

# BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

## Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD) - a EAACI position paper

“Diagnóstico y manejo de la Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Antiinflamatorios no esteroideos (EREA) - Un documento de posicionamiento de la EAACI”

Marek L. Kowalski<sup>1</sup> | Ioana Agache<sup>2</sup> | Sevim Bavbek<sup>3</sup> | Arzu Bakirtas<sup>4</sup> | Miguel Blanca<sup>5</sup> | Grażyna Bochenek<sup>6</sup> | Matteo Bonini<sup>7</sup> | Enrico Heffler<sup>8</sup> | Ludger Klimek<sup>9</sup> | Tanya M. Laidlaw<sup>10</sup> | Joaquim Mullol<sup>11</sup> | Ewa Nizankowska-Mogilnicka<sup>6</sup> | Hae-Sim Park<sup>12</sup> | Marek Sanak<sup>13</sup> | Mario Sanchez-Borges<sup>14</sup> | Silvia Sanchez-Garcia<sup>15</sup> | Glenis Scadding<sup>16</sup> | Masami Taniguchi<sup>17</sup> | Maria J. Torres<sup>18</sup> | Andrew A. White<sup>19</sup> | Aleksandra Wardzyńska<sup>1</sup>

*Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)—a EAACI position paper. Allergy. 2019;74:28–39.*

**Comentario:** Alfonso del Cuvillo Bernal  
Unidad de Rinología y Asma  
UGC Otorrinolaringología  
Hospital de Jerez  
Cádiz  
**E-mail:** [dr.cuvillo@comcadiz.es](mailto:dr.cuvillo@comcadiz.es)

# BIBLIOGRAFÍA

## INTERNACIONAL

- <sup>1</sup>Department of Immunology and Allergy, Medical University, Lodz, Poland
- <sup>2</sup>Medical School Brasov, Transylvania University, Brasov, Romania
- <sup>3</sup>Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Chest Diseases, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey
- <sup>4</sup>Department Pediatric Allergy and Asthma, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey
- <sup>5</sup>Allergy Service Hospital Infanta Leonor, Madrid, Spain
- <sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland
- <sup>7</sup>National Heart and Lung Institute, Royal Brompton Hospital & Imperial College London, London, UK
- <sup>8</sup>Department of Biomedical Sciences, Personalized Medicine, Asthma and Allergy Clinic, Humanitas University, Milano, Italy
- <sup>9</sup>Center for Rhinology and Allergology, Wiesbaden, Germany
- <sup>10</sup>Division of Rheumatology, Allergy, and Immunology, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
- <sup>11</sup>Rhinology Unit & Smell Clinic, ENT Department, Hospital Clinic, Clinical & Experimental Respiratory Immunoallergy, IDIBAPS, and CIBERES, Barcelona, Spain
- <sup>12</sup>Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea
- <sup>13</sup>Division of Molecular Biology and Clinical Genetics, Department of Internal Medicine, Jagiellonian University Medical College, Kraków, Poland
- <sup>14</sup>Allergy and Clinical Immunology Department, Centro Medico-Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela
- <sup>15</sup>Allergy Department, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, Spain
- <sup>16</sup>Department of Allergy & Rhinology, Royal National TNE Hospital, London, UK
- <sup>17</sup>Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, Sagamihara National Hospital, Sagamihara, Japan
- <sup>18</sup>Allergy Unit, Malaga Regional University Hospital-IBIMA, ARADyAL, Málaga, Spain
- <sup>19</sup>Department of Allergy, Asthma and Immunology, Scripps Clinic, San Diego, California

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroideos (AINES), EREA en sus siglas en español o N-ERD en inglés, es un síndrome clínico muy prevalente que afecta aproximadamente a 1 de cada 10 adultos con la comorbilidad asma y rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCcPN), a un 7% de los adultos asmáticos y al 14% de los asmáticos graves<sup>1</sup>. Se trata de un síndrome caracterizado por los síntomas de una enfermedad crónica inflamatoria de la vía respiratoria (superior, inferior o ambas), habitualmente de carácter grave, que característicamente se reagudiza tras la ingestión de aspirina u otros AINES<sup>2</sup>. Debuta habitualmente en la tercera década de la vida y cursa habitualmente como un asma de difícil control y/o una RSCcPN recurrente a pesar de tratamiento médico y/o quirúrgico radical<sup>2</sup>.

Su patogenia se asocia al agravamiento de un proceso inflamatorio eosinofílico tipo 2 subyacente, provocado tras la ingesta de aspirina u otros AINES, que se relaciona con la liberación de mediadores proinflamatorios lipídicos (cisteinil-leucotrienos y prostaglandina D<sub>2</sub> fundamentalmente) y la migración rápida de células efectoras, como los eosinófilos y los basófilos, a las mucosas respiratorias<sup>3</sup>. El mecanismo por el cual los AINES desencadenan esta reacción está relacionado con su acción farmacológica al inhibir la isoenzima COX-1 y el desequilibrio que se produce en algunos pacientes con alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico, responsable de la síntesis de mediadores lipídicos con efecto anti- o pro-inflamatorio, y no a través de un mecanismo inmunológico de tipo alérgico (mediado por IgE) como podría pensarse, por lo que se cataloga como una reacción de hipersensibilidad pero no como alergia<sup>3</sup>.

El artículo seleccionado para comentar es el documento de posicionamiento de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) sobre el diagnóstico y manejo de este síndrome tan relevante por su prevalencia, gravedad e impacto, elaborado por un panel de expertos de gran renombre convocados por la sección de Asma de la EAACI, que agrupó también a miembros de la sección de otorrinolaringología y de la sección de hipersensibilidad a medicamentos. El objetivo del trabajo realizado fue proveer recomendaciones basadas en las mejores pruebas científicas disponibles en relación con el diagnóstico y manejo de la EREA.

## METODOLOGÍA

El manuscrito es una revisión narrativa en la que se estructuran en diferentes secciones los aspectos fundamentales a tratar, fruto de una revisión de las publicaciones seleccionadas de las bases de datos MEDLINE y EMBASE, en función de una búsqueda específica, clasificando la calidad de las pruebas científicas según los criterios del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

En el trabajo se referencian 73 artículos, se incluyen 4 interesantes cuadros de puntos a recordar, 2 figuras muy explicativas con algoritmos de la patogénesis y de diagnóstico y dos tablas resumen de clases de AINES y protocolo de desensibilización, que sintetizan de forma esquemática los contenidos más relevantes de la revisión.

## RESULTADOS

En la revisión se resalta el desconocimiento por falta de estudios de la prevalencia real de la enfermedad y que los factores de riesgo más importantes son la presencia de asma y/o rinosinusitis crónica, la mayor gravedad de éstas y la presencia de atopia.

Con respecto a la presentación clínica se define como es la sintomatología de la reacción aguda a la ingestión de AINES en estos pacientes (síntomas nasales y respiratorios y, en un subgrupo, manifestaciones cutáneas y/o gastrointestinales) y su relación con la dosis. Se comentan aspectos de la historia natural como son la edad de inicio en la tercera o cuarta década, la aparición de los síntomas en el curso del asma y/o RSCcPN, siendo raro al revés (primero la reacción a los AINEs y después los respiratorios crónicos). Se revisa la presentación clínica del asma, que es habitualmente de moderado a grave, de difícil control, con reagudizaciones frecuentes y gran impacto sobre la calidad de vida. Con respecto a la presentación clínica de la RSCcPN se subraya la mayor intensidad de los síntomas típicos, así como los signos endoscópicos y radiológicos en estos pacientes, siendo la gran pérdida del olfato uno de los más específicos y frecuentes. Se destaca la mayor frecuencia de indicación de la cirugía y la mayor probabilidad de recurrencia tras ella en estos pacientes. La presentación clínica en niños es menos frecuente, el asma es la primera manifestación y son más frecuentes las manifestaciones extrapulmonares.

La sección de patogenia de la EREA en el artículo se divide en mecanismos patogénicos de la EREA, subrayando la aportación tan relevante al conocimiento de esta enfermedad realizada por Andrew Szczeklik y colaboradores al describir que la potencia de los AINEs para inhibir la síntesis de prostaglandinas se relacionaba con la aparición de los síntomas asmáticos en estos pacientes. Sin embargo, se destaca la falta de conocimientos actual en cuanto al mecanismo por el cual se produce el reclutamiento y activación de células inflamatorias tipo 2 que caracteriza a la inflamación crónica de la enfermedad. Otro apartado es la patogenia de la inflamación crónica, donde se describe la inflamación tipo 2 eosinofílica característica y sus mediadores más relevantes, así como los desequilibrios inmunológicos que se han relacionado con ellos. Finalmente, en esta sección se hace una descripción de la heterogeneidad de la enfermedad basada en los diferentes fenotipos encontrados tanto en niños como en adultos, diferenciables en función de la gravedad y control del asma, la intensidad de los síntomas de la RSCcPN, el grado de obstrucción de la vía aérea y el uso de servicios sanitarios, con diferente eosinofilia en sangre y niveles de  $LTE_4$ . En otro estudio referenciado el fenotipo se diferenciaba en función de la atopia, presencia de RSCcPN, espirometría ( $FEV_1\%$ ) exacerbaciones del asma y necesidad de medicación antiasmática. La variabilidad fenotípica indica la necesidad de definir los endotipos subyacentes para poder definir las dianas terapéuticas más eficaces en cada caso.

En la sección de diagnóstico se revisan los criterios en base a las pruebas científicas y se califican en grados siguiendo el esquema SIGN, subrayándose que el diagnóstico puede establecerse en pacientes con asma y/o RSCcPN cuyos síntomas se reagudizan tras la ingestión de aspirina u otro inhibidor de la COX-1, aunque no puede excluirse el diagnóstico por la ausencia de esta reacción de hipersensibilidad. Para esto son necesarias las pruebas de provocación (oral, inhalada o intranasal) y se dan las recomendaciones de como y cuando deben realizarse. A continuación se refleja y explica un algoritmo de diagnóstico de la EREA, basado en las pruebas científicas revisadas en el apartado anterior.

Por último, el artículo concluye con dos secciones, la de manejo de los pacientes con EREA y la de necesidades no cubiertas:

El manejo de la enfermedad se propone diferenciado en:

- Manejo de la hipersensibilidad a AINEs: basado en la evitación del medicamento desencadenante y los que pudieran tener reactividad cruzada (Grado 1A), estableciéndose otras recomendaciones en relación al uso seguro de otros AINEs selectivos para la COX-2, a las pruebas de tolerancia a AINEs y a las dietas bajas en salicilatos. Un aspecto interesante es la evitación de la ingesta de bebidas alcohólicas al haberse comprobado que las reagudizaciones sintomáticas son frecuentes por esta causa.

- Manejo del asma: se aconseja seguir las recomendaciones de tratamiento escalonado propuesto en la guía GINA, resaltando la eficacia en estos pacientes de los medicamentos modificadores de los leucotrienos (Grado 1A), aunque no se ha podido demostrar una eficacia superior en pacientes con EREA frente a los tolerantes a AINEs (Grado 3B). Se subraya la utilidad de los medicamentos biológicos anti-eosinofílicos dado el perfil de gravedad y difícil control de estos pacientes. Se exponen una serie de recomendaciones específicas con su nivel de respaldo científico.

- Manejo de la RSCcPN: se recomienda la misma estrategia que para los pacientes sin EREA, aunque teniendo en cuenta que es más probable la resistencia a tratamiento médico y/o quirúrgico. El tratamiento con antileucotrienos puede ser interesante dado el efecto en toda la vía respiratoria (Grado B Montelukast, C Zileuton). Se exponen una serie de recomendaciones específicas y se especifica su nivel de respaldo científico.

- Tratamiento con aspirina tras desensibilización: se subraya la utilidad demostrada en estudios con el máximo nivel de calidad de esta opción terapéutica, tras realizar un protocolo de desensibilización (Grado 1B) y se exponen recomendaciones con su grado de respaldo.

- Tratamientos dirigidos según endotipos: en este último subapartado de la sección manejo se resumen las pruebas científicas que respaldan el uso de medicamentos biológicos para el tratamiento del síndrome global, sobre todo los dirigidos contra la IL-5, IL-4/IL-13 o el Anti-Ig E Omalizumab.

En la sección de necesidades no cubiertas se enumeran una serie de objetivos de futuro que los expertos redactores del documento consideran que deben abordarse.

## COMENTARIO FINAL

En el paradigma del conocimiento médico actual, la avalancha de publicaciones científicas es de tal magnitud que es totalmente imposible mantenerse actualizado, ni siquiera en una parte de una especialidad médica, sin recurrir a publicaciones terciarias, en las que se hace una revisión con cierto contenido de opinión de las pruebas científicas disponibles para cualquier pregunta clínica. El artículo seleccionado para comentar es una de estas publicaciones científicas en las que la calidad es fundamental, pero también la concreción y el grado de síntesis, pues sino se vuelven inútiles por lo poco prácticas.

En este caso estamos ante una revisión narrativa suficientemente profunda, desde mi punto de vista, esquematizada y práctica, para ser considerada, como los editores de la revista *Allergy* han hecho: un documento de posicionamiento relevante nada más y nada menos que de la EAACI. No en vano sus autores son en gran parte miembros relevantes de esta organización.

Es interesante destacar, como hace el panel de expertos redactores del documento en el apartado final de necesidades no cubiertas, que las pruebas científicas que respaldan muchas de las afirmaciones y recomendaciones que se hacen están condicionadas por una incertidumbre considerable, al estar basadas en estudios con un grado medio o bajo de calidad científica.

Como limitación del trabajo de revisión, quizás se echa en falta, aunque sea como material suplementario, unas tablas o descripción de los argumentos para considerar las recomendaciones y afirmaciones con uno u otro grado de respaldo según la SIGN, que quedan huérfanos de explicación.

Por último, me gustaría resaltar la enorme importancia de las aportaciones del Prof. Andrew Szczeklik en 1975, que permitieron elucidar el mecanismo no mediado por IgE que explica la patogenia del síndrome, al que los autores homenajean en el artículo dedicándole la publicación.

En definitiva, es una referencia obligada para todos aquellos que atendemos a pacientes con este síndrome tan prevalente y grave.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Rajan, J. P., Wineinger, N. E., Stevenson, D. D. & White, A. A. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015;135:676-681.e1.
2. White, A. A. & Stevenson, D. D. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N. Engl. J. Med.* 2018;379:1060–1070.
3. Laidlaw, T. M. Pathogenesis of NSAID-induced reactions in aspirin-exacerbated respiratory disease. *World J. Otorhinolaryngol. - Head Neck Surg.* 2018;4:162.