 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.^{2,4}

La EREA es también conocida como tríada Samter o síndrome de Samter.^{5,6} 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 1897.⁷

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

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%.^{5,8}

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.^{1,6,8}

Etiopatogenia

- Es una forma de enfermedad atópica, con predisposición genética.^{3,9}

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

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).^{2,11}

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.⁵

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;^{2,6} 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.^{10,11}

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.^{5,11,12}

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*).^{1,3-5}

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.^{4,11,13}

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.^{3,5,6}

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.⁴

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.^{14,15}

La influencia de los antecedentes genéticos también deben ser considerados.^{3,5} 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.^{13,16}

En cuanto a estudios de laboratorio, aunque pueden ser inespecíficos, puede encontrarse una marcada eosinofilia en suero y aumento de leucotrieno E4 en orina.^{11,14}

La citología de secreción nasal y la histología generalmente de los pólipos, reporta abundante infiltrado eosinofílico.^{11,17}

El especialista complementará el estudio con fibronasolaringoscopia y tomografía computarizada que confirmen los pólipos nasales.^{5,9,17}

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.^{2,17}

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.^{2,16} 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.^{3-6,11}

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.⁸

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.^{5,6} Son alarmantes los resultados del estudio que publica Járes y colaboradores, donde mencio-

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

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

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.^{3,18}

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).^{3,19}

Pueden usarse dosis bajas de opioides como la buprenorfina o tramadol.^{1,7,15} 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.^{15,16}

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.¹⁹

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.^{7,20,21}

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,^{2,3,22} 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,²² 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.⁸

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.^{4,8,22}

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 aquéllos 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.²³

Tabla 3: Alimentos con el contenido de salicilato calculado en mg/kg disponibles en México.^{20,21}

Salicylate content of foods available in Mexico calculated in mg/kg.^{20,21}

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						

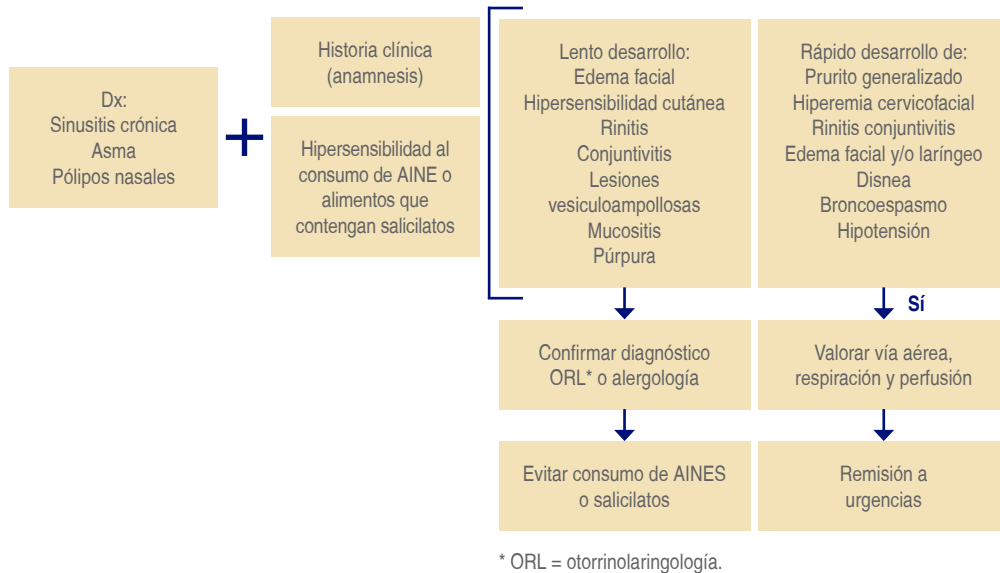


Figura 1:

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

BACKGROUND

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

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).¹⁻³ 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.^{2,4}

This condition is also known as Samter's Triad or Samter's syndrome (asthma, nasal polyposis and aspirin/NSAID intolerance).^{5,6} The first to describe various cases of severe asthma attacks after aspirin ingestion was Felix Hoffmann, shortly after the discovery of aspirin in 1897.⁷

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