



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSIO VILLEGAS

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA
EXACERBADA POR AINE EN MÉXICO, CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS, DEMOGRÁFICAS, EVOLUCIÓN Y
COMORBILIDADES

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

CARLOS JOSÉ DE LEÓN RALON

TUTORES DE TESIS:

DR. FERNANDO RAMÍREZ JIMÉNEZ

DR. LUIS MANUEL TERÁN JUÁREZ

Ciudad de México
Agosto 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Juan Carlos Vázquez García

Director de enseñanza

Dra. Margarita Fernández Vega

Subdirectora de enseñanza

Dra. María del Carmen Cano Salas

Jefa del departamento de formación de posgrado

Dr. Luis Manuel Terán Juárez

Profesor titular de la especialidad en Alergia e Inmunología Clínica

Dr. Fernando Ramírez Jiménez

Tutor de tesis

INDICE

Título	4
Marco Teórico	5
Justificación	18
Objetivos	19
Hipótesis	20
Material y Métodos.....	21
Resultados	25
Discusión	35
Conclusiones.....	41
Bibliografía.....	44
Anexos.....	48

Título

DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR AINE EN MEXICO, CARACTERISTICAS CLINICAS, DEMOGRAFICAS, EVOLUCION Y COMORBILIDADES.

Estudio a realizarse en los pacientes con EREA, originarios de la República Mexicana, evaluados en el departamento de Inmunogenética y Alergia del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) en los últimos 10 años.

MARCO TEÓRICO

Introducción

La enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA) es una entidad patológica de origen no inmunológico, que se caracteriza por la presencia de una triada clínica, descrita inicialmente por Widal y posteriormente por Samter a principios y a mediados del siglo XX respectivamente; la cual está integrada por la presencia de Asma, Rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal e hipersensibilidad a los AINES¹, estas últimas de tipo no inmunológico. La descripción original incluye únicamente a las reacciones de hipersensibilidad con Aspirina (Ácido acetilsalicílico), sin embargo, en las últimas revisiones bibliográficas y consensos internacionales se abarcan a todos los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)^{1,2}

Antecedentes

La enfermedad exacerbada por aspirina (EREA) fue descrita poco después de que el químico Felix Hoffman produjera para la compañía farmacéutica Bayer dicho producto (ácido acetilsalicílico), aproximadamente 20 años después. Era exactamente el año 1922, cuando a través de un reporte de caso realizado por el médico francés Widal donde se describió por primera vez esta enfermedad, caracterizada por una exacerbación asmática, rinorrea y urticaria luego del consumo de aspirina. Pasaron 45 años para que Max Samter en Chicago, Estados Unidos hiciera el “descubrimiento” de una enfermedad, caracterizada por la triada de asma, pólipos nasales e hipersensibilidad a aspirina, bautizada en su nombre posteriormente como la triada de Samter; sin embargo, él desconocía el reporte de caso realizado 45 años antes por su colega francés.¹

Fue a partir de la década de 1960 y a partir de la descripción de Samter que esta enfermedad comenzó a conocerse y por tanto a identificarse como EREA, por la exacerbación de los síntomas respiratorios después de la ingesta de aspirina o de

antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como se describiría en países europeos y del medio oriente. A partir de dichas diferencias se elaboraría un consenso donde se unificarían criterios para definir a la enfermedad respiratoria que se exacerba con AINEs incluyendo a la aspirina. ^{1,2}

Definición

La EREA se define entonces como aquella enfermedad que además de cursar con asma, cursa también con inflamación de la mucosa de los senos paranasales y membranas nasales con la consecuente formación de pólipos y además con reacciones respiratorias después de la ingesta de AINEs, que pueden variar desde síntomas superiores nasales leves como congestión, estornudos, rinorrea hasta síntomas respiratorios inferiores más graves como tos, laringoespasma y broncoespasmo, que pueden poner en peligro la vida del paciente. A pesar de que también se han descrito síntomas extra respiratorios (cutáneos y gastrointestinales) luego de la ingesta de AINEs y sobre todo de aspirina, estos no se incluyen en la definición de la EREA. ^{1,2}

Historia Natural de la Enfermedad

Los primeros síntomas respiratorios después de la ingesta de AINEs, incluyendo la aspirina en la mayoría de los pacientes, se desarrollan durante el curso de una enfermedad crónica de la vía aérea (asma y/o rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal). En algunos la hipersensibilidad a la aspirina puede ocurrir de forma previa al inicio de la enfermedad respiratoria evidente, marcando usualmente el inicio de asma y rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal. El síndrome se inicia usualmente la tercera o cuarta década de la vida, y la mayoría de los pacientes reporta los síntomas de las vías respiratorias superiores antes del inicio del asma incluso hasta 5 años. El padecimiento por lo general continúa de forma crónica a pesar de las medidas de evitación de AINEs, y durante este período se

pueden hacer presentes la alteración del olfato (por lo general hiposmia grave y anosmia), el incremento de los síntomas respiratorios superiores con necesidad de múltiples cirugías, y también el curso de un asma grave con exacerbaciones frecuentes. La prevalencia aumentada de los síntomas respiratorios después de consumir bebidas alcohólicas ha sido reportada entre los pacientes con EREA.^{2,3}

Prevalencia y Epidemiología

No hay datos exactos de la prevalencia de la EREA en la población general o entre los pacientes con asma, poliposis nasosinusal o ambos. La prevalencia según reportes varía desde 1.8% a 44% dependiendo de la población y de los criterios diagnósticos utilizados, por ejemplo, en Europa se reporta una tasa de síntomas respiratorios después de la ingesta de AINEs de 1.8% en la población general y de 10 a 20% en pacientes con asma². A través de un metaanálisis llevado a cabo recientemente por White y Stevenson, se realizó una estimación de la prevalencia de EREA en diferentes grupos y de forma global; ellos reportan una prevalencia del 7.2% de EREA en la población asmática en general, 14.9% entre los pacientes con asma grave, 9.7% entre los pacientes con poliposis nasosinusal y 8.7% entre los pacientes con rinosinusitis crónica. Se estima que existen 1,400,000 casos de EREA en los Estados Unidos solamente. Por otra parte, Cahill y colegas encontraron que 12.4% de los pacientes que cumplían criterios diagnósticos para EREA (asma, poliposis nasosinusal e hipersensibilidad a AINEs) no tenían dicho diagnóstico en sus registros médicos y no obtuvieron la atención especializada que requerían³

Epidemiológicamente se ha descrito un inicio de la enfermedad después de la tercera década de la vida y muchas veces asociada a una infección respiratoria previa, no se han observado diferencias significativas entre la afección por sexo. Aunque muchas veces el diagnóstico se realiza después de un evento respiratorio asociado a la ingesta previa de AINEs, que puede ser variable de leve a casi fatal que requiera internamiento en la UTI. En otras ocasiones se puede tener una

sospecha clínica de la presencia de esta enfermedad en el contexto de un paciente asmático que presenta signos y síntomas de rinosinusitis crónica como alteraciones olfatorias desde hiposmia moderada a anosmia, presencia de pólipos nasales bilateral que alteran la calidad de vida del paciente; aun cuando no haya tenido eventos evidentes de hipersensibilidad respiratoria a AINEs; en estos pacientes una prueba de reto diagnóstica con AINEs puede confirmar la enfermedad.

También se ha asociado la presencia de síntomas respiratorios tras la ingesta de bebidas alcohólicas, aunque en menor frecuencia; su mecanismo de acción aun no está claro, sin embargo, se ha visto que el vino tinto y la cerveza han causado la mayoría de las reacciones.

Hasta dos tercios de la población con EREA tiene atopia por lo que se consideran entidades coexistentes y no así codependientes; además se ha categorizado a la EREA como un fenotipo asmático eosinofílico por la alta presencia de celularidad de este tipo en lavados bronquio alveolares y esputo inducido, obtenidos a través de protocolos de investigación dirigidos al esclarecimiento de la fisiopatogenia de esta enfermedad.^{1,3}

Etiopatogenia

La etiología de la EREA subyace en un desbalance del metabolismo del ácido araquidónico y sus productos; y entre las hipótesis con mayor aceptación se encuentra la que asocia la predisposición genética asociada a factores ambientales externos como infecciones virales o contaminantes ambientales que desencadenen la cascada de eventos que finalmente llevan a la presentación de todos los componentes que describimos previamente. Es por ello que el curso de esta enfermedad es crónico, insidioso y de difícil detección.

El metabolismo del ácido araquidónico es un proceso complejo a nivel molecular que comprende la interacción de varios sistemas enzimáticos y la interacción de

sus productos para mantener una homeostasis molecular. Dos de los sistemas enzimáticos más importantes son el de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) y 2 (COX-2), el primero se encuentra expresado en casi todos los tejidos, que son propensos a la inflamación inducida por lipopolisacáridos; entre sus metabolitos encontramos al tromboxano A₂ (TXA₂), la prostaciclina (PGI₂) y muchas prostaglandinas que tienen la capacidad de alterar el tono vascular, la agregación plaquetaria y que tienen implicaciones en la vigilancia inmunológica. La vía de la COX-2 se encuentra expresado en macrófagos y células endoteliales y se induce por endotoxinas bacterianas, factores de crecimiento, hormonas y varias citoquinas; sus metabolitos más importantes incluyen a las prostaglandinas E₂ (PGE₂), PGI₂, PGD₂ y PGF₂ alfa; estas tienen la capacidad de regular el tono vascular, la formación de trombos, la recepción del dolor e incluso la fertilidad femenina. Adicional a estas dos vías se ha descrito una tercera (COX-3) que es una variante de la COX-1 y que favorece la síntesis de prostaglandinas en el cerebro y corazón^{4, 19}.

En la década de 1970 Vane publicó su explicación de “reacción cruzada” entre AINES inhibidores de la COX-1 y la aspirina. La inhibición de esta enzima disminuye el número de células inflamatorias y la síntesis interna de prostaglandinas, específicamente la PGE₂ con función protectora. Más tarde en Polonia, Szczeldik y colegas demostraron definitivamente que la inhibición de prostaglandinas a través de las dosis incrementadas de AINEs se correlacionaba perfectamente con la habilidad de estos fármacos de inducir reacciones asmáticas en los pacientes con EREA ya conocida. Estos hallazgos proporcionaron un mecanismo para explicar las reacciones de hipersensibilidad en los pacientes con EREA, sin embargo, aún hay mucho sobre EREA sin aclarar^{7,22}.

Por tanto, los síntomas y signos presentes en las reacciones agudas de EREA, como congestión nasal, rinorrea, broncoespasmo son producidos de manera directa e indirecta la producción de PGD₂ por parte de los mastocitos, los cuales lo secretan pero también promueven la quimiotaxis de eosinófilos, basófilos y muy importante células linfoides innatas tipo dos³.

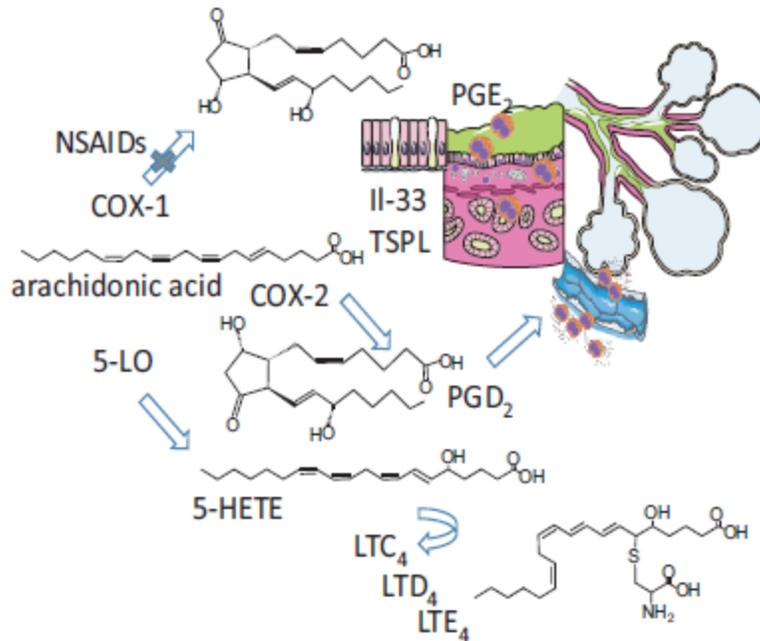


Figura 1. Rutas metabólicas del ácido araquidónico

Es bien conocido que la EREA se caracteriza por altos niveles de eosinófilos con actividad incrementada de los mastocitos, no hay evidencia que sugiera que la enfermedad es la consecuencia de mecanismos IgE antígeno específicos. Hay muchas líneas de evidencia en la actualidad que apuntan hacia el rol de la respuesta inmune innata en las mucosas desviadas hacia un perfil inflamatorio de tipo Th2. Aún es incierto como el sistema inmunitario puede fallar ante un insulto inflamatorio e tipo infección viral o lesión inducida por toxinas⁷.

De manera específica las citocinas innatas linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), la interleucina 25 y la interleucina 33 liberadas desde el epitelio, son críticas en las respuestas tempranas de esta inflamación tipo Th2. Buchheit y colaboradores demostraron que la TSLP se relaciona directamente con la síntesis de PGD₂ en los mastocitos, posteriormente Liu y colaboradores identificaron que la interleucina 33 tiene un papel central en la dirección de la activación de los mastocitos y reclutamiento eosinofílico después de una lesión epitelial⁷. Aunque estas señales específicas del epitelio pueden ser mediadores importantes en la

EREA, existe un componente central de la enfermedad que se encuentra incrementado, los cisteinil leucotrienos¹. La administración de cromoglicato de sodio, estabilizador de los mastocitos durante las exacerbaciones agudas ocasionadas como tratamiento efectivo, confirma el rol de estas células en la fisiopatogenia de las EREA, y en su papel incrementando el nivel de cisteinil leucotrienos en la vía aérea^{3,7}.

Los cisteinil leucotrienos, específicamente los niveles de leucotrieno E4 (LTE4), se encuentran incrementados tanto de forma basal como durante reacciones agudas. Como producto final del metabolismo de los leucotrienos, el LTE4 participa de forma crítica, como fue reportado por Lee y colaboradores, quienes observaron la respuesta incrementada las vías aéreas en presencia de este metabolito, no así en presencia de otros productos metabólicos de la misma vía como los leucotrienos C4 y D4; lo cual sugiere la presencia de un receptor específico para LTE4. Después de la desensibilización con aspirina, el broncoespasmo inducido por LTE4 está disminuido de forma marcada en pacientes con EREA, en este caso el receptor 99 acoplado a proteína G (GPR99) podría traducir los efectos biológicos descritos previamente^{1,3, 19}.

También es importante el hecho de que los pacientes con EREA tienen efectos disminuidos de PGE2, un estabilizador importante en el ciclo de la ciclooxigenasa y que también tiene un efecto antiproliferativo. La alteración de una regulación positiva de la enzima COX2 puede también disminuir la producción de PGE2, exacerbando el desbalance.

Entre otros hallazgos inflamatorios importantes de la vía aérea que se pueden observar en los pacientes con EREA se encuentran un número incrementado de eosinófilos y su producción de interferón gamma, así también el aumento de la producción de cisteinil leucotrienos mediada por la adhesión de las plaquetas a los leucocitos y finalmente, se ha observado que un subgrupo de pacientes de difícil desensibilización puede tener una pobre supresión de PGD2 luego de la administración de aspirina.

Diagnóstico Clínico

La historia clínica es esencial en el diagnóstico de la EREA por lo que el interrogatorio se vuelve una herramienta de alto valor en este caso. Sin embargo y desafortunadamente, se puede sobre o subestimar el diagnóstico de EREA basado únicamente en la historia clínica, por lo que posterior a la obtención de datos suficientes que avalen la sospecha clínica de la enfermedad, pueden realizarse pruebas diagnósticas complementarias no invasivas como la medición del leucotrieno E4 urinario; éste, sin embargo, no está disponible en todos los centros de diagnóstico. En este escenario, el reto oral con aspirina se ha convertido en el estándar de oro para el diagnóstico de EREA, administrando dosis crecientes de la misma con intervalos de tiempo específicos y evaluando la respuesta clínica y funciones respiratorias de forma paralela. Se ha descrito que hasta un 80% de los pacientes con historia de síntomas después de la ingesta de AINEs tendrán un reto positivo con aspirina^{2,5}.

La vinculación de los síntomas respiratorios con la ingesta de los AINEs es el paso más importante para identificar a los pacientes que deban ser sometidos a este reto diagnóstico, y el segundo paso más importante es la obtención de un estudio de imagen computado, ya que la ausencia de poliposis nasosinusal descartaría la enfermedad.

Abordaje terapéutico

El manejo de los pacientes con EREA debe ser multidisciplinario con el apoyo de inmunólogos, neumólogos y otorrinolaringólogos, ya que la evolución de la enfermedad en estos pacientes puede ser recalcitrante y recidivante a las terapias convencionales, sobre todo con respecto a la poliposis nasosinusal, con historia de múltiples cirugías y la reaparición de los pólipos incluso a las pocas semanas postquirúrgicas, además de la utilización de ciclos cortos de esteroides sistémicos en muchas ocasiones para paliar sus síntomas. Asimismo, los pacientes cursan

con mayor número de exacerbaciones asmáticas por lo que se requiere un adecuado control y monitoreo del asma, la mayoría requiriendo altas dosis de esteroide inhalado y en algunos casos dosis bajas continuas de esteroide sistémico, clasificado como pasos 4 y 5 de la clasificación de tratamiento de GINA.

El tratamiento médico de la EREA se basa en el tratamiento escalonado del asma de acuerdo con las guías del GINA, así como a las recomendaciones del tratamiento de la sinusitis crónica. El manejo usualmente progresa a través del uso de medicamentos controladores inhalados y fármacos antileucotrienos e incluso el posible uso de agentes biológicos indicados para el tratamiento del asma. Las vías aéreas superiores son tratadas de forma similar con esteroides tópicos, y si es necesario apoyo farmacológico con antihistamínicos, modificadores de los leucotrienos y en caso necesario ciclos cortos de esteroides sistémicos ^{2,4}.

Un fármaco a tomar en cuenta en la terapéutica de estos pacientes es el Zileuton, un inhibidor de la enzima lipooxigenasa, y que parcialmente bloquea la formación de cisteinil leucotrienos –metabolitos importantes en la fisiopatología de la enfermedad como descrito anteriormente- , incluyendo al LTE₄, y el cual no se ve afectado por el efecto de los antagonistas de leucotrienos (zafirlukast, Montelukast) y que de acuerdo a estudios realizados por Dahlen y Nizankowska se ha probado efectivo en el tratamiento de EREA, aunque cabe resaltar que este no se comercializa en México⁶.

En relación con las reacciones de hipersensibilidad a los AINEs, se ha observado que todos los inhibidores de la enzima COX-1, incluyendo a la aspirina, pueden desencadenar los síntomas respiratorios observados en los pacientes con EREA a dosis terapéuticas, y especialmente dosis bajas de aspirina pueden inhibir su función, los demás AINEs también son inhibidores competitivos, pero con efectos de bloqueo menos prolongados. Laidlaw y Boyce en el año 2016 revisaron los mecanismos por los cuales los AINEs ocasionan las reacciones respiratorias; demostraron que cuando se inhibe la enzima COX-1, en un medio de homeostasis precaria de los mastocitos y con PGE₂ críticamente disminuida, la cual tiene un rol

importante para inhibir la cascada inflamatoria; por lo que no hay nada que pueda detener la descarga de los mastocitos y la síntesis de mediadores inflamatorios adicionales⁵. La potencia inhibitoria de otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el Ibuprofeno y la Indometacina fue sospechada ya desde antes en los primeros reportes de la enfermedad a través de Vanselow y Smith y de Samter y Beers quienes creían que era improbable un reconocimiento cruzado de estos fármacos con la aspirina ante su estructura química tan diferente. Los inhibidores débiles de COX-1 tales como el paracetamol y el salsalato inducen una reacción respiratoria leve y solo en una minoría de pacientes con EREA, sin embargo, se limita su uso en los mismos por el riesgo de reacción grave^{5, 7}.

Los inhibidores selectivos de COX-2 no causan reacciones respiratorias en pacientes con EREA, debido a su mayor tamaño molecular que no permite su entrada en los canales de COX-1, por lo que no pueden interferir con la actividad constitutiva de las enzimas COX-1 en los mastocitos, basófilos, eosinófilos y plaquetas, lo cual incluye la síntesis de PGE2. Sin embargo, dosis altas de Meloxicam (15 mg) pueden causar una reacción respiratoria leve en pacientes con EREA, al actuar como un inhibidor parcial de COX-1; tal como se describió con otros inhibidores débiles de la COX-1 como el paracetamol y el salsalato. Por tales motivos se recomienda el uso de inhibidores selectivos de la COX2 en pacientes con EREA, aunque estos están disponibles con mayor dificultad que los COX-1, a los cuales los pacientes pueden acceder de forma no controlada sin prescripción, siendo una de las causas de la automedicación y la provocación de las reacciones respiratorias consecuentes^{3, 14, 22}.

Desensibilización con Aspirina

La mayoría de pacientes tienen cursos crónicos inflamatorios a pesar del tratamiento médico por lo que son candidatos para la desensibilización con aspirina y posterior tratamiento diario con aspirina, de hecho éste es el único tratamiento disponible que modifica y cambia el curso de la enfermedad. Las

reacciones a estos fármacos pueden categorizarse como pseudoalérgicas porque pueden resultar de una respuesta bioquímica anormal a las acciones farmacológicas de estos medicamentos y no a un proceso inmunológicamente mediado; no obstante, estas reacciones pueden ser graves⁸.

Históricamente la desensibilización fue realizada por primera vez por Widal y asociados en el año 1922, posteriormente en 1976 Zeiss y Lockey reportaron un período refractario de 72 horas después de un reto oral positivo con indometacina; en ese mismo año, Bianco y colaboradores indujeron un episodio de crisis asmática con el uso de Lisin aspirina inhalada en un paciente con EREA, para que durante las 72 horas posteriores expuesto a las mismas dosis provocadoras no indujeran otra reacción, encontrando de esta forma un período refractario.

Los mecanismos de efectividad de la desensibilización con aspirina han sido parcialmente dilucidados. No se trata simplemente de lograr un estado de tolerancia a la aspirina que tiene un beneficio terapéutico, ya que la dosis necesaria para mejorar la inflamación de la vía aérea generalmente es más alta que la que se necesita para iniciar una reacción respiratoria o para mantener la desensibilización. Se ha observado una disminución de la expresión de receptores para LTC₄, disminución en la producción de PGD₂ proinflamatoria, efectos disminuidos del LTE₄ y regulación a la baja de STAT 6 con disminución de la expresión de interleucina 4^{2,8}.

La desensibilización, también llamada inducción de tolerancia farmacológica puede ser alcanzada con una dosis baja inicial por vía oral (aproximadamente 40.5 mg) con incrementos graduales en un período de 1 a 3 días, durante los cuales las reacciones inducidas por el fármaco se vuelven más leves y de menor duración hasta desaparecer. Cuando la dosis objetivo de 325 mg se alcanza, cualquier dosis adicional de aspirina u otro AINE inhibidor de la COX-1 no induce provoca reacciones^{1,8}

Después de la desensibilización con aspirina, el tratamiento con dosis de 325 a 650 mg dos veces al día es ahora el tratamiento estándar para pacientes con

EREA, aproximadamente 3 a 4 semanas después del tratamiento quirúrgico de la poliposis nasosinusal. Se debe recordar que La desensibilización con aspirina debe ser realizada en un contexto hospitalario bajo supervisión médica, y no se debe intentar realizar dicho procedimiento sin el entrenamiento adecuado y sin el apoyo de un equipo médico apropiadamente entrenado. Mientras el paciente se encuentre con la dosis diaria de aspirina, se encuentran protegidos de dosis inadvertidas de AINES de tipo COX-1, ya que la desensibilización cruzada a los demás AINEs es universal.

Se encuentran disponibles otros protocolos de desensibilización de forma inhalada e incluso algunos por vía intravenosa, sin embargo, la seguridad de estos últimos es debatible. Con respecto a los protocolos de desensibilización inhalados, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de la ciudad de México se cuenta con un protocolo de desensibilización validado internamente, llevado a cabo con Lisin aspirina a dosis crecientes en un período de 2 días, con una dosis inicial de 25 mg (equivalente a 50 mg de aspirina) hasta alcanzar una dosis de 100 mg inhalados (200 mg de aspirina) hasta finalmente alcanzar la dosis final de 200 mg por vía oral (400 mg de aspirina). Dicho protocolo ha demostrado alta seguridad y eficacia para alcanzar las dosis terapéuticas necesarias y lograr los beneficios de la desensibilización a largo plazo ^{10, 11, 12}.

Como tratamiento a largo plazo se pueden encontrar algunos efectos adversos comunes como las molestias gastrointestinales que varían desde una gastritis leve hasta la formación de úlceras gástricas por la disminución en la síntesis de PGI₂ y la formación y repoblación inadecuada de células de la mucosa gástrica. La segunda complicación importante es el sangrado, que usualmente se presenta en la piel en forma de equimosis, pero puede suceder ocasionalmente en la nariz, bronquios, vejiga urinaria o tracto gastrointestinal.

Tratamiento Quirúrgico

La cirugía en pacientes con EREA es similar a la que se realiza en otros tipos de rinosinusitis crónica con poliposis nasal. El objetivo es ventilar el complejo osteomeatal y los senos, la remoción de los pólipos y todo tipo de tejido inflamatorio de tipo eosinofílico que pueda continuar estimulando la inflamación. A pesar de tal procedimiento, los pacientes con EREA son más propensos a recurrencias que otros tipos de poliposis nasal, incluso hasta 10 veces más de acuerdo a Kim y Kountakis^{20, 21}.

Objetivos futuros

Luego de varios años y varias líneas de investigación, la EREA permanece como una enfermedad de prevalencia importante y con respuestas aún por resolver. La comprensión de la fisiopatología y el papel de las distintas células ha llevado a la formulación de hipótesis terapéuticas dirigidas específicamente contra productos moleculares específicos. Por ejemplo, el uso reciente de Omalizumab ha demostrado la disminución objetiva de PGD2 y LTE4 urinaria, 2 de los metabolitos más importantes en la fisiopatología de la enfermedad. Así también, las contribuciones potenciales de plaquetas y sus receptores están siendo los focos de investigaciones clínicas en la actualidad. Aún no se cuenta con datos estadísticos importantes que apoyen la terapéutica dirigida contra IL-33, TSLP, CysLT2R, GPR99 o CRTH2 en esta enfermedad^{3,13}.

JUSTIFICACIÓN

La EREA se caracteriza clínicamente por deteriorar significativamente la calidad de vida de los pacientes que la padecen, ya que en su mayoría estos pacientes necesitan alta medicación para controlar el asma, presentando exacerbaciones de forma más frecuente que el resto de la población asmática; la poliposis nasosinusal por su parte es un motivo importante de tratamiento y seguimiento quirúrgico ante una evolución recidivante y resistente. La hipersensibilidad a los AINEs -fármacos de alta prescripción y de automedicación-, puede poner en peligro la vida del paciente al provocar cuadros de hipersensibilidad inmediata respiratoria asociados a la ingesta de los mismos, sumado al mal control del asma que típicamente presentan; llegando a provocar en algunos casos desenlaces fatales o casi fatales; motivos de consulta frecuentes a urgencias y muchas veces manejados en unidades de terapia intensiva.

Como referencia, existen datos epidemiológicos obtenidos de poblaciones estadounidenses, europeas y asiáticas, de los centros donde más se ha investigado tal enfermedad; donde se indica una prevalencia aproximada de 7 a 14% entre la población asmática y aproximadamente de 0.5 a 1.5% en la población general. Sin embargo, no existen datos equiparables en población mexicana y/o latinoamericana, quienes están expuestos a diferentes circunstancias ambientales (hábitos, dieta, micro y macroambientes), diferentes cargas genéticas a la de las poblaciones previamente estudiadas. Dicha información fue obtenida y analizada en la presente investigación con fines de enriquecimiento académico y promoción investigativa.^{1,2} En el departamento de Inmunogenética del Instituto Nacional de enfermedades Respiratorias (INER), se cuenta con una población cautiva de pacientes con EREA a quienes se les ha dado seguimiento desde el momento de su captura hasta después de su tratamiento médico-quirúrgico, Estos pacientes son en su mayoría mexicanos, provenientes de los distintos estados de la República Mexicana y que aportan gran valor a la base de datos en la cual se recolectaron datos demográficos y clínicos, importantes para caracterizar su enfermedad y la evolución de la misma.

OBJETIVOS

Objetivo General

- a) Conocer las características clínicas y demográficas de los pacientes con EREA

Objetivos específicos

- a) Describir las características clínicas de los pacientes con EREA en nuestro país:
 - Gravedad del asma y función respiratoria
 - AINEs implicados en las reacciones de hipersensibilidad
 - Características terapéuticas más comunes entre los pacientes estudiados.
 - Necesidad de tratamiento en unidad de terapia intensiva
 - Tratamiento quirúrgico
- b) Conocer las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con EREA

HIPOTESIS

La Enfermedad Respiratoria exacerbada por Aspirina tiene las mismas características clínicas y demográficas en pacientes mexicanos como en otras poblaciones.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio:

Estudio retrospectivo descriptivo

Método:

Revisión de los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de EREA en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), desde el año 2008 hasta la fecha

Población:

Pacientes consultantes a la consulta externa del departamento de Inmunogenética y Alergia, con diagnóstico de EREA.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de EREA, realizado por la presencia de la tríada clínica: Asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasosinusal y antecedentes de hipersensibilidad respiratoria a los AINEs; evaluados en los servicios clínicos del departamento de Inmunogenética y Alergia del INER.
- Diagnóstico de asma realizado por constructo clínico con historia de tos crónica, antecedentes personales o familiares de atopia, cuadros de hiperreactividad bronquial y/o espirometría sugerente de obstrucción bronquial con respuesta al broncodilatador y/o prueba de provocación de hiperreactividad bronquial positivas, establecido en el expediente clínico
- Diagnóstico de poliposis nasosinusal realizado por visualización directa por nasoendoscopia rígida o por tomografía computada de senos paranasales con o sin tratamiento.

- Antecedente de reacción de hipersensibilidad respiratoria (broncoespasmo, tos, rinorrea, estornudos, prurito u obstrucción nasal) en los primeros 30 minutos inmediatos a la ingesta a AINEs en una o más ocasiones o reto nasal u oral positivo

Criterios de Exclusión

- Pacientes que no cumplan los criterios diagnósticos de EREA (que cumplan solamente uno o dos de los componentes clínicos de la tríada)
- Pacientes que hayan presentado únicamente reacciones de hipersensibilidad inmediata no respiratorias a los AINEs.

Recolección de Datos:

Boleta de recolección estandarizada (Anexo No. 1)

Análisis estadístico:

- Estadística no paramétrica, se realizó diferencia de dos medidas independientes (comparación de medianas) por medio de la prueba de U de Mann Whitney de medidas de datos pareados por medio de la prueba de Wilcoxon. En el caso de variables no cuantitativas, se realizó análisis de proporciones por medio de χ^2 . Se empleó el programa STATA versión 11.1
- Se realizó prueba de normalidad a cada variable (Shapiro-Wilk) y de acuerdo con el resultado, se empleó estadística paramétrica o no paramétrica, se realizó diferencia de dos medias independientes por medio de la prueba t o prueba de suma de rangos U de Mann-Whitney, respectivamente. En el caso de variables no cuantitativas, se realizó análisis de proporciones por medio de X^2 . Se empleó el programa STATA versión 11.1 y se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$

OPERATIVIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición	Tipo de variable	Indicadores
EREA	Enfermedad respiratoria compuesta por la tríada: Asma, Poliposis nasosinusal e Hipersensibilidad a los AINES	Cualitativa	Si No
Asma	Enfermedad respiratoria crónica caracterizada por hiperreactividad bronquial e inflamación bronquial.	Cualitativa	Si No
Poliposis nasosinusal	Crecimiento anormal de la mucosa nasal	Cualitativa	Grados (0 a 3)
Hipersensibilidad a AINEs	Evento clínico respiratorio relacionado con la ingesta de cualquier AINE	Cuantitativa	Si No
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la presente fecha	Cualitativa	Años
Momento de diagnóstico	Edad en la cual el padecimiento y cada uno de sus componentes fueron detectados y apropiadamente diagnosticados por un profesional de la salud.	Cualitativa	Años
Sexo	Fenotipo y genotipo determinado por los cromosomas sexuales	Cuantitativa	Femenino Masculino
Lugar de Origen	Estado de la República Mexicana de donde el paciente es originario.	Cualitativa	Estados y Regiones de México
Antecedentes familiares de EREA	Historia familiar de primer grado de padecimiento de EREA	Cuantitativa	Si No
AINEs responsables	Fármacos antiinflamatorios no esteroideos utilizados por el paciente que desencadenaron un evento clínico respiratorio.	Cualitativa	Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Asma Grave	Necesidad de dosis alta de medicación inhalada más dosis bajas de corticosteroide oral como segunda opción para lograr un control clínico del Asma.	Cuantitativa	Si No
FEV1	Valor en porcentaje del predicho para su edad y talla, del volumen espiratorio forzado en un segundo, obtenido mediante	Cualitativa	Valor en porcentaje %

	prueba de espirometría.		
Internamiento en Unidad de terapia intensiva	Necesidad de tratamiento dentro de una unidad de cuidados críticos para el manejo de una reacción de hipersensibilidad respiratoria posterior a la ingesta de AINES	Cuantitativa	Si No
Eosinofilia	Cuantificación de eosinófilos en sangre mayor a 500 células x mm ³ , mediante métodos de laboratorio del número de eosinófilos en sangre al momento de la captación.	Cuantitativa	Células por campo (mm ³)
IgE sérica	Cuantificación por métodos de laboratorio del nivel total de Inmunoglobulina E en sangre al momento de la captación.	Cuantitativa	Unidades internacionales por litro.

RESULTADOS

A continuación, se describen los principales resultados encontrados en el análisis estadístico realizado a partir de la revisión de las papeletas de los pacientes incluidos en el estudio. En la Tabla No. 1 se resumen las características obtenidas que serán analizadas con más detalle en las siguientes páginas.

Tabla No. 1. Resumen clínico demográfico de los pacientes con EREA

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	
Edad	44.6 (\pm 14.0)
Genero f/m (%/%)	232/109 (68%/32%)
Edad de inicio de asma promedio (DE)	31.2 (\pm 13.8)
Edad de inicio de RSC	29.8 (\pm 13.4)
Edad de inicio de Hipersensibilidad	34.8 (\pm 13.2)
Edad de diagnóstico de poliposis nasal	36.5 (\pm 12.9)
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (ASMA)	
Antecedente de tabaquismo n (%)	109 (31.9%)
Asma grave	238 (69.7%)
Asma dependiente de corticoesteroide sistémico	110 (32.2%)
Ingreso a UTI	52 (15%)
FEV1 (% del predicho) (DE)	87.4 (\pm 18)
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (HIPERSENSIBILIDAD A AINES)	
Hipersensibilidad a AINEs	341 (100%)
Ingestión de Aspirina	308 (90%)
Ingestión de otros AINEs	227 (66,5%)
Hipersensibilidad a otros medicamentos n (%)	99 (29%)
Hipersensibilidad con alimentos n (%)	147 (43.4%)
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (RINOSINUSITIS CRÓNICA CON POLIPOSIS NASAL)	
Polipectomía	136 (39,9%)
Nasalización	113 (33,14%)
IgE, UI/mL (rango)	114 (55.4-250)
Eosinófilos, cels/mm ³ (rango)	400 (200-700)
CARACTERIZACIÓN ATÓPICA DE LOS PACIENTES CON EREA	
Antecedente de atopía	101 (30.24%)
Pruebas cutáneas	193 (56,6%)
Sensibilización alérgica única	48 (48,5%)
Sensibilización alérgica a dos aeroalérgenos	27 (27,3%)
Sensibilización alérgica a tres o más aeroalérgenos	25 (25,2%)
COMORBILIDADES EN LOS PACIENTES CON EREA	
Comorbilidades presentes	141 (41,3%)
Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico	54
Atopia	101
Hipertensión arterial sistémica	38
Diabetes mellitus tipo 2	31
Otras enfermedades	103

Características Demográficas

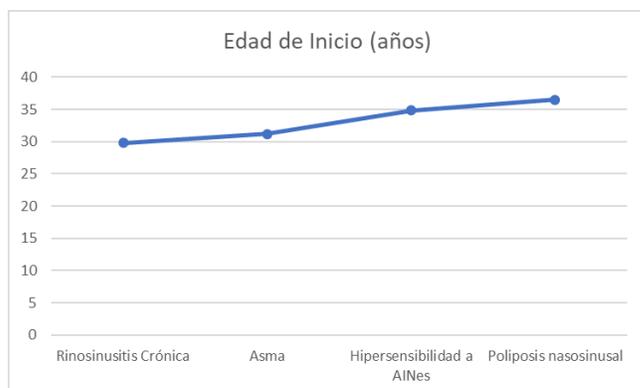
En la Tabla No. 2 se pueden observar algunas de las principales características demográficas más importantes; entre ellas la edad y el género de los pacientes incluidos en el estudio, así como las edades de inicio de los síntomas de las tres entidades que componen a la EREA (Asma, Rinosinusitis crónica con poliposis e Hipersensibilidad a la aspirina)

La mediana de edad al momento de captación de los pacientes fue de 44,6 años, con desviaciones estándar de 14 años. El género femenino fue el que se presentó con mayor frecuencia, representado con un 68% del total de la muestra (n=232), contra un 32% del sexo masculino.

Tabla No. 2 Características Demográficas

Edad	44.6 (\pm 14.0)
Genero f/m (%/%)	232/109 (68%/32%)
Edad de inicio de asma promedio (DE)	31.2 (\pm 13.8)
Edad de inicio de rinosinusitis crónica	29.8 (\pm 13.4)
Edad de inicio de Hipersensibilidad a AINEs	34.8 (\pm 13.2)
Edad de diagnóstico de poliposis	36.5 (\pm 12.9)

La mediana de presentación fue de 29,8 años para la rinosinusitis crónica, 31,2 años para el inicio de los síntomas de asma y 34,8 años para el inicio de Hipersensibilidad a los AINEs y finalmente 36,5 años para el diagnóstico de Poliposis nasosinusal, como se observa en la siguiente Gráfica No. 1.

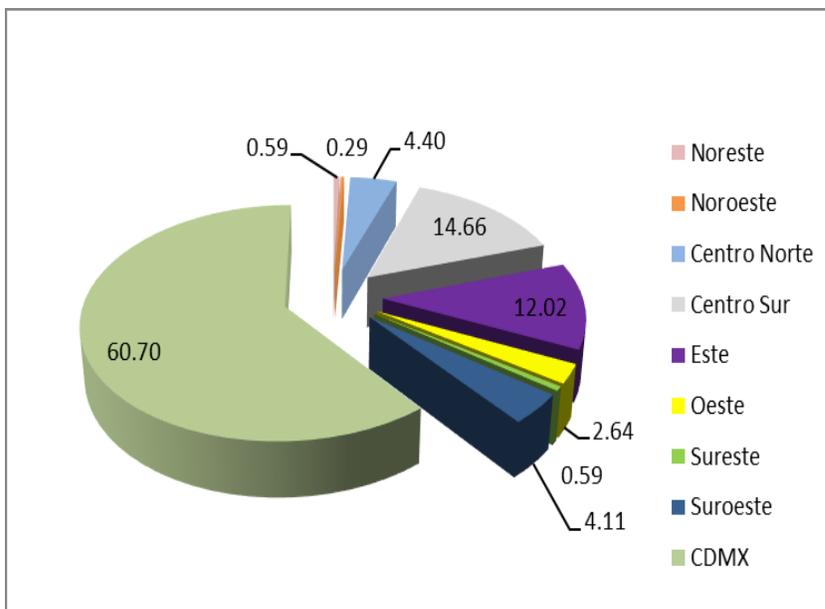


Gráfica No.1 Edad de Inicio de los síntomas de los componentes clínicos de EREA.

Origen

El análisis del origen geográfico de los pacientes en el presente estudio se basó en la división de los Estados Unidos Mexicanos de acuerdo con la secretaria de Turismo (SECTUR) en ocho regiones¹⁵ (Anexo No.2).

Los pacientes fueron en su totalidad de origen mexicano, distribuidos en las distintas regiones mencionadas anteriormente que componen a la República. La gran mayor parte de los pacientes estudiados fueron originarios de la Ciudad de México con 60,70%, seguidos de la región Centro Sur con un 14,6%, y en tercer lugar la región del Este con un 12%. En menor medida, los demás pacientes fueron originarios de las demás regiones de la República, con un 13,4% en total para todas las regiones restantes, representado en la gráfica No. 2



Gráfica No. 2.

Origen de los pacientes con EREA de acuerdo con Región de la República Mexicana

Asma y su Gravedad

Como parte de la EREA, todos los pacientes presentaron asma, de los cuales un 69,7% se clasificó como asma grave, definida como el asma que necesita altas dosis de medicación inhalada y/o dosis bajas de corticosteroides orales u otros medicamentos para su control (Tabla No.3). Aproximadamente una tercera parte de los pacientes estudiados, correspondiente al 32,2% se presentó al momento de la investigación como dependientes de corticosteroides sistémicos, es decir incluidos en el paso 5 de tratamiento según GINA 2018.¹⁸.

Tabla No. 3. Caracterización del Asma

Asma	341 (100%)
Asma grave	238 (69.7%)
Asma dependiente de corticoesteroide sistémico	110 (32.2%)
FEV1, (% del predicho) (DE)	87.4 (+18)
Necesidad de ingreso a UTI	52 (15%)

En la tabla anterior también se observa que el 15% de los pacientes con EREA en el presente estudio tuvieron el antecedente de al menos un ingreso a Unidad de Terapia intensiva como consecuencia directa a un evento de hiperreactividad bronquial asociado a la ingesta de AINEs.

Tomando en consideración a las variables de asma grave y la edad de inicio independiente de cada uno de los componentes de la EREA, Se comparo por prueba de t, obteniendo un valor de p no significativo para ninguna de las variables como se muestra en la tabla No.4.

Tabla No. 4. Error Estándar de la Correlación de Asma Grave y Edad de Inicio

	Asma Grave	Asma No Grave	p
Edad de inicio de asma, años (EE)	30.89 (0.92)	32.18 (1.26)	0.4
Edad de inicio de RSC, años (EE)	30.38 (0.89)	28.74 (1.22)	0.3
Edad de inicio de poliposis, años (EE)	36.6 (0.85)	36.53 (1.2)	0.9
Edad de aparición de Hipersensibilidad a AINE, años (EE)	34.66 (0.9)	35.21 (1.23)	0.7

De la misma manera, como se muestra en la tabla No. 5, obtenemos valores de p no significativos para dichas variables.

Tabla No.5. Error Estándar de la Correlación de Ingreso a Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y Edad de Inicio

	UTI	No UTI	p
Inicio de asma, años (EE)	31.54 (0.82)	29.78 (1.86)	0.4
Inicio de RSC, años (EE)	29.3 (1.92)	29.93 (0.78)	0.7
Inicio de poliposis, años (EE)	34.44 (1.71)	36.92 (0.76)	0.2)
Edad de aparición de Hipersensibilidad a AINE, años (EE)	32.48 (1.59)	35.32 (0.81)	0.1

Con respecto a las pruebas de función pulmonar, se obtuvo una mediana del FEV1 posterior al abordaje terapéutico de la EREA de 87.4 (pacientes con asma grave 86.79%, pacientes con asma no grave: 88.87%), con desviaciones estándar de 18, como se observa en la Tabla No. 3. Considerando que el asma grave, de acuerdo con las guías actuales, se considera como aquella que requiere alta medicación para lograr control y no la función pulmonar, se encontró que la función pulmonar es igual tanto en pacientes con y sin asma grave (86.79% vs 88.87% del predicho, $p = 0.3$). Tampoco hay relación del FEV1 con respecto al requerimiento de UTI en pacientes con y sin asma grave (85.54% vs 87.82% de predicho, $p = 0.4$).

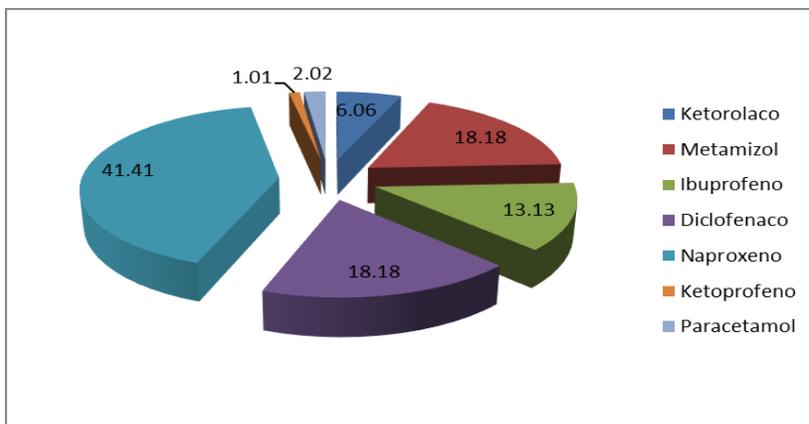
Hipersensibilidad a AINEs

La hipersensibilidad a los AINEs como parte de la EREA, estuvo presente en el 100% de los pacientes estudiados, las cuales fueron en su totalidad reacciones de hipersensibilidad de tipo respiratorio (broncoespasmo, rinorrea, estornudos, congestión o prurito nasal). En la Tabla 6 se resumen algunas de las características de hipersensibilidad en los pacientes estudiados con EREA.

Tabla No. 6. Hipersensibilidad a AINEs en pacientes con EREA

Hipersensibilidad a AINEs	341 (100%)
Anafilaxia con AINEs	1 (0.3%)
Ingestión de Aspirina	308 (90%)
Ingestión de otros AINEs	227 (66,5%)
Hipersensibilidad a otros medicamentos n (%)	99 (29%)
Hipersensibilidad con alimentos n (%)	147 (43.4%)

En esta tabla se observa que el 90% de los pacientes con EREA estudiados tuvo este tipo de reacciones de hipersensibilidad tras la ingesta aspirina, un 66,5% también con otros AINEs además de la aspirina, de los cuales el Naproxeno fue el más frecuentemente reportado por los pacientes con una frecuencia de uso de 41,41%, seguido del Diclofenaco y Metamizol, ambos con un 18,18% (Gráfica No.3), finalmente y en menor proporción se reportaron reacciones de hipersensibilidad con el uso de otros AINEs como el Ibuprofeno, Ketorolaco, Paracetamol y Ketoprofeno, con una frecuencia de uso de 22.2% entre todos.



Gráfica No. 3.
AINEs responsables de las reacciones de hipersensibilidad

Cabe destacar que si la primera reacción de hipersensibilidad respiratoria fue experimentada con un AINE distinto a la Aspirina como los que se describen en la gráfica anterior; el riesgo de presentar asma grave es significativamente mayor ($p=0.01$) con una razón de momios de 3.10 (IC 1.12-8.6). El riesgo de necesidad de tratamiento o internación a Unidad de Terapia Intensiva (UTI) fue independiente del AINE responsable de la primera reacción de hipersensibilidad en los pacientes con EREA, con una OR de 1.4 (IC 0.7-2.9, $p=0.3$)

Además de las reacciones de hipersensibilidad con AINEs se investigaron también la presencia de reacciones de hipersensibilidad a alimentos y a fármacos (Tabla No.6), las cuales se presentaron con un 29% y 43,4% respectivamente.

Rinosinusitis crónica con Pólipos nasales

En la Tabla No. 7, se presentan a los dos procedimientos más frecuentemente realizados para el tratamiento quirúrgico de la poliposis nasosinusal (Polipectomía y Nasalización), con una frecuencia de 39,9% de polipectomías en todos los pacientes y 33,14% de frecuencia de nasalización.

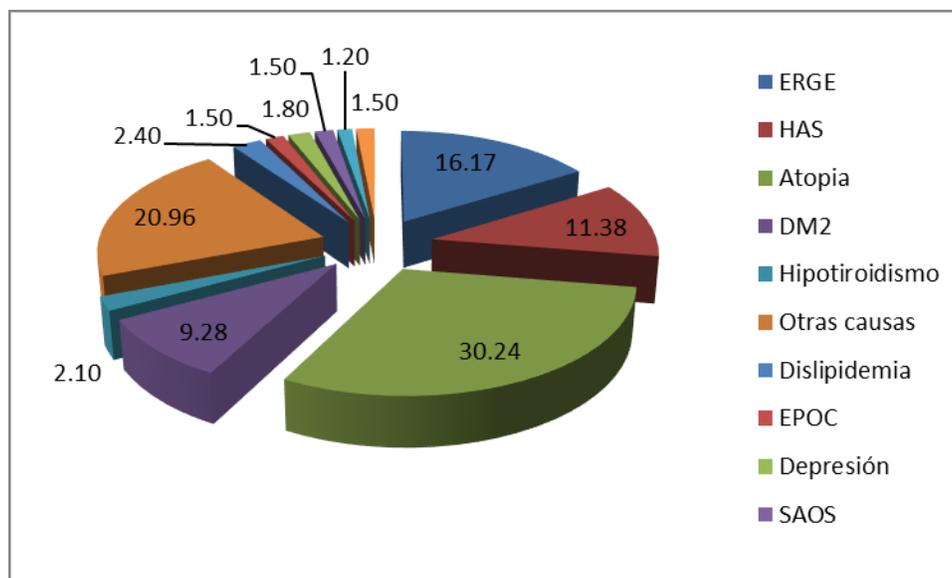
En ambos procedimientos se obtuvo una media de número de procedimientos de 1.71 y 1.16 veces por paciente para las polipectomías y nasalizaciones respectivamente; el 20% de los pacientes tuvo más de dos polipectomías y el 5% tuvo más de cuatro, y con respecto a la nasalización, solamente el 4,6% tuvo más de dos procedimientos de este tipo, y un 1% más de cuatro.

Tabla No. 7. Tratamiento quirúrgico de poliposis nasosinusal

Polipectomía	136 (39,9%)
Más de dos procedimientos	47 (19,5%)
Más de cuatro procedimientos	12 (5%)
Nasalización	113 (33,14%)
Más de dos procedimientos	11 (4,6%)
Más de cuatro procedimientos	2 (1%)

Comorbilidades

Del número total de pacientes estudiados, el 41% refirió presentar además de la EREA alguna otra comorbilidad (Gráfica No.4), entre las más importantes se destaca la presencia de enfermedad atópica en un 30,24%, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) con un 16,7%, la hipertensión arterial sistémica con un 11,38% y la diabetes mellitus tipo 2 con un 9,28%. En un conglomerado de otras causas que abarca el 32,93% se incluyen a otras comorbilidades como el hipotiroidismo, la dislipidemia, la EPOC, la depresión y el SAOS, entre otras; descritas en orden decreciente de frecuencia.



Gráfica No. 4. Comorbilidades más frecuentes en los pacientes con EREA

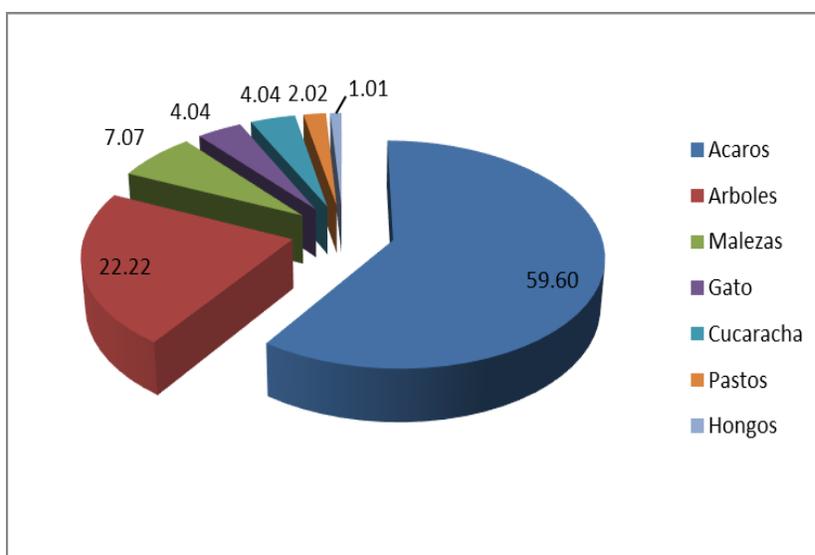
Atopia

Se realizaron pruebas cutáneas a un 56,6% del total de pacientes estudiados (Tabla No. 8), de los cuales un 51,3% fueron positivas a aeroalérgenos. De este subgrupo, un 48% reportó un patrón de sensibilización único, un 27% reportó sensibilización a dos alérgenos y un 25% reportó sensibilización a tres o más alérgenos.

Tabla No. 8. Caracterización atópica de los pacientes con EREA

Antecedente de atopia	101 (30.24%)
Pruebas cutáneas	193 (56,6%)
Sensibilización alérgica única	48 (48,5%)
Sensibilización alérgica a dos aeroalérgenos	27 (27,3%)
Sensibilización alérgica a tres o más aeroalérgenos	25 (25,2%)

El aeroalérgeno reportado con más frecuencia entre los patrones de monosensibilización fueron los ácaros del polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *dermatophagoides farinae*) con un 59,60% del total, seguido de los pólenes de los árboles con un 22,2% y los pólenes de las malezas en un tercer lugar con una frecuencia reportada de 7,07%, tal y como se observa en la Gráfica No. 5.



Gráfica No. 5.
Mono-sensibilización a aeroalérgenos.

Eosinófilos e IgE Total

Se obtuvieron también durante la presente investigación los valores de eosinófilos e IgE total al momento de su diagnóstico, de los cuales se encontró una mediana de 400 células por mm³ para los Eosinófilos y de 114 UI/mL para la IgE total. Sin embargo, no se obtuvo un aumento del riesgo de padecer asma grave con valores de eosinófilos mayores a 500 células/mm³, tampoco se encontró aumento del riesgo de haber necesitado internación en Unidad de Terapia Intensiva (UTI) en los pacientes que presentaron eosinofilia.

Tabla No. 9. Eosinófilos e IgE Total al momento del diagnóstico de EREA

	Mediana (rango)
Eosinófilos, cels/mm ³ (rango)	400 (200 – 700)
IgE, UI/ml (rango)	114 (55.4 – 250)

DISCUSIÓN

De acuerdo con los datos obtenidos y presentados anteriormente, se puede destacar que en la literatura revisada se encuentra también reportada una presentación más frecuente en el sexo femenino que en el masculino con proporciones reportadas de 1:2 (masculino:femenino), lo cual es equiparable a los datos que en esta investigación se encontraron; hasta el momento ningún autor le ha podido una respuesta clara a tal fenómeno ^{2,14}.

Con respecto a la edad de presentación de las diferentes entidades clínicas de las cuales se compone la EREA (asma, rinosinusitis crónica con poliposis e hipersensibilidad a la aspirina), observamos que las medianas de presentación de las mismas fue en el siguiente orden cronológico: 29,8 años para la rinosinusitis crónica, 31,2 años para el inicio de los síntomas de asma, 34,8 años para el inicio de Hipersensibilidad a los AINEs (independientemente del fármaco responsable) y finalmente una mediana de 36,5 años para el diagnóstico de Poliposis nasosinusal. Lo anterior ha sido confirmado por Rodríguez Jiménez y cols.²¹ quienes reportan que la historia natural de la enfermedad es aquella en la cual los pacientes experimentan inicialmente síntomas respiratorios superiores a menudo asociados a una infección respiratoria superior previa, y el inicio de la cascada de presentación de las demás entidades clínicas en un lapso de aproximadamente 5 años a partir del inicio de los mismos, con secuencia indistinta entre los mismos; aunque a menudo los pacientes experimentan un cuadro de reacción de hipersensibilidad inmediata a los AINEs con el cual debutan y se realiza el diagnóstico del asma ^{1, 2, 14}.

El presente estudio evidenció una mayor afluencia de pacientes de la región centro sur con la Ciudad de México incluida, la región centro norte y de la región Este. Sin embargo, uno de los factores a considerar en dichos datos es que a pesar de que el INER es un centro de referencia a nivel nacional para el diagnóstico y tratamiento de la EREA, la distancia de las demás regiones hacia el INER es un factor determinante para que los pacientes lleguen a consultar, por lo

tanto, obteniendo un subregistro de las regiones en cuestión (Noroeste, noreste, sureste, suroeste).

Entre las características clínicas que se investigaron en el presente estudio estuvieron aquellas asociadas a la gravedad del asma y su control farmacológico, incluyendo la gravedad de esta, con base en las guías de tratamiento según GINA 2018¹⁶. Se observó que más de una tercera parte de los pacientes estudiados (69,7%) tuvieron asma grave, definida de acuerdo con el consenso internacional GINA, como el asma que necesita altas dosis de medicación inhalada o dosis bajas de corticosteroides orales u otros medicamentos para su control (Tabla No.4). Una tercera parte de los pacientes estudiados (32,2%) se presentaron al momento de la investigación como dependientes de corticosteroides sistémicos, es decir incluidos en el paso 5 de tratamiento según GINA 2018. Esto es equivalente a lo descrito con anterioridad en la literatura revisada, en donde se reportan tasas de prevalencia de EREA más elevadas en poblaciones de pacientes con asma grave en comparación con población general asmática y mucho más elevadas en comparación con la población general ^{1,2}.

También se reportó que el 15% de los pacientes con EREA en el presente estudio tuvo el antecedente de al menos un ingreso a Unidad de Cuidados intensivos como consecuencia directa a un evento de hiperreactividad bronquial asociado a la ingesta de AINEs. Esto se describe también en la literatura revisada en donde se reporta que tanto los ingresos a unidad de cuidados intensivos, así como las exacerbaciones asmáticas son más frecuentes en los pacientes con EREA que en la población asmática en general^{2,13,22}.

En el contexto de asma grave se analizó la relación de la edad de inicio de los tres componentes de la EREA (asma, rinosinusitis crónica con poliposis e hipersensibilidad a la aspirina) con el desenlace de asma grave, sin embargo no se encontraron valores estadísticamente significativos que apoyaran tal relación; en la literatura revisada existen datos que apoyan la evolución natural de la

enfermedad, no así la relación existente entre la cronología de eventos y el desarrollo de asma grave o no grave^{7,23,24}.

Por otra parte, se analizaron los valores de Eosinófilos séricos al momento de la captación de los pacientes, y mediante la obtención de los valores de razón de momios no se evidenció riesgo de tener asma grave en presencia de eosinofilia, aunque se conoce que la EREA es un fenotipo del asma de tipo eosinofílico, no se encontraron datos estadísticos en la literatura revisada que apoyara el desenlace de asma grave o no grave en presencia de eosinofilia. Estudios clínicos han podido identificar niveles altos de eosinófilos en tejido pulmonar por medio de lavados bronquiolo alveolares; sin embargo, aún no se ha establecido claramente la relación que existe entre los niveles séricos y pulmonares de eosinófilos, aunque algunos autores afirman que la eosinofilia sérica puede predecir eosinofilia pulmonar^{17,18}.

De manera importante cabe resaltar que si se encontró un mayor riesgo de presentar asma grave en relación con la primera reacción de hipersensibilidad respiratoria con AINEs diferentes a la Aspirina. Vanselow en 1967 fue el primero en reportar una reacción de hipersensibilidad con un AINE distinto a la aspirina (Indometacina)²⁶, seguidamente varios autores también las han reportado, sin embargo, no hay datos hasta el momento que demuestren una relación específica entre el desarrollo de asma grave y el AINE involucrado; como este estudio demostró. No se encontró un riesgo elevado en la necesidad o no de internamiento a unidad de terapia intensiva y el uso de AINEs distintos a la Aspirina.^{3,25}

La hipersensibilidad a los AINEs, como una de las tres entidades obligatorias que forman parte de la EREA estuvo por lo tanto presente en el 100% de los pacientes estudiados. Estas reacciones de hipersensibilidad se reportaron como aquellas presentadas en los primeros 30 minutos tras la ingesta de cualquiera de los AINEs disponibles en el mercado farmacéutico mexicano además de la Aspirina, entre ellos Ketorolaco, Metamizol, Ibuprofeno, Diclofenaco, Piroxicam, Paracetamol, Celecoxib, Indometacina y Nimesulide, como lo reportado por King y Fleming

quienes documentaron un caso de hipersensibilidad a Ibuprofeno en un niño sometido a un procedimiento dental por medio de una prueba de provocación con el mismo medicamento²⁷; no obstante, el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad a AINEs distintos a aspirina no difiere como lo demostró Saff y Banerji²⁸.

Como se mencionó con anterioridad, alrededor de una sexta parte de los pacientes (15%) tuvo necesidad de internación a unidad de cuidados intensivos como consecuencia directa de la ingesta de estos, en su mayoría por hiperreactividad bronquial, y solamente en un caso aislado se reportó un cuadro de anafilaxia secundaria.

En las descripciones originales de la EREA por Widal en 1922 y Samter en 1967, se asoció a la aspirina como la causante de este síndrome, sin embargo conforme a las investigaciones posteriores se ha podido determinar que todos aquellos fármacos que inhiban la vía de la ciclooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico pueden de mayor o menor forma producir los síntomas característicos de la enfermedad^{3,4}. De la misma forma, en la tabla anterior también se observa que el 90% de los pacientes estudiados tuvo reacción con aspirina, uno de los medicamentos con tasas de auto prescripción más altas ya que se encuentra no solo en presentación de pastillas o comprimidos, sino también en forma de sales efervescentes y otras formas utilizadas para el alivio rápido y sin prescripción médica del dolor de cualquier origen en los pacientes con o sin EREA. Sin embargo, cabe resaltar que dos terceras partes de los pacientes estudiados (66,5%) presentaron también síntomas de hipersensibilidad respiratoria con la ingesta de otros AINEs, que como se describió anteriormente pueden inhibir incluso de forma débil la enzima ciclooxigenasa, importante en la homeostasis del ácido araquidónico^{1,3,22}.

Entre los AINEs excluyendo a la Aspirina causantes de reacciones de hipersensibilidad respiratoria, se reportó en primer lugar de frecuencia el uso de Naproxeno, seguido del Diclofenaco y Metamizol; con una menor frecuencia se

reportó uso de Ibuprofeno, Paracetamol, Piroxicam, entre otros. Dentro de la literatura revisada existen escasos datos que aporten información de este tipo, ya que la mayoría de los estudios se realizan en pacientes diagnosticados con Hipersensibilidad a la Aspirina, ya sea por reacciones de hipersensibilidad inmediatas o por positividad de la prueba estándar de oro, que es el reto oral con Aspirina^{2,9}.

Se encontró también en los pacientes estudiados una frecuencia importante de reacciones de hipersensibilidad con alimentos y fármacos (Tabla No.4), con 29% y 43,4% respectivamente, aunque estos datos no fueron profundizados. En la literatura se menciona que hasta una tercera parte de los pacientes con EREA pueden padecer de atopia, lo cual apoya los datos aquí reportados^{2,3,22}.

Con respecto al diagnóstico de Hipersensibilidad a AINEs, este se realizó de forma retrospectiva con los antecedentes clínicos y las descripciones realizadas por los pacientes de los eventos respiratorios tras la ingesta de AINEs. En 80 casos, el diagnóstico no se pudo confirmar con el interrogatorio clínico por lo que se realizó en el departamento de Inmunogenética y Alergia del INER, prueba de reto inhalado con Lisin aspirina para la confirmación de este, de acuerdo con el protocolo previamente estandarizado ^{10,11}.

La literatura revisada refiere que el interrogatorio clínico debe ser el pilar en el diagnóstico de los eventos de hipersensibilidad a la aspirina y que en caso de duda diagnóstica se debe recurrir a los recursos disponibles para su confirmación; este puede ser el estándar de oro, la prueba de reto oral con aspirina o alguna prueba validada contra el mismo con resultados confiables. Se han reportado en la literatura protocolos de diagnóstico con retos orales, inhalados e incluso por vía intravenosa, sin embargo, son los primeros dos los que cuentan con mayor número de estudios y validaciones internacionales ^{2,9}.

La tercera entidad clínica que presentan los pacientes con EREA es la presencia poliposis nasal en un paciente con síntomas de rinosinusitis crónica no infecciosa, y que cursan con una evolución refractaria a tratamiento, con múltiples

procedimientos quirúrgicos. En el presente estudio se observó que hasta el 73% de los pacientes requirió tratamiento quirúrgico si se combinan los dos procedimientos más frecuentemente realizados (Polipectomía y Nasalización). Con una media de número de procedimientos de 1.71 y 1.16 veces por paciente para las polipectomías y nasalizaciones respectivamente, es importante destacar que hasta uno de cada cinco pacientes fueron sometidos a más de un procedimiento y un 5% fue sometido a más de cuatro; esto también es demostrado por Mendelson y cols. y por Szczeklik, quienes reportaron tasas quirúrgicas de éxito menores en pacientes con poliposis nasosinusal de la EREA, que en pacientes con poliposis nasosinusal secundaria a otras causas; asimismo reportaron tiempos de recurrencia menores en el grupo de EREA ^{29, 30}.

Entre uno de los objetivos del presente estudio estaba conocer las comorbilidades más importantes que aquejan a los pacientes con EREA; del número total de pacientes estudiados, el 41% refirió presentar además de la EREA alguna otra comorbilidad, entre las más importantes se destaca la presencia de atopia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipertensión arterial sistémica y de diabetes mellitus tipo 2, entre otros. A pesar de que en la literatura revisada no existen datos estadísticos similares en las poblaciones estudiadas, si se encuentran datos que refieren que hasta una tercera parte de los pacientes con EREA pueden tener atopia, tal y como se observa en los presentes resultados^{2,3,22}. En el conglomerado de las demás causas reportadas se incluye al hipotiroidismo, la dislipidemia, la EPOC, la depresión y el SAOS, entre otras.

Con respecto a la enfermedad atópica, y de manera más específica, se realizaron pruebas cutáneas a un 57% de la población estudiada, 51,3% fueron positivas a aeroalérgenos, y casi la mitad de estas reportaron un patrón de sensibilización única. El aeroalérgeno reportado con más frecuencia entre los patrones de monosensibilización fueron los ácaros del polvo (*Dermatophagoides pteronysinnus* y *dermatophagoides farinae*), seguido de los pólenes de los árboles y de malezas.

Dichos resultados no tienen punto de comparación con estudios realizados previamente, ya que no se encontraron análisis similares en la literatura revisada, incluso en aquella que reporta la presencia de atopia hasta en una tercera parte de la población con EREA. Sin embargo, la sensibilización alérgica no difiere característicamente a la de la población atópica general^{13,14}, en quienes se encuentra una alta sensibilización a los ácaros del polvo, pólenes de árboles, epitelios de animales e insectos; variable de acuerdo con múltiples variables a considerar como la zona geográfica entre otros.

En resumen, los resultados que aporta el presente estudio son de gran valor para la comprensión de la EREA y su evolución en pacientes mexicanos, y deberán tomarse como referencia para próximos estudios en los cuales pueda profundizarse en los diferentes aspectos aquí mencionados.

CONCLUSIONES

- El sexo femenino es el más afectado por la EREA como se pudo observar en el presente estudio y en los demás estudios revisados.
- La mayoría de los pacientes fueron originarios de las regiones Este y Centro Sur incluyendo en esta última a la ciudad de México, aunque existió posiblemente un subregistro de pacientes con EREA de las regiones más distantes de la República Mexicana y que por la lejanía y posiblemente situaciones socioeconómicas no acuden a nuestra Institución (INER) para su abordaje diagnóstico y terapéutico.
- La mayoría de los pacientes estudiados con EREA presentaron asma grave, definida de acuerdo con las guías de GINA 2018.
- El uso de un AINE distinto a la aspirina como causante del primer evento de hipersensibilidad respiratoria se relacionó con el desarrollo de asma grave.
- El grado de obstrucción bronquial medido a través de los valores de VEF1 en la espirometría no fue diferente en los pacientes con asma grave y los pacientes con asma no grave.
- Los AINEs de mayor uso entre los pacientes con EREA fueron además de la Aspirina, el Naproxeno y el Diclofenaco, fármacos sin control de prescripción.
- Hasta la tercera parte de los pacientes con EREA pueden presentar datos de atopia, como también se reporta en la literatura revisada.
- La eosinofilia al momento del diagnóstico no se relacionó con el desarrollo posterior de asma grave en los pacientes con EREA.
- La necesidad de internación a unidad de cuidados intensivos luego de un evento de hipersensibilidad a AINEs no se relacionó con la edad de inicio

de los diferentes componentes de la EREA ni tampoco con el AINE utilizado en el primer evento o a eosinofilia al momento del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrew A. White, M.D., and Donald D. Stevenson, Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease, *N Engl J Med* 2018;379:1060-70. DOI: 10.1056/NEJMra1712125
2. Kowalski et al., Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)—a EAACI position paper, *Allergy*. 2019;74:28–39
3. Katherine N. Cahill, MD, Joshua A. Boyce, MD, Aspirin-exacerbated respiratory disease: Mediators and mechanisms of a clinical disease, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2016), doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.025
4. Thomas Sonnweber , Alex Pizzini, Manfred Nairz, Günter Weiss and Ivan Tancevski, Arachidonic Acid Metabolites in Cardiovascular and Metabolic Diseases, *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3285; doi:10.3390/ijms19113285
5. Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease — new prime suspects. *N Engl J Med* 2016; 374: 484-8.
6. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1187-
7. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, Murphy KC, Feng C, Lee-Sarwar K, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137(5):

8. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-86
9. Jeremy D. Waldram, MD, Ronald A. Simon, Performing Aspirin Desensitization in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease, *Immunol Allergy Clin N Am* - (2016)
10. Ramírez Jiménez, Fernando; (2011) Validación de la Escala Clínica en el Reto Nasal con Lisin Aspirina en pacientes con Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina, Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México
11. Sánchez de la Vega Reynoso, Paulina; (2015), Efecto terapéutico de la desensibilización con Lisin aspirina en pacientes con Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México.
12. Vázquez Corona, Andrea; (2018) Efectos de los Antagonistas de Receptores de Leucotrienos en el Diagnóstico de Hipersensibilidad a la Aspirina mediante Provocación Nasal, Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México
13. Hayashi H, Mitsui C, Nakatani E, Fukutomi Y, Kajiwara K, Watai K, et al. Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and 9alpha,11beta-prostaglandin F2 overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 140 2016;137(5):1585-7
14. Masami Taniguchi et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD, *Allergology International* 68 (2019) 289:295

- 15.Regiones de México [en línea]. [fecha última de edición, 27 de junio del 2019]. Disponible en: <https://www.gob.mx/sectur/>
- 16.Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. WHO/NHLBI Workshop Report 2018. ginasthma.
- 17.Comhair SAA et al. The utility of biomarkers in diagnosis of aspirin exacerbated respiratory disease, *Respir Res.* 2018 Oct 30;19(1):210. doi: 10.1186/s12931-018-0909-6rg
18. John W. Steinke et al, Eosinophils and Mast Cells in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease, *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016 November ; 36(4): 719–734. doi:10.1016/j.iac.2016.06.008.
19. Arun Narayankutty et al., Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD), *Clinical Biochemistry* 46 (2013) 566-578
- 20.J.E. Kim, S.E. Kountakis, The Prevalence of Samter’s triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery, *Ear Nose Throat J*, 86 (7) (2007), pp 396-399
- 21.K. Snidvongs, D. Chin, R. Sacks et al.; Eosinophilic rhinosinusitis is not a disease of ostiomeatal occlusion, *Laryngoscope*, 123 (5) (2013), pp 1070-1074.
- 22.Rodríguez-Jiménez JC et al. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends, *Respiratory Medicine* 135 (2018) 62-75
- 23.J.M. Fahrenholz, Natural History and clinical features of aspirin exacerbated respiratory disease, *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 24 (2003) 113-124.

- 24.M.P. Berges-Gimeno, R.A. Simon, The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease, *Ann Allergy Asthma Immunol* 89 (2002) 474-478.
25. Dennis K. Ledford et al, Aspirin or other Nonsteroidal Inflammatory Agent Exacerbated Asthma, *J Allergy Clin Immunol Pract*, Nov-Dec 2014.
- 26.Vanselow N. Bronchial asthma induced by indomethacin. *Ann Intern Med*, 1967; 66: 568-72
- 27.King G, Byrne A, Fleming P, A case of severe NSAID exacerbated respiratory disease (NERD) following a dental procedure in a child, *Eur Arch Paediatr Dent*. 2016 Aug;17(4):277-81. doi: 10.1007/s40368-016-0233-0. Epub 2016 May 14
- 28.Saff, R.R; Banerji A. (2015), Management of patients with nonaspirin - exacerbated respiratory disease aspirin hypersensitivity reactions. *Allergy and Asthma Proceeding*, 36 (1), 34-39.
- 29.Mendelson D, Jeremie G, Wright ED, Rotenberg BW, Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2011; 120: 162-166
- 30.Szczeklik A. Nizankowska E. Clinical features and diagnosis of aspirin induced asthma. *Thorax*, 2000; 55 (suppl 2): S42-44

Anexo 1. BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____ Género: M ____ F ____
Fecha de Nacimiento: _____ Expediente No.: _____
Estado de Origen: _____
Antecedentes familiares de EREA: SI ____ NO ____

Eosinófilos en sangre al momento de su captación (células x mm³): _____
IgE sérica total al momento de su captación (UI/mL): _____

Asma

SI ____ NO ____
Edad de inicio de síntomas: _____
Escalón de GINA al momento del diagnóstico: _____
Tratamiento utilizado al momento del diagnóstico: _____
Antecedente de internación a Unidad de Terapia Intensiva por Crisis asmática:
SI ____ NO ____
Tratamiento utilizado en la actualidad: _____
FEV1 (% del predicho) en última espirometría: _____

Rinosinusitis Crónica con Poliposis

SI ____ NO ____
Edad de inicio de síntomas nasales: _____
Diagnóstico realizado por:
Nasoendoscopia Rígida ____ TAC senos paranasales ____
Necesidad de tratamiento quirúrgico en el pasado: SI ____ NO ____
Tipo de tratamiento quirúrgico recibido:
Nasalización: ____ Número de Procedimientos : ____
Polipectomías ____ Número de Procedimientos: ____

Hipersensibilidad a AINEs

SI ____ NO ____
Tipo de síntomas inducidos por la ingesta del AINE: _____
Edad de primer evento de hipersensibilidad respiratoria: _____
AINE responsable de primer evento de hipersensibilidad: _____
Antecedente de internación a Unidad de Terapia Intensiva por Crisis asmática inducida por AINES:
SI ____ NO ____
Utilización de Aspirina en algún momento: SI ____ NO ____
Otros AINEs inductores de síntomas respiratorios en el paciente:
SI ____ NO ____ Cuales: _____

Realización de Reto con Lisin Aspirina: SI ____ NO ____, Resultado: _____

Comorbilidades:

SI ____ NO ____ Cuales: _____

Historia de Enfermedad Atópica: SI ____ NO ____

Alergia a Alimentos: SI ____ NO ____

Alergia a Medicamentos: SI ____ NO ____

Pruebas cutáneas realizadas: SI ____ NO ____ , Resultado: _____

Si Positivas, alergenos reportados _____

ANEXO 2. DIVISIÓN GEOGRÁFICA DE LA REPÚBLICA MEXICANA

De acuerdo con la Secretaría de Turismo (SECTUR), la división del territorio mexicano fue establecida a partir de la combinación de factores físico-naturales e histórico-culturales. La combinación de todos estos factores, forma uno de los criterios que se utilizan para establecer semejanzas y diferencias entre los 32 Estados que integran a la República. Estas agrupaciones, en forma ocho regiones, facilita el estudio de la República Mexicana ¹⁵.



La regionalización realizada por la SECTUR se compone de la siguiente forma:

- Región Noreste: Estados de Tamaulipas, Coahuila y Nuevo León;
- Región Noroeste: Estados de Baja California, Baja California Sur, Chihuahua, Durango, Sinaloa y Sonora;
- Región Oeste: Estados de Colima, Jalisco, Michoacán y Nayarit;
- Región Este: Hidalgo, Puebla, Tlaxcala y Veracruz;
- Región Centro Norte: Aguascalientes, Guanajuato, Querétaro, San Luis Potosí y Zacatecas;
- Región Centro Sur: Estado de México, Morelos y Ciudad de México;
- Región Suroeste: Chiapas, Guerrero y Oaxaca;
- Región Sureste: Campeche, Quintana Roo, Tabasco y Yucatán¹⁵.