

11220



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

I. S. S. T. E.

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

3

PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA EN PACIENTES  
CON IDIOSINCRASIA A LA ASPIRINA

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA EL:

DR. FIDEL MACHADO CARRILLO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN

ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA



MEXICO, D. F.

~~1999~~

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL REGIONAL

“LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS”

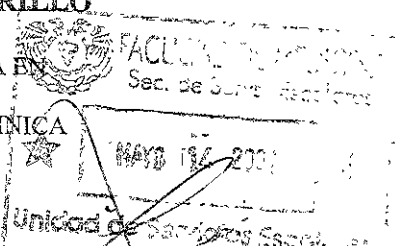
PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA EN PACIENTES CON  
IDIOSINCRASIA A LA ASPIRINA.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL

**DR. FIDEL MACHADO CARRILLO**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN

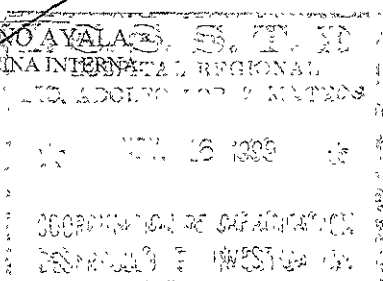
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA



DR. OSCAR TREJO SOLORZANO  
COORDINADOR DE CAPACITACION, DESARROLLO  
E INVESTIGACIÓN.

DR. MODESTO GREGORIO SOLANO.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
DE ALERGIA E INMUNOLOGIA  
CLINICA.

DR. HERMENEGILDO VICENTE AYALA  
COORDINADOR DEL SERVICIO MEDICINA INTERNA REGIONAL



**PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA EN PACIENTES CON  
IDIOSINCRASIA A LA ASPIRINA.**

AUTOR

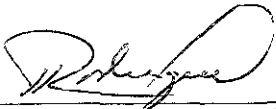
DR. FIDEL MACHADO CARRILLO.

DOMICILIO

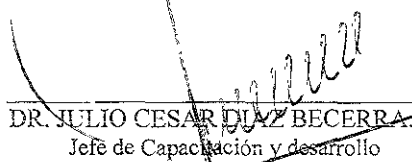
AV. UNIVERSIDAD 1321 COL. FLORIDA  
DELEGACIÓN ALVARO OBREGÓN  
MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

ASESOR

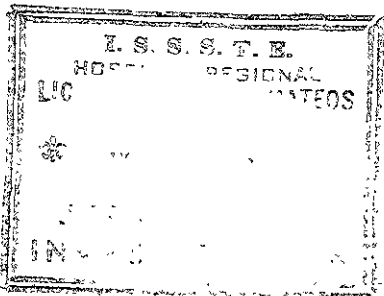
DR. MODESTO OREA SOLANO.



DRA. HILDA RODRIGUEZ ORTIZ  
Jefe de Investigación.



DR. JULIO CESAR DIAZ BECERRA.  
Jefe de Capacitación y desarrollo



DEDICADO A:

*A MI PADRE, QUE CON SU EJEMPLO ME HIZO HOMBRE DE BIEN*

*A MI MADRE, QUE ME DIO LA VIDA, TERNURA Y CARÍÑO*

*A MI ESPOSA IRENE LA LUZ EN MI CAMINO, POR SU*

*APOYO SIEMPRE.*

*A MIS HIJOS: VALERIA, LUIS Y KARINITA MIS TESOROS.*

*A TODOS MIS HERMANOS, POR SU APOYO SIEMPRE.*

	Página
I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	5
III. MATERIAL Y METODO	10
IV. RESULTADOS	11
V. DISCUSIÓN	13
VI. CONCLUSIONES	15
VII. TABLAS Y FIGURAS	16
VIII. BIBLIOGRAFÍA	23

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** El asma inducida por aspirina es un síndrome poco claro, con un cuadro clínico distintivo. La precipitación de los ataques de asma por aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos la marca distintiva del síndrome. Nuestro objetivo fue determinar la utilidad de las pruebas de reto y broncodilatadora, así como las complicaciones, en pacientes con asma bronquial inducida por aspirina.

**MATERIAL Y METODO.** Estudio prospectivo, abierto, transversal y comparativo de 30 pacientes divididos en 3 grupos de 10 cada uno; los dos primeros; pacientes con antecedente de asma inducida por aspirina (AIA) sometidos a pruebas de reto y con broncodilatador, y el tercero pacientes con asma bronquial extrínseca, sometidos a prueba de reto. Se captaron pacientes a los cuales se les realizó exámenes de laboratorio, Rayos X de senos paranasales y tele de tórax, pruebas cutáneas a alérgenos y espirometría. Se tomaron en cuenta criterios para apoyar el diagnóstico de AIA de caída de 15% ó más ó de elevación de 15% del VEF1 en los primeros dos grupos respectivamente. También se evaluó los exámenes de laboratorio y gabinete para correlacionar diagnóstico, complicaciones.

**RESULTADOS.** En el primer grupo se observó una caída estadísticamente significativa de los valores de VEF1 y FEF25-75 de más de 15% ( $p < 0.05$ ). En el segundo grupo se observó una elevación de los valores de VEF1 de más de 15% en 7 pacientes, también estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). En el tercer grupo; que fue el grupo control no se observaron cambios estadísticamente significativos en ningún paciente. Las complicaciones más frecuentes después del reto fueron sibilancias, disnea, tos y broncoespasmo severo. No ocurrió ninguna defunción.

CONCLUSIONES. 1.- La prueba de reto continua siendo la de más confianza para apoyar el diagnóstico de AIA. 2.- La prueba con broncodilatador, es una prueba útil en el diagnóstico de AIA. 3.- Los pacientes con asma bronquial extrínseca sin antecedente de idiosincrasia a la aspirina, no se perjudican ni se benefician con la ingesta de aspirina. 4.- La complicación más severa en los pacientes sometidos a reto con aspirina y antecedente de idiosincrasia a la aspirina, es el broncoespasmo severo que ameritó apoyo con ventilación mecánica.

PALABRAS CLAVE.

Asma bronquial

Aspirina

broncodilatador

VEF1

FEF25-75.



## SUMMARY.

**INTRODUCTION.** Aspirin induced Asthma (AIA) is an unclear syndrome, with typical clinical features. Aspirin and Nsaids induced Asthma is its distinctive characteristic. Our objective was to determine challenge and bronchodilator test usefulness, as well as its complications, in patients with Aspirin induced Asthma.

**MATERIAL AND METHODS.** Prospective, open, transversal and comparative study of 30 patients divided in 3 groups of ten people each, two of the groups with an Aspirin induced Asthma antecedent, undertook a challenge and bronchodilator test, and the third group was composed of patients with Extrinsic Bronchial Asthma which were exposed to a challenge test. All patients had a physical exam and laboratory test, besides paranasal and chest x-ray, allergic skin test and spirometry. Criteria used to make diagnosis of AIA were defined as a 15% decrease or 15% increase of FEV1 in the first and second groups. Laboratory and other paraclinic studies were made in order to assess diagnosis and/or complications

**RESULTS.** In the first group it was observed a 15% statistically significant decrease of FEV1 and FEF25-75 values ( $p < 0.05$ ). On second group an statistically significant increase in FEV1 values of more than 15% was observed in 7 patients ( $p < 0.05$ ). In the control group no statistically significant changes were observed in the patients. The more frequent complications after challenge test were wheeze, dyspnea, cough and severe bronchospasm. Zero defunctions were reported.

CONCLUSION. 1.- Challenging test is the most useful to sustain AIA diagnosis. 22.- Bronchodilator test is useful in AIA diagnosis. 3.- Patients with Extrinsic Bronchial Asthma without an aspirin intolerance history, have non harmful or benefic effects with aspirin ingestion. 4.- Severe bronchospasm resolved by mechanical ventilatory support was the most severe complication in patients who underwent Aspirin challenge test who had an idiosyncrasy history.

KEY WORDS.

*Bronchial Asthma*

Aspirin

Bronchodilator

FEV1

FEF25-75

## INTRODUCCION.

Inmediatamente después de su introducción al tratamiento, la aspirina se implicó como causa de un violento espasmo bronquial. La asociación de la sensibilidad a la aspirina, asma y poliposis nasal fue descrita por Widal y cols en 1922. Esta entidad clínica, subsecuentemente llamada, la tríada de la aspirina, atrajo la atención de los médicos por Beer y Sammter(1). Quienes a finales de la década de los 60s presentaron una descripción del curso clínico del síndrome.

El asma inducida por aspirina (AIA) es un síndrome clínico poco claro, con un cuadro clínico distintivo (2). La precipitación de los ataques de asma por aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) es la marca distintiva del síndrome. Afecta al 10% de los adultos con asma aproximadamente, es más frecuente en mujeres que en hombres, pero es raro en niños asmáticos. La mayoría de los pacientes tiene una historia familiar negativa. En la mayoría de los pacientes los primeros síntomas ocurren durante la tercera década de la vida e inicia como rinitis intensa. Después de un periodo de meses, la congestión nasal crónica, se desarrolla con rinorrea y el examen físico con frecuencia revela polipos nasales y anosmia (3).

La idiosincrasia se presenta como un cuadro único: una hora después de la ingestión de la aspirina aparece un ataque agudo de asma, con frecuencia acompañado de rinorrea, irritación conjuntival y un eritema de cabeza y cuello.

Los principales agresores incluyen, indometacina, ácido mefenámico, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco y piroxicam aun que no todos producen síntomas con la misma frecuencia. Esto depende de la potencia de las drogas contra la ciclooxigenasa, así como su dosis y sensibilidad individual (4).

Los eosinofilos sanguíneos están elevados; también los de las vías aéreas, las pruebas cutáneas a la aspirina son negativas, los rasgos atópicos no son raros y de hecho, son más comunes que en la población general (5).

El diagnóstico puede ser establecido con pruebas de reto a la aspirina soamente. Hay tres tipos de pruebas de reto dependiendo de la vía de administración de la aspirina; oral, inhalada y nasal. Los retos orales son los más comúnmente utilizados, en las pruebas inhaladas, se administra ácido L-lisil-salicílico en aerosol (6). Los retos inhalados son más rápidos que los orales pero los síntomas se restringen al tracto broncopulmonar (7). La mejor forma de realizar una prueba de reto es administrando la droga por vía inhalada para este propósito se utiliza una solución preparada de lisina acetilsalicílico (L-ASA) al 18% peso volumen en agua la cual es diluida 1:3 con solución salina inmediatamente antes de la prueba de provocación. Esta solución es nebulizada en un vaso nebulizador manejado con un pequeño compresor. El tiempo inicial de exposición es 30 segundos de (L-ASA inhalada alrededor de 1-3mg) si no hay reacción en una hora (disminución del volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF1) al menos 15%) la próxima exposición es por 2 minutos y si después de una hora no hay respuesta, la exposición final es por 5 minutos con una solución de L-ASA no diluida.

La pobre respuesta en las próximas 2 horas significa que no hay asma por aspirina. Este método es absolutamente seguro, las principales ventajas sobre el reto oral; es respuesta más rápida (15-30 min) confinado solo al árbol respiratorio, son fácilmente controlables, la respuesta de los pacientes con la prueba inhalada es mejor porque con 1-3 mg de aspirina se ve si la prueba es positiva (8). La prostaglandina E inhalada, cromoglicato disódico, y B2 estimulantes previenen parcialmente el asma inducida por aspirina (9).

En AIA se han sospechado reacciones de hipersensibilidad tipo I y se ha sugerido un mecanismo antígeno-anticuerpo subyacente. Sin embargo, las pruebas cutáneas con aspirina son negativas e intentos numerosos por demostrar anticuerpos específicos contra aspirina ó sus derivados han fracasado (10). No hay diferencia en la biodisponibilidad de la aspirina ni en la formación de ácido salicílico que parecía contribuir a las reacciones dadas por la aspirina (11). La teoría de la ciclooxigenasa (COX) (12) propone que la precipitación de los ataques de asma por la aspirina no está basada en una reacción antígeno-anticuerpo sino que sigue a la acción farmacológica de la droga, dada por la inhibición de la COX en el tracto respiratorio (13). Hay observaciones de que la idiosincrasia a la droga puede ser predicha en base a su inhibición in vitro de la COX(14). Se sabe que existen al menos 2 isoformas de COX: COX 1 y COX 2 codificadas en distintos genes. COX 1 es la forma constitutiva y esta en la mayoría de los tejidos y tiene claras funciones fisiológicas; mientras que la COX2 es la isoforma inducible, es inducida por estímulos proinflamatorios en varias células; incluyendo células epiteliales del tracto respiratorio humano, fibroblastos, macrófagos alveolares y monocitos sanguíneos (15).

La aspirina, indometacina y piroxicam que a bajas dosis, precipitan ataques asmáticos en pacientes sensibles son inhibidores mucho más potentes de la COX1 que de la COX2. El salicilato está prácticamente desprovisto de efectos sobre la COX 1 en células intactas pero tiene la mitad de la potencia de la aspirina para inhibir la COX2 en ciertas líneas celulares se han sintetizado inhibidores de la COX2 selectivos que son hasta 1000 veces más potentes contra COX2 que contra COX1 (16).

En el AIA, la inhibición de la COX se asocia con liberación de cisteinil leucotrienos (cis-LT), que han surgido como mediadores importantes del asma, y pueden ser particularmente prominentes en reacciones respiratorias inducidas por aspirina (17) También los eosinófilos y las células cebadas dos células que juegan un papel esencial en el AIA pueden producir grandes cantidades de cis-LT. En algunos pacientes con AIA excretan por orina grandes cantidades de LTE4 10 veces más que en asmáticos no sensibles a la aspirina aunque no en todos los casos (18). No hay duda de que los retos con aspirina dan temporalmente incrementos de LTE4 urinario,(19<sup>a</sup>) en el reto nasal aumentan los cis-LT, y con el reto inhalado se inhibe tromboxano B2 y prostaglandina E2 (20), (21).

La desensibilización conduce a los pacientes con AIA a reducir su hiperrespuesta de la vía aérea a LTE4 debido a la regulación negativa del receptor cis. La depresión de la producción de LT es otra posible explicación (22),(23) La desensibilización a la aspirina resulta en una disminución de la producción de LTB4 por los monocitos. Las investigaciones se han centrado en las reacciones respiratorias bronquiales precipitadas por la aspirina., dado que es una marca distintiva en los pacientes con AIA y son un modelo único de estudio.(24),(25).

Se debe recordar sin embargo, que la AIA es una enfermedad crónica que continua su curso aunque se eviten los AINEs(26).El desarrollo de medicamentos antagonistas de los receptores de leucotrienos (27),se ha visto que dan efectos protectores en asma crónica (28),bloquean la respuesta temprana y tardía del reto con antígeno(29), Los agentes antileucotrienos provocan broncodilatación (30), y han mostrado que mejoran los síntomas de AIA y las pruebas de función respiratoria en especial VEF1 (31),(32).

## MATERIAL Y METODO

Se efectuó un estudio prospectivo en el servicio de Alergia e Inmunología clínica del Hospital regional "Lic. Adolfo López Mateos" en el periodo comprendido entre septiembre de 1998 y septiembre de 1999.

Se revisaron pacientes de la consulta externa con antecedentes de asma inducida por aspirina y de asma bronquial extrínseca. Se formaron 3 grupos de 10 pacientes cada uno el primero con antecedente de asma inducida por aspirina se sometió a reto oral con ácido acetilsalicílico, 100,200 y 350 mg, con toma de espirometría a los 20 min. Se consideró prueba negativa después de los 350mg sin cambio en la espirometría el 2º grupo con antecedente de idiosincrasia a la aspirina se sometió a prueba broncodilatadora, con salbutamol 2 disparos y toma de espirometría a los 20 min., 3 pacientes abandonaron el estudio. el 3º grupo con antecedente de asma extrínseca, sin idiosincrasia a aspirina se sometió a reto con ácido acétil salicílico 500 mg y espirometría 20 min después. Se les realizó a todos los grupos espirometría, pruebas cutáneas, a pólenes, hongos e inhalables. BHC, IgE, exudado nasal y faríngeo. Radiografías de senos paranasales y tele de tórax.

Se incluyeron pacientes con antecedente de asma inducida por aspirina y asma extrínseca, que aceptarán participar en el estudio, bajo consentimiento informado escrito con edades entre 18-74 años, y fueran derechohabientes del ISSSTE.

Se excluyeron pacientes con neumopatía obstructiva crónica, neumopatía restrictiva, con antecedentes de tabaquismo, enfermedad cardíaca, deformidad torácica, edades menores a 18 años.

Se analizó sexo, edad, exámenes de laboratorio ( eosinófilos, IgE, infecciones), Rayos X, (poliposis, sinusitis), y pruebas cutáneas (para ver componente mixto).



## RESULTADOS.

Se revisaron pacientes con antecedentes de idiosincrasia a la aspirina, con diagnóstico de asma bronquial; se dividieron en dos grupos de 10 pacientes cada uno A y B y se tomo un grupo control (C) con diagnóstico de asma bronquial extrínseca. El primer grupo se le dio prueba de reto con aspirina, al segundo prueba broncodilatadora con salbutamol y al tercero prueba de reto con aspirina 500 mg. Las edades fluctuaron entre 18 y 74 años. En el primer grupo fueron 8 mujeres y 2 hombres, en el segundo 9 mujeres y 1 hombre y en el tercero 8 mujeres y 2 hombres, con claro predominio de mujeres 8-9:1. A todos se les realizaron pruebas de laboratorio y gabinete para apoyar los diagnósticos.

Los síntomas más frecuentes fueron sibilancias, disnea, tos y datos de insuficiencia respiratoria (tabla 1). Los valores de las pruebas funcionales respiratorias (PFR) tuvieron un patrón obstructivo, con caídas entre 20 y 40% en el grupo A, el resto de los pacientes tuvieron un patrón mixto (gráfica 1 a 4). Los valores de las PFR en el grupo B tuvieron elevaciones respecto a la basal dado que se les realizó prueba broncodilatadora con mejoría en 7 pacientes, en los que se observó una elevación entre 16 y 23% en las PFR y 3 pacientes con patrón mixto; 2 con respuesta de su FEF 25-75 hasta de 25% y otro sin mejoría (Gráficas 5-8). En el grupo C, control no se observaron diferencias significativas después de la prueba de reto con aspirina como era de esperarse, aunque en general en 7 pacientes se observaron caídas de entre 5 y 12% del FEF25-75 sin repercusión clínica. Los pacientes restantes no tuvieron cambios (Gráficas 9-12).

El número de pacientes fue de 10 en cada grupo, la superioridad diagnóstica para el grupo A fue obvia y aunque la elevación en las PFR para el grupo B fue en menos pacientes 7 contra 8 no hubo diferencia estadísticamente significativa, encontrándose un índice de correlación inversamente proporcional de 95%. ( $p < 0.05$ ). En cuanto a la correlación entre los grupos A y C los resultados muestran una clara diferencia de más de 95% en el grupo A hubo una caída importante en todos los valores de PFR y prácticamente ningún cambio en los pacientes del grupo C.

## DISCUSION.

El asma bronquial es un padecimiento común afecta al 20% de la población mundial aproximadamente, esta enfermedad tiene múltiple etiología; el asma bronquial inducida por aspirina se encuentra en un 10% de los pacientes adultos con diagnóstico de asma bronquial, el 50% de ellos tienen pruebas cutáneas positivas a alérgenos y por lo tanto asma mixta. Además el 66% cursa con polipos nasales ó sinusitis crónica. Determinar el diagnóstico preciso es importante dado que el tratamiento deberá ser más agresivo para controlar la enfermedad, Así como el beneficio de nuevas terapéuticas. La mayoría de los pacientes no tienen antecedentes familiares de idiosincrasia a la aspirina, pero los pacientes con antecedente personal de idiosincrasia a la aspirina, el diagnóstico se corrobora en estos pacientes en un 66%.

La espirometría es una herramienta diagnóstica útil en la detección de la enfermedad y el reto con aspirina es el estándar de oro para el diagnóstico de certeza. Aunque los pacientes corren un riesgo importante cuando esta prueba se realiza. En este estudio se valoró la utilidad de la prueba de broncodilatadora en pacientes con asma bronquial inducida por aspirina y en general se observó que los pacientes tienen una elevación principalmente del FEF25-75 y VEF1, aunque en el asma bronquial extrínseca, se observa el mismo patrón, el objetivo del estudio es presentar una prueba que ayude al diagnóstico de estos pacientes dado que es difícil desplazar a la prueba de reto con aspirina para tal efecto. En los pacientes con prueba de reto con aspirina se corroboraron caídas de las PFR de más de 15% en el 60% de los pacientes correlacionándose con la literatura. En tanto que en los pacientes sometidos a reto con aspirina sin el antecedente de AIA no tuvieron caída estadísticamente significativa.

Se observaron complicaciones durante la realización de la prueba de reto en pacientes con AIA, la más severa en una paciente que ameritó ventilación mecánica, dato que se reporta en la literatura como raro y que puede ser fatal en este estudio representó el 10% dado el tamaño de la muestra.

Es claro que la prueba de reto con aspirina en pacientes con antecedente de idiosincrasia al medicamento representa el mejor método para llevar al diagnóstico pero también es cierto que en este estudio en pacientes con AIA sometidos a prueba broncodilatadora con salbutamol; tuvo una correlación inversamente proporcional con la prueba de reto, por lo que suponemos puede utilizarse como prueba diagnóstica con la ventaja sobre la prueba de reto, de que no tiene el riesgo de complicaciones.

## CONCLUSIONES

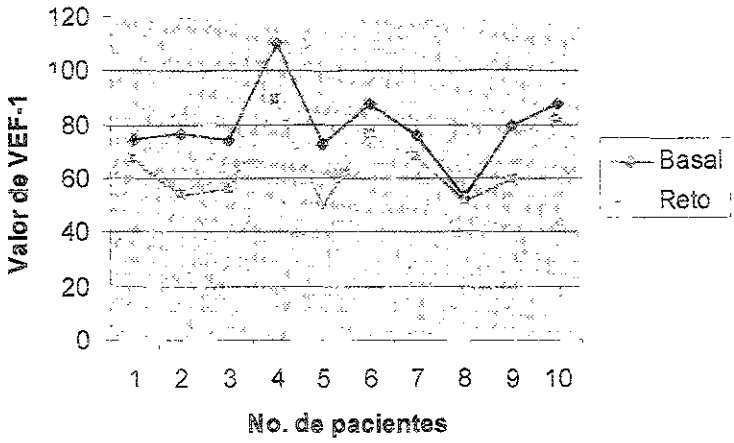
- 1.- La prueba de reto continua siendo la de más confianza para llegar al diagnóstico de asma inducida por aspirina .
- 2.- La prueba con broncodilatador es una prueba útil para apoyar el diagnóstico de asma inducida por aspirina.sin poner en riesgo su vida
- 3.- Los pacientes con asma bronquial extrínseca, sin antecedente de idiosincrasia a la aspirina no se perjudican ni se benefician con la ingesta de la aspirina
- 4.- La complicación más severa en los pacientes sometidos a reto con antecedente de idiosincrasia a la aspirina, es el broncoespasmo severo que amerita ventilación mecánica.

TABLA 1

Síntomas en pacientes sometidos a reto con aspirina, con Diagnóstico de asma inducida por aspirina y asma extrínseca, observados en el servicio de alergia e inmunología clínica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos". De sept. de 1998 a sept.1999.

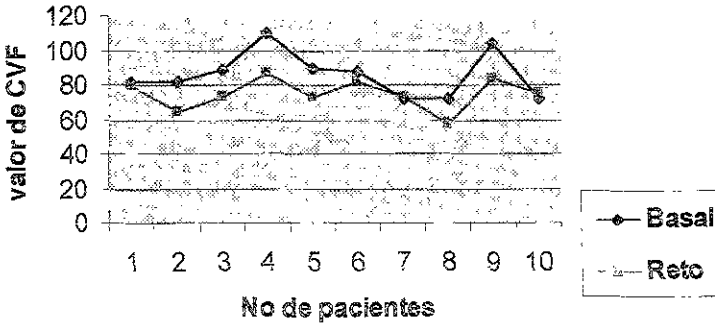
SINTOMAS	ASMA POR ASPIRINA	ASMA EXTRINSECA
Sibilancias	5	0
Disnea	5	0
Tos	8	1
Insuficiencia respiratoria	1	0

### RETO CON ASPIRINA



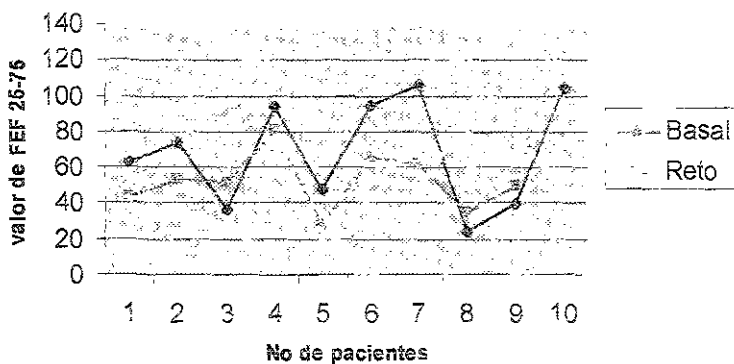
VALOR DE VEF1 EN PACIENTES SOMETIDOS A RETO CON ASPIRINA CON ANTECEDENTE DE IDIOSINCRASIA A ASA, EN EL SERVICIO DE ALERGIÁ, HRAIM, SEPT. 1998-SEPT 1999

### RETO CON ASPIRINA



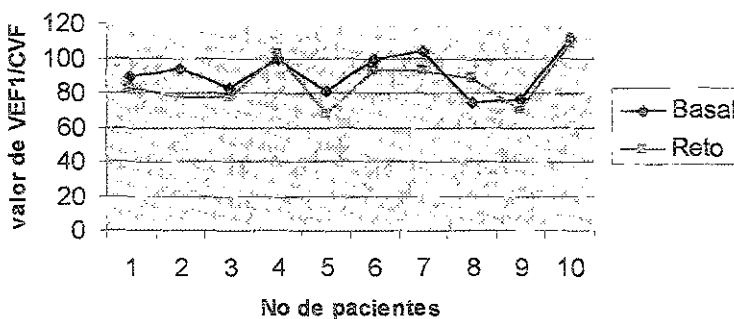
VALOR DE CVF EN 10 PACIENTES SOMETIDOS A RETO CON ASPIRINA, CON ANTECEDENTE DE IDIOSINCRASIA A ASA, EN EL SERVICIO DE ALERGIÁ, HRAIM, SEPT. 1998-SEPT 1999

### RETO CON ASPIRINA



VALOR DE FEF<sub>25-75</sub> EN 10 PACIENTES SOMETIDOS A RETO CON ASPIRINA CON IDIOSINCRASIA A ASA, SERVICIO DE ALERGIA, HRAIM, SEPT98-SEPT.99.

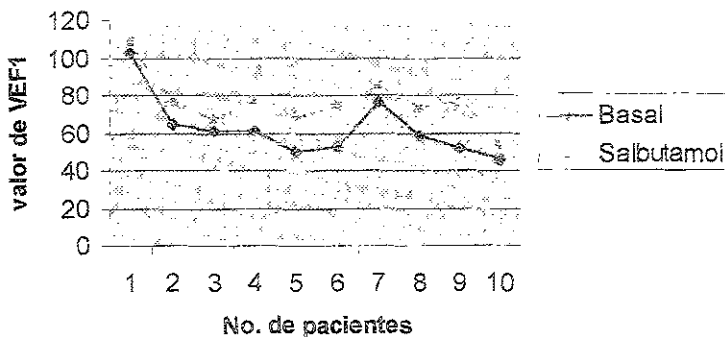
### RETO CON ASPIRINA



VALOR DE VEF<sub>1</sub>/CVF EN 10 PACIENTES SOMETIDOS A RETO CON ASPIRINA CON ANTECEDENTE DE IDIOSINCRASIA A ASA, HRAIM. SEPT 98-SEPT 99.

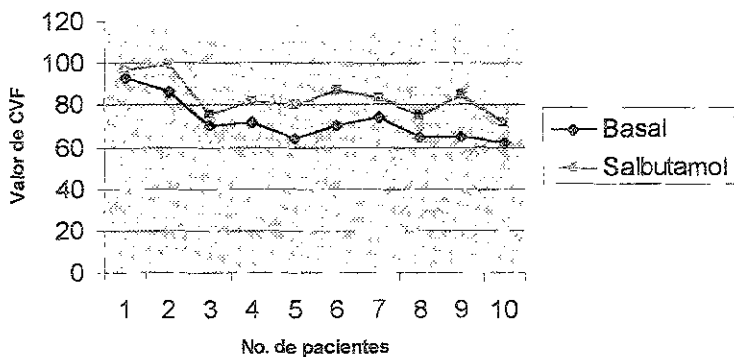


### PRUEBA CON BRONCODILATADOR

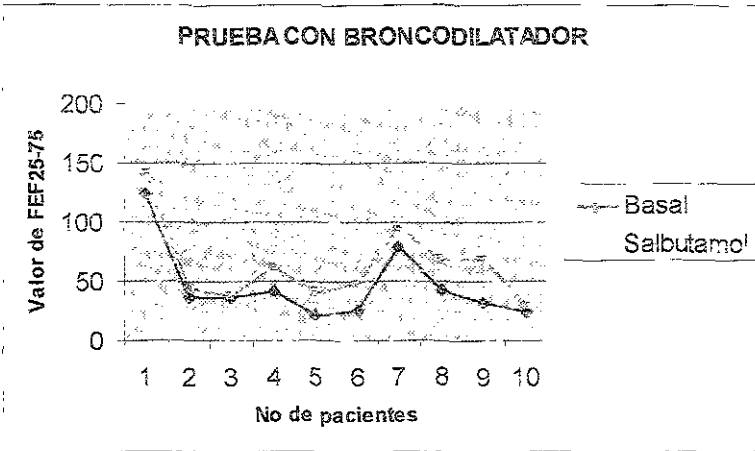


VALOR DE VEF1 EN 10 PACIENTES SOMETIDOS A PRUEBA CON SALBUTAMOL CON ANTECEDENTE DE IDIOSINCRASIA A ASA, HRALM. SEPT.98-SEPT.99.

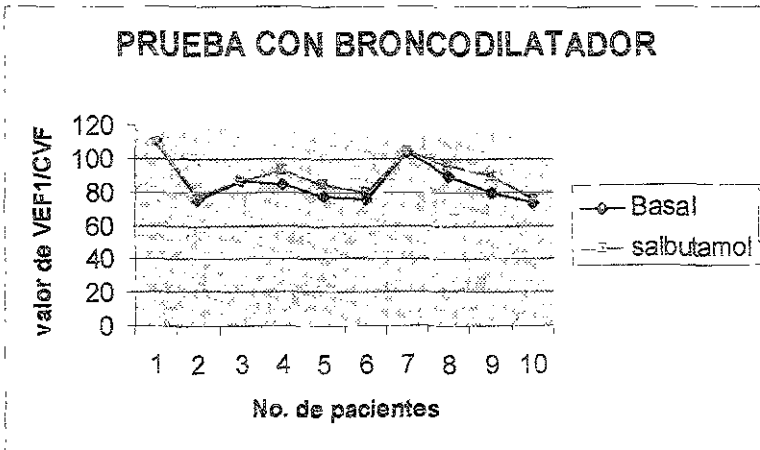
### PRUEBA CON BRONCODILATADOR



VALOR DE CVF EN 10 PACIENTES SOMETIDOS A PRUEBA CON SALBUTAMOL CON ANTECEDENTE DE IDIOSINCRASIA A ASA, HRALM. SEPT.98-SEPT.99.

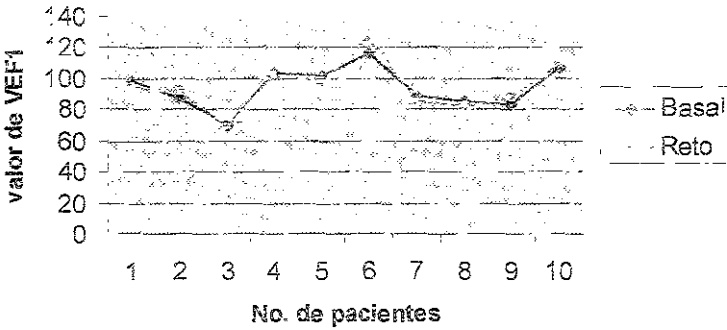


VALOR DE FEF25-75 EN 10 PACIENTES SOMETIDOS A PRUEBA CON SALBUTAMOL CON ANTECEDENTE DE IDIOSINCRASIA A ASA, HRALM, SEPT 98-SEPT.99-



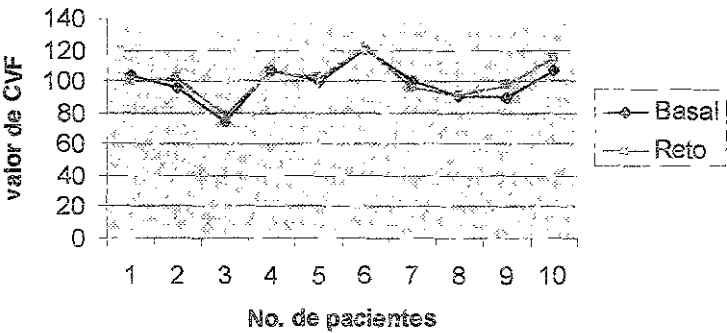
VALOR DE VEF1/CVF DE 10 PACIENTES SOMETIDOS A PRUEBA CON SALBUTAMOL CON ANTECEDENTE DE IDIOSINCRASIA A ASA, HRALM, SEPT.1998-SEPT 1999

### RETO CON ASPIRINA (CONTROL)



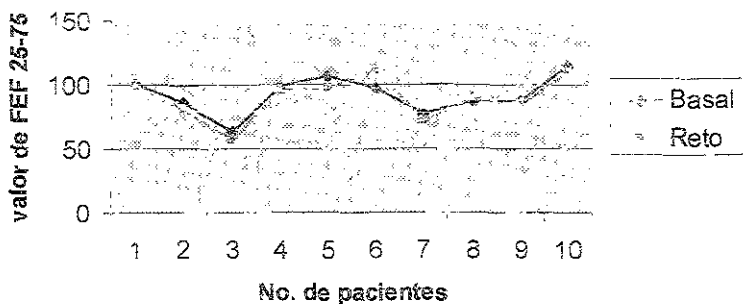
VALOR DE VEF1 EN 10 PACIENTES SOMETIDOS A RETO CON ASPIRINA SIN ANTECEDENTE DE IDIOSINCRASIA A ASA, HRAIM, SEPT.98-SEPT-99-

### RETO CON ASPIRINA (CONTROL)



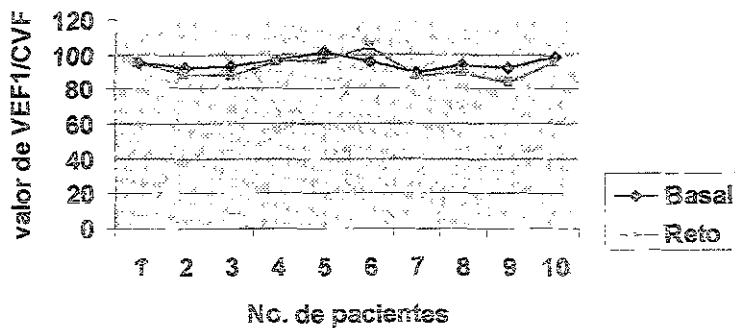
VALOR DE CVF EN 10 PACIENTES SOMETIDOS A RETO CON ASPIRINA SIN ANTECEDENTE DE IDIOSINCRASIA A ASA, HRAIM, SEPT 98-SEPT 99

### RETO CON ASPIRINA (CONTROL)



VALOR DE FEF25-75 EN 10 PACIENTES SOMETIDOS A RETO CON ASPIRINA SIN ANTECEDENTE DE IDIOSINCRASIA A ASA. HRALM, SEPT 98-SEPT 99

### RETO CON ASPIRINA (CONTROL)



VALOR DE VEF1/CVF EN 10 PACIENTES SOMETIDOS A RETO CON ASPIRINA SIN ANTECEDENTE DE IDIOSINCRASIA A ASA. HRALM, SEPT 98-SEPT-99.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Samter y Brees RF., intolerance to aspirin, clinical studies and consideration of its pathogenesis, *Ann Intern Med.* 1988, 68, 975-83.
- 2.- Stevenson ED., Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and non-steroidal antiinflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 1984; 74: 617- 22.
- 3.- Picado C., Castillo JA., Monserrat JM., Augusti-Vidal A.. Aspirin intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. *Eur Respiratory J.* 1989, 2: 217-9
- 4.- Settipane RA, Schrank PJ et al., Prevalence of cross sensitivite with acetaminophen in a aspirin-sensitive asmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96:480-5.
- 5.- Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A., Atopy trait in hipersensitivity to non-steroidal antiinflammatory drugs. *Allergy.*, 1996; 51,16-23.
- 6.- Bianco S. Robuschi M., Petrigi G. Aspirin-induced tolerance in AIA detected by new challenge Technique. *J. Med Sci.*, 1977.5: 129-30.
- 7.- Patriarca G., Ballioni P., Nucero E. Intranasal treatment with Lisien-acetylsalicylate in patients with nasal poliposis. *Ann Allergy* 1991; 67: 588-92.
- 8.- Bianco S., Robushi M, Petrigni G. Aspirin sensitivity in asthmatics. *British Medical Jour.* 1981;282:146-7.
- 9.- Edward Lowin MP et al. cromolyn sodium in the treatment of asthma associated with aspirin hipersensitivity in nasal polips. *Chest.* 1997;72,2:148-53.
- 10.-Dahlen B., Boreus LO. Et al., Plasma acetylsalicylic acid and salicylic acid levels during aspirin provocation in aspirin-induced subjects. *Allergy.*1994,3.588-93.
- 11.-William R. Lumry MD et al. Aspirin-sensitivity rhinosinusitis: the clinical syndrome of aspirin administration. *J. Allergy Clin Immunol.* 1983,71:580-1.

- 12.-Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin induced asthma. *Eur respir J.* 1990;49:43-9.
- 13 -Vane JR. inhibition of prostaglandin syntesis a mechanism of action for aspirin like drugs. *Nature* 1971;231:23-4.
- 14.-Lee TH. Mechanism of aspirin sensitivity. *Am. Rev Respir Dis.* 1992. 145;34: 34-36
- 15.-Mitchel JA, Belvisi MG. Et al. induction of COX 2 by cytokines in human pulmonary epithelial cells: Regulation by dexamethasone *Br. J Pharmacol.* 1994 119;1008-14.
- 16.-Newton R, Kutert LM, Stater DM et al. cytokine induction of cytosolic phospholipase A2 an cyclooxygenase 2 m-RNA is supressed by glucocorticoids in human epithelial Cells. *Life Sci.* 1997;60:67-78.
- 17.- Busse W The role of leucotrienes in asthma and allergic rinithis. *Clin experimental Allergy.* 1996: 26:868-79.
- 18.-Smith SM , HawksworthRJ et al. Urinary Leucotriene E4 in bronquial asthma. *Eur Respir Jour.* 1992;5:693-9.
- 19.- O\*Sullivan S, Dahlen B, Dahlen SE, Kumlin M. Increased urinary excretion of the prostaglandin D2 metabolite 9-alpha, 11-Beta prostaglandin F2 after aspirin challenge supports mast cell. *J. Allergy clin immnol.* 1996;98:2;421-32.
- 20.-Kowalsky MC, Sliwinska-Kowalska M, Igarashi S, et al. Nasal secretion in reponse to acetylsalicylic acid. *J. Allergy Clin immunol.* 1993;91:580-98.
- 21.-Sladec K, Dworski R et al. Eicosanoids in bronchioalveolar lavage fluid of aspirin intolerant patients with asthma aspirin challenge. *Am J Respir Crit Care med.* 1994, 149:940-6.
- 22.-Arm JP, O'Hickey SP, Spur B, Lee TH. Airway responsiveness to histamine and leucotriene E4 in subjects with AIA. *Am Rev Respir Dis.*1989;140; 148-53.

- 23.-Oosaki R. Mizushima Y. Shida T. Akiyama K. Kobayashi M. urinary Leucotriene E<sub>4</sub> and 11-dehydrothromboxane B<sub>2</sub> in patients with aspirin-sensitive asthma. *Allergy*. 1997;52:470-73.
- 24.- Andrew Szczeklik and Donald D. Stevenson. Aspirin-induced asthma advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:5-13.
- 25.-Shuaib Nasser SM. Rudeolf Pfister et al. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Med* 1996;153:90-6.
- 26.- Leonard C. Altman. Zev Munk. James Seltzer et al. A placebo-controlled, dose-ranging study of Montelukast, a cysteinyl leucotriene-receptor antagonist. *J. Allergy Clin Immunol*. 1998;102,50-6.
- 27.-Holgate ST. Bradding P. Sampson AP. Leucotriene antagonists and synthesis inhibitor new directions in asthma therapy. *J.Allergy Clin Immunol*.1996;98:1-13.
- 28.-Jonathan A. Leff. William W. Busse. David Pearlman et al Montelukast, a leucotriene receptor antagonist for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N. Engl J Med*. 1998;339:147-52.
- 29.-Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6 to 14 year-old children with asthma. *J. Pediatr* 1998; 133:42-8.
- 30.-Dahlen B. Margolskee DJ. Zetterstrom O. Effect of the leucotriene receptor antagonist MK-0679 on baseline pulmonary function in aspirin sensitive asthmatic subjects. *Thorax* 1993;48:1205-110.
- 31.-Dahlen SE. Nizankowska E. Dahlen B. et al. The Swedish-Polish treatment study with the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton in aspirin intolerant subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:4376-7.

32.-Kina P. Malmstrom K. DahlenSE. Montelukast, a cys-leucotriene receptor antagonist improves Asthma control in aspirin intolerant asthmatic subjects. *Am J Respir Crit care Med.* 1997. 53.132-4.