

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de estudios de Postgrado e
Investigación.

INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
Ismael Cosío Villegas

“HISTORIA NATURAL Y PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA
ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA
POR ASPIRINA EN EL INER”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN INMUNOLOGÍA
CLÍNICA Y ALERGIA

P R E S E N T A:

DR. EDUARDO GUANÍ GUERRA

ASESOR DE TESIS:

DR. LUIS MANUEL TERÁN JUÁREZ

CO-ASESOR:

DRA. MARÍA DE LA LUZ H. GARCÍA CRUZ

AGOSTO 2008



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.

Asesor de Tesis

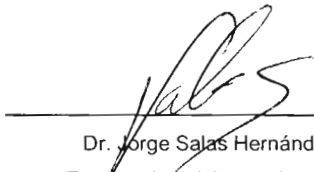
Dr. Luis Manuel Terán Juárez

Jefe Del Departamento de Inmunogenética y Alergia del
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

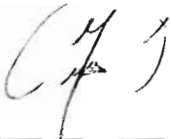
Co-Asesor de Tesis

Dra. María de la Luz H. García Cruz

Médico Adscrito al Departamento de Investigación en
Inmunogenética y Alergia



Dr. Jorge Salas Hernández
Encargado del Despacho de la
Dirección de Enseñanza



Dr. Eduardo Guaní Guerra
Autor de la Tesis, Aspirante al Título de Especialista en
Alergia e Inmunología Clínica.

AGRADECIMIENTOS

A TI, A LA VIDA

A mis padres, por haberme dado la vida;

A mis hermanos, por compartir mi sangre y ser mis aliados en la vida;

A mis amigos, por enseñarme a disfrutar y compartir la alegría de la vida;

A mi esposa, por comprenderme y ser mi compañera en la vida;

A mí, por permitirme soñar en la vida;

A ti, mi guía, mi maestro, mi Dios; por crear a mis padres, hermanos, amigos,
a mi esposa, a los sueños, a la vida.....

Agradezco de manera especial a las personas que colaboraron en la realización del presente estudio:

- ❖ Dr. Saúl Oswaldo Lugo Reyes.
- ❖ Dra. María de la Luz H. García Cruz.
- ❖ Dra. Dulce María Zavala Molina
- ❖ Dr. José Manuel Reyna Guerra

Muchas gracias por su apoyo, comprensión, paciencia, alegría y dedicación.

De igual manera agradezco a los profesores, compañeros, personal del hospital y sobre todo a los pacientes que me han enseñado día a día, el arte de la medicina.

GRACIAS.

Con dedicatoria para mis familiares, profesores, compañeros, amigos;
pero en especial, para Dani.

INDICE

I. Título	6
II. Resumen	7
III. Abstract	8
IV. Marco teórico	9
V. Planteamiento del problema	16
VI. Justificación	17
VII. Objetivos	18
VIII. Material y métodos	19
IX. Resultados	25
X. Discusión	34
XI. Conclusiones	39
XII. Referencias	40
XIII. Anexos	42

I. TITULO

HISTORIA NATURAL Y PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD
RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA EN EL INER

II. RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) es un síndrome clínico caracterizado por la presencia de rinitis crónica, poliposis nasal, asma, e intolerancia a la aspirina. La mayoría de la información que actualmente existe al respecto, proviene de estudios realizados en Estados Unidos y Europa. El objetivo principal del presente estudio fue determinar la historia natural y presentación clínica de la EREA en pacientes referidos a nuestra institución.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, que involucró a 85 pacientes, donde se realizó revisión retrospectiva de expedientes, y una evaluación clínica prospectiva, utilizando un cuestionario que incluyó información acerca de las características clínicas y progresión natural de su enfermedad, así como el antecedentes sobre reacciones previas a aspirina (ASA) y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES). El estudio fue aprobado por el comité de ética del instituto y se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos de estudio. Los criterios de inclusión fueron: antecedentes de más de dos exacerbaciones de asma inducidas por la ingesta de AINES; o, antecedentes de al menos una crisis de asma inducida por la ingesta de AINES, con una prueba positiva de provocación nasal con lisil aspirina; o, al menos una hospitalización en la unidad de cuidados intensivos tras la ingesta de AINES.

Resultados: 82.4% de los pacientes (n=70) fueron mujeres, y el 17.6% (n=15) hombres. La edad media de inicio de la rinitis fue de 27.47 ± 12.10 años; para asma, fue de 28.31 ± 12.87 años; para poliposis nasal fue de 34.54 ± 11.85 años; y la intolerancia a la aspirina apareció a la edad de 32.54 ± 11.63 años. El broncoespasmo fue la reacción inicial más frecuente (82.3%) tras la ingesta de AINES. Se reportaron pruebas cutáneas positivas en el 56.4% de los pacientes con intolerancia a la aspirina. Los alérgenos que más frecuentemente causaron sensibilización fueron *Dermatofagoides pteronyssinus* (72.7%) y pólenes (54.6%). En el 7% de los pacientes se documentó el antecedentes de algún familiar con intolerancia a la aspirina. Solo e 3.5% de los pacientes se encontraban en tratamiento crónico con esteroides sistémicos, además del tratamiento con esteroides inhalados, a una dosis media de 20 mg/día de prednisona.

Conclusiones: el asma inducida por aspirina se presenta de manera similar en pacientes Mexicanos, al compararlos con los pacientes de estudios previos realizados en Estados Unidos y Europa. La EREA se desarrolla siguiendo un patrón caracterizado por una secuencia de síntomas previamente descrita; primero aparece la rinitis crónica, posteriormente el asma, después la intolerancia a la aspirina, y por último la poliposis nasal. La uniformidad en la historia natural de la EREA, en distintas poblaciones, sugiere una posible etiología común.

Palabras clave: intolerancia a la aspirina, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, Síndrome de Samter, antiinflamatorios no esteroideos.

III. ABSTRACT

Background: Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) is a clinical syndrome characterized by chronic rhinitis, nasal polyps, asthma, and aspirin intolerance. Most of the information about the disease comes from studies in the United States and Europe. The main objective of the study was to determine the natural history and clinical presentation of patients with AERD referred to our institution, in Mexico City.

Methods: An observational study involving 85 patients was conducted, with retrospective chart review and prospective clinical evaluation, using a standard questionnaire that included information about clinical features and natural progression of their disease, as well as previous history of reactions to aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The study was approved by the institutional review board and informed consent obtained from all research subjects. Inclusion criteria were: past history of more than two asthma exacerbations induced by NSAIDs ingestion; or, history of one asthma exacerbation induced by NSAIDs ingestion, with a positive lysine aspirin nasal provocation test; or, at least one ICU hospitalization after ingestion of NSAIDs.

Results: 82.4% of the patients (n=70) were female and 17.6% (n=15) were male. The mean age at onset of rhinitis was 27.47 ± 12.10 years; for asthma, it was 28.31 ± 12.87 years; for nasal polyps was 34.54 ± 11.85 years; and aspirin intolerance appeared at a mean age of 32.54 ± 11.63 years. Bronchospasm was the most frequently declared initial reaction (82.3%) after ingestion of NSAIDs. Skin prick tests were positive in 56.4% of aspirin-intolerant patients. The most frequent allergens causing sensitization were *Dermatophagoides pteronyssinus* (72.7%) and polens (54.6%). A family history of aspirin intolerance was obtained from 7% of patients. Only 3.5% of patients required chronic systemic corticosteroid therapy in addition to inhaled steroids, at a mean daily dose of 20 mg prednisone.

Conclusions: Aspirin-induced asthma develops in a similar characteristic way in Mexican patients, as compared to previous studies made in US- and European patients. AERD developed following a pattern, characterized by a sequence of symptoms previously described; the first one is chronic rhinitis, then asthma, then aspirin intolerance, and finally nasal polyps. The uniform natural history of AERD in different populations suggests a common etiology.

Key words: aspirin intolerance, asthma exacerbated respiratory disease, Samter disease, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

IV. MARCO TEÓRICO

GENERALIDADES.

La Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA), fue descrita por primera vez por Widal en 1922 cuando describió una asociación entre la presencia de asma, poliposis nasal e hipersensibilidad a la aspirina.¹ Posteriormente en 1960 Samter publicó artículos sobre esta enfermedad y desde entonces adquirió el nombre de triada de Samter o Síndrome de Samter. A través del tiempo, ha recibido otros nombres como asma inducida por aspirina e intolerancia a la aspirina, entre otros.^{2,3}

Actualmente se considera a esta enfermedad como un proceso inflamatorio en las vías aéreas superiores e inferiores, que puede producir el cuadro clínico previamente comentado, incluyendo a la sinusitis hipereosinofílica crónica hiperplástica como una cuarta característica distintiva de este síndrome.^{4,5} La fisiopatología no se conoce con exactitud, hasta el momento se considera que la reacción de hipersensibilidad a la aspirina no es mediada por IgE.⁶ En estos pacientes los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) bloquean la ciclooxigenasa-1 (COX-1), produciendo un desequilibrio en la producción de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios derivados del ácido araquidónico, evento que se ha asociado a niveles incrementados de cisteinil leucotrienos en los pacientes con EREA. Se considera que la exposición a aspirina no inicia la enfermedad, pero si desencadena crisis agudas de la misma.^{7,8}

HISTORIA NATURAL Y PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA EREA.

La prevalencia de la EREA es muy variable en los diferentes estudios reportados en la literatura internacional. Actualmente se considera que la EREA se presenta en el 10 al 21% de los pacientes adultos con asma, y solo en el 5% de niños con asma.^{9,10} La edad media de presentación es de 34 y 29 años en los dos estudios con el tamaño de muestra más grande hasta ahora descritos.^{11,12} Es más frecuente en mujeres que en hombres, con una proporción de 3:2, de acuerdo a un estudio realizado en Europa.¹² La presencia de atopia se ha asociado frecuentemente con la EREA. En un estudio de pacientes Alemanes y Polacos con EREA, se encontró que el 34% tenían pruebas cutáneas positivas. En Estados Unidos de América se reportaron pruebas cutáneas positivas en el 64% de un estudio que incluyó 300 pacientes con EREA.^{11,12} La primera manifestación clínica de la EREA usualmente es la congestión nasal. Muchos pacientes relacionan una infección de la vía aérea superior como el evento inicial del cuadro, e inclusive hay teorías que proponen al agente viral como el desencadenante de la cascada que conduce a la EREA en sujetos genéticamente susceptibles.¹³ La rinitis progresa a sinusitis y poliposis nasosinusal; en un estudio el 99% de los pacientes presentó radiopacidad o hiperdensidad en senos paranasales.¹¹ El asma se presenta en promedio dos años después de iniciado el cuadro de obstrucción nasal y poliposis.¹² No se ha encontrado una predisposición racial o étnica; sin embargo, los estudios han sido realizados en europeos, Estado Unidenses y Asiáticos.^{14,15} Hasta el momento no existen estudios en México que muestren las características de la EREA en dicha población.

REACCIONES RESPIRATORIAS A ASPIRINA Y OTROS AINES

Los pacientes con EREA reaccionan a aspirina y a otros AINES que inhiben preferentemente la COX-1. Las reacciones respiratorias a estos medicamentos pueden incluir rinitis, conjuntivitis, espasmo laríngeo, y ataques de asma. Este tipo de reacciones ocurren después de 30 a 60 minutos de haber ingerido estos medicamentos, sin embargo pueden ocurrir hasta 3 horas después.¹⁶⁻¹⁸

Se ha reportado también reactividad cruzada con inhibidores parciales de la COX-1, como el acetaminofen. Este tipo de reacciones suele ocurrir con dosis superiores a los 1000 mg en el 28% de los pacientes con EREA.³² Por otra parte, se ha reportado reactividad cruzada con inhibidores selectivos de la COX-2, como es el caso del celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib, parecoxib y lumiracoxib. Este tipo de reacciones se consideran poco frecuentes, y hasta el momento no está claro el mecanismo por el cual se producen.¹⁵

MEDICAMENTOS DESENCADENTES DE EREA

ASA e Inhibidores de COX-1	Inhibidores débiles de COX-1	Selectivos de COX-2
Naproxeno Diclofenaco Indometacina Ketorolaco Ibuprofeno Ketoprofeno Piroxicam	Paracetamol Nimesulide Meloxicam	Celecoxib Valdecoxib Etoricoxib Parecoxib Lumiracoxib Rofecoxib †

PATOGÉNESIS

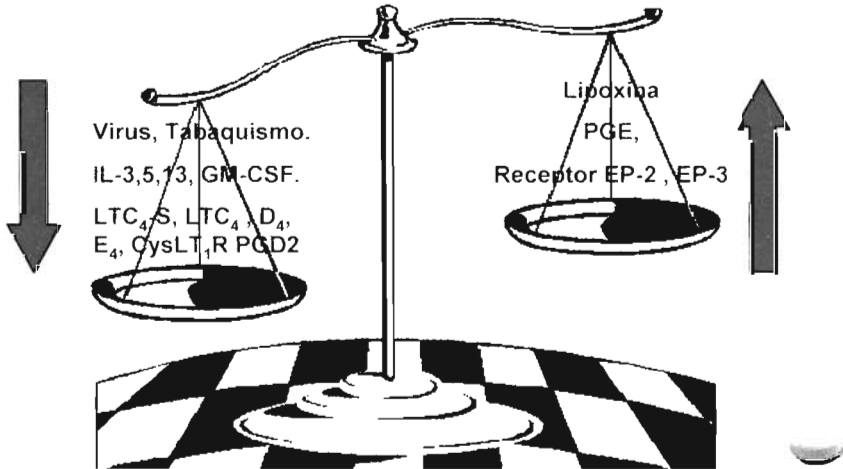
La causa de esta enfermedad ha sido dilucidada solo de manera parcial. Se ha sugerido que infecciones virales y la exposición a contaminantes ambientales como el humo de cigarro, pueden ser el evento desencadenante del cuadro.

Se han reportado niveles incrementados de citocinas proinflamatorias secretadas por células epiteliales y linfocitos T_H2 activados. Entre estas citocinas se encuentran la IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), y eotaxina. También se han reportado un incremento en la actividad de la leucotrieno C_4 sintetasa (LTC_4S), ocasionando a su vez un incremento en los niveles de LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 . También se ha descrito un incremento en los niveles de receptores para cisteinil leucotrienos ($CysLT_1R$) y de prostaglandina D2 (PGD_2). Por otra parte, se han encontrado niveles disminuidos en mediadores antiinflamatorios como Lipoxina, PGE_2 , y receptores prostanoides E ($EP-1$, $EP-2$). A nivel genético solo se ha descrito un alelo sobreexpresado en los pacientes con AERD, el $DPB1^*0301$.

Las alteraciones en el equilibrio de mediadores inflamatorios y antiinflamatorios se encuentran representadas en la siguiente figura:

PATOGÉNESIS

HLA-DPB1*0301



El desequilibrio entre los distintos medidores proinflamatorios y antiinflamatorios, trae como resultado incremento en el número de eosinófilos y células cebadas, a nivel tisular, así como vasodilatación, broncoconstricción, y secreción de moco, todos ellos características importantes de la EREA.⁹

DIAGNÓSTICO

Hasta el momento la principal herramienta de diagnóstico sigue siendo los signos y síntomas cardinales de la EREA que son: asma, poliposis nasal, intolerancia a la aspirina (AINES), y sinusitis hipereosinofílica crónica hiperplásica. Sin embargo, el diagnóstico definitivo solamente puede ser establecido a través de pruebas de provocación con aspirina.

Hay 3 tipos de reto o provocación con aspirina: oral, bronquial, y nasal.²⁰⁻²² El reto oral es considerado el estándar de oro, y se practica principalmente en Estados Unidos. Por otra parte el reto con inhalación bronquial con aspirina es utilizado principalmente en Europa. El reto nasal con aspirina es el más inocuo pues raramente induce broncoespasmo.

A continuación se presenta un cuadro donde se puede identificar las diferencias en sensibilidad y especificidad de los diferentes retos con aspirina:

RETO CON L-ASA

TIPO DE RETO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Oral	89%	93%
Inhalado	79%	93
Intranasal	80%	92.5%

TRATAMIENTO

Como el objetivo a largo plazo es combatir la inflamación, los esteroides son la piedra angular en el tratamiento de la EREA. Se utilizan dosis altas de esteroides intranasales para disminuir la inflamación y retrasar la formación de pólipos nasales en algunos pacientes.²³

Los esteroides inhalados se utilizan a dosis moderadas a altas para combatir la hiperreactividad bronquial, sin embargo, frecuentemente se requieren ciclos cortos de esteroide vía oral en casos de broncoespasmo persistente y para disminuir parcialmente el tamaño de los polipos nasales. En algunos pacientes llega a requerirse la administración de esteroide sistémico de manera continua, en un estudio realizado con 300 pacientes el 32% requirieron esta modalidad terapéutica.¹¹

En el caso de las sinusitis bacterianas agudas se requieren antibióticos de amplio espectro por periodos prolongados.²⁴

Los antileucotrienos se han convertido en una terapia coadyuvante muy importante para el control de este tipo de pacientes. Su éxito podría deberse al hecho de que en la EREA se encuentra incrementada la producción de leucotrienos.²⁵

En el subgrupo de pacientes con atopia se debe considerar el manejo con antihistamínicos, inmunoterapia, y terapia anti-IgE.⁹

Un número importante de pacientes es sometido a procesos quirúrgicos en nariz y senos paranasales, cuando persiste la obstrucción nasal, poliposis y anosmia, a pesar del tratamiento médico. Los procedimientos quirúrgicos realizados por los otorrinolaringólogos incluyen polipsectomía y endoscopías

nasales con resección extensa de polipos y mucosa nasal. Diversos estudios han demostrado que los pacientes sometidos a este tipo de procedimientos han demostrado mejoría en las pruebas de función pulmonar, han disminuido la necesidad de esteroides sistémicos, y han mejorado su calidad de vida.²⁶

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EREA es una enfermedad multifactorial que se ha reportado en distintos países y en distintos grupos étnicos, con características clínicas semejantes.

Esta entidad nosológica se caracteriza por la presencia de rinosinusitis crónica, asma, poliposis nasal, e intolerancia a la aspirina. Por lo general este tipo de pacientes son de difícil control y requieren de múltiples tratamientos y un equipo multidisciplinario.

Sin embargo, en México no existen actualmente reportes de las características clínicas de estos pacientes y por ende, se desconoce si el comportamiento de esta enfermedad es semejante a lo reportado en la literatura internacional.

¿Cuál será la presentación clínica y la historia natural del EREA en población mestiza Mexicana?

VI. JUSTIFICACIÓN

La EREA es una enfermedad crónica e incapacitante de difícil manejo. Actualmente no existen estudios en población Mexicana sobre las características, y edad de presentación de los síntomas y signos en los pacientes que padecen esta enfermedad. El conocer estos datos nos permitirá identificar el cuadro clínico y la edad de inicio en nuestros pacientes; y por ende, podremos incrementar así el nivel de sospecha del personal médico ante este diagnóstico. El identificar alguna diferencia con respecto a otros grupos étnicos podría justificar en un futuro la realización de estudios genéticos en la población Mexicana. También nos permitirá identificar características demográficas como distribución por género, enfermedades concomitantes, número de cirugías requeridas por paciente, y la frecuencia de familiares con este mismo diagnóstico, entre otros. El evidenciar los datos previamente mencionados nos permitirá planear un programa de atención a estos pacientes con alto nivel de calidad, así como, optimizar recursos y personal.

VII. OBJETIVOS

GENERAL

- Identificar el orden cronológico en la aparición de los síntomas y signos asociados a la Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.

PARTICULARES

- Determinar la proporción de atopia entre pacientes con EREA.
- Identificar si los pacientes con EREA presentan hipersensibilidad a otros medicamentos diferentes de los AINES.
- Conocer la frecuencia de comorbilidades asociadas a la EREA.
- Determinar la proporción de pacientes con EREA que tienen familiares con el mismo diagnóstico.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO: prospectivo, analítico, observacional y transversal.

POBLACIÓN DE ESTUDIO: pacientes con diagnóstico de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

CRITERIOS DE ENTRADA:

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes con diagnóstico de EREA. Dicho diagnóstico será otorgado cuando el paciente tenga poliposis nasosinusal y/o asma y cumpla con alguna de las siguientes condiciones:
 - El paciente refiera 2 o más episodios de broncoespasmo asociados con la ingesta de algún AINE.
 - Cuando refiera al menos un episodio de broncoespasmo asociado con la ingesta de un AINE y una prueba de reto con L-ASA positiva.
 - Cuando refiera un episodio de broncoespasmo que requirió manejo en UCI asociado con la ingesta de algún AINE.
 - Género masculino o femenino.
- Criterios de no inclusión:
 - Pacientes con hipersensibilidad tipo I a la aspirina.
 - Pacientes con diagnóstico de poliposis nasal, y/o asma, sin antecedentes de intolerancia a la aspirina.

CRITERIOS DE SALIDA:

- Criterios de eliminación:
 - Pacientes que presenten poliposis nasal y/o asma, y hayan referido intolerancia a la aspirina en más de dos ocasiones, o solamente en una ocasión requiriendo internamiento a UCI, en los que se haya demostrado posteriormente que no tienen intolerancia a la aspirina.
 - Pacientes que retiren su consentimiento informado.

VARIABLES DE ESTUDIO:

- INDEPENDIENTE:
 - Paciente con EREA
 - Definición conceptual y operativa: paciente con poliposis nasosinusal y/o asma, e intolerancia a la aspirina. El diagnóstico de intolerancia a la aspirina será otorgado cuando cumpla al menos una de las siguientes condiciones:
 1. El paciente refiera 2 o más episodios de broncoespasmo asociados con la ingesta de algún AINE.
 2. Cuando refiere al menos un episodio de broncoespasmo asociado con la ingesta de un AINE y una prueba de reto con L-ASA positiva.

3. Cuando refiera una episodio de broncoespasmo que requirió manejo en UCI asociado con la ingesta de algún AINE.

- Escala de medición: Cualitativa nominal.
- Unidad de medición: individuos con EREA.

- **DEPENDIENTES:**

- Edad de inicio de síntomas nasosinusales:

- Definición conceptual y operativa: edad de inicio (en años) de síntomas de rinosinusitis incluidos obstrucción nasal, rinorrea, hiposmia, y descarga retronasal. Los síntomas deben ser diarios y haber durado al menos 4 semanas.
 - Escala de medición: cuantitativa continua.
 - Unidad de medición: años.

- Edad de diagnóstico de poliposis nasosinusal:

- Definición conceptual y operativa: edad en años, en la cual se diagnosticó poliposis nasosinusal. El diagnóstico debe estar comprobado por médico especialista (Neumólogo, Otorrinolaringólogo o Inmunólogo).
 - Escala de medición: cuantitativa continua.
 - Unidad de medición: años.

- Edad de inicio de hiperreactividad bronquial:
 - Definición conceptual y operativa: edad de inicio (en años) de los síntomas y signos de hiperreactividad bronquial, incluidos disnea, opresión torácica, sibilancias, tos y dificultad respiratoria.
 - Escala de medición: cuantitativa continua.
 - Unidad de medición: años.

- Edad de inicio de intolerancia a la aspirina:
 - Definición conceptual y operativa: edad en años en la cual se presentó por primera vez intolerancia a la aspirina. Los síntomas y signos de intolerancia a la aspirina pueden ser inyección conjuntival, obstrucción y rinorrea, hiperreactividad bronquial.
 - Escala de medición: cuantitativa continua.
 - Unidad de medición: años.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Se incluirá al universo de pacientes diagnosticados en el presente instituto.

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO:

1. Se identificó a los pacientes con el diagnóstico de EREA.
2. Se verificó que cumplieran con los criterios de entrada descritos previamente, y que firmaran la hoja de consentimiento informado. (Ver Anexo 1)
3. Se realizó un interrogatorio directo a los pacientes y se hizo revisión de expedientes para obtener datos de estudios de laboratorio y gabinete. Los datos obtenidos fueron vaciados en un modelo de captación de datos (Ver Anexo 2).

Los datos obtenidos fueron capturados en una base de datos creada en SPSS versión 13.0, y posteriormente se realizó el análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Estadística descriptiva: para variables de tipo cualitativo se determinarán proporciones y frecuencias; para variables de tipo cuantitativo se calculará media, rango y desviación estándar.

Estadística inferencial: se realizaron pruebas de normalidad para las variables de tipo cuantitativo, y las diferencias entre grupos fueron analizadas utilizando pruebas de t.

-RECURSOS: No se utilizarán recursos diferentes con los que cuenta actualmente el Hospital donde será realizado el estudio.

-ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES: El presente estudio no representó algún tipo de riesgo para los pacientes, ya que fue de tipo descriptivo, y fue aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias bajo el código: E01-08.

IX. RESULTADOS

Un total de 85 pacientes fueron incluidos en el estudio. El 82.4 % de los pacientes con EREA fueron del género femenino, con una relación mujer/hombre de 4.6:1.

El 53% de los pacientes eran originarios del Distrito Federal (DF), el 18% del Estado de México, el 4.7% de Veracruz, y el 21.2% de otros estados. Por otra parte, el 65.9% reside actualmente en el DF, el 24.7% en el Estado de México, el 3.5% en Hidalgo, y el 5.9% en otros estados de la república.

En cuanto al criterio diagnóstico que justificó la participación de los pacientes en el estudio, bajo el diagnóstico de EREA, el 54.1% ingresó por haber presentado 2 o más episodios de broncoespasmo asociados con la ingesta de algún AINE, el 34.1% por haber presentado al menos un cuadro de broncoespasmo asociado a la ingesta de AINES y un reto nasal con L-ASA positivo, mientras que el 11.8% ingresó por haber presentado reacción con AINES que requirió internamiento en la UCI.

Se interrogó a los pacientes sobre antecedente de tabaquismo y el 28.2% refirieron el dato como positivo, con un Índice tabáquico promedio de 3.1 ± 4.2 . Sólo un paciente refirió ser fumador activo al momento del estudio.

Los AINES que causaron intolerancia por primera ocasión fueron: ASA (74.1%), Naproxeno (15.3%), Metamizol (4.7%), Diclofenaco (2.4%), Ibuprofeno (2.4%) y Ketorolaco (1.2%). El 80% de los pacientes (n=68) refirieron haber presentado reacción cruzada con otro AINE diferente al que causó reacción por primera vez.

El 16.5% de los pacientes habían presentado reacción a AINES en una sola ocasión, el 37.6% en dos ocasiones, el 30.6% en tres, y el 15.3% en cuatro o más. Se cuestionó a los pacientes sobre la reacción adversa que tuvieron la primera vez que un AINE ocasionó intolerancia y el 82.3% refirió broncoespasmo, el 44.7% rinitis u obstrucción nasal, el 45.9% hiperemia conjuntival, el 7.1% urticaria, y el 2.3% anafilaxia.

El 24.7% de los pacientes (n=21) refirió hipersensibilidad a otros medicamentos diferentes de los AINES. De este grupo de pacientes el 47.6% refirió hipersensibilidad a la penicilina, el 23.8% a las sulfas, el 14.8% a esteroides (n=3, dos pacientes con hipersensibilidad a hidrocortisona y una a dexametasona), y el 9.52% con historia de reacciones a paracetamol (con dosis mayores a 1000 mg/día).

Característicamente el 58.8% de los pacientes (n=50) refirió sintomatología (rinitis, obstrucción nasal, hiperemia conjuntival, tos, disnea) tras la ingesta de alimentos con contenido moderado a alto de salicilatos. Los alimentos que más frecuentemente causaron este tipo de reacción fueron: menta (72%), hierbabuena (6%), pasas (6%), y cerveza (5%). Otros alimentos como son chabacano, limón,

naranja, durazno, manzana y uva, provocaron sintomatología en menos del 3% de los pacientes que refirieron intolerancia a este grupo de alimentos.

Se realizaron pruebas cutáneas a 78 pacientes, reportándose positivas en el 56.4%. Los alérgenos causantes de sensibilización fueron ácaros (72.7%), pólenes (54.6%), epitelio de animales (31.8%), otros (18.2%). (Ver figura 1)

En cuanto a procedimientos quirúrgicos, 49 pacientes (57.6%) habían sido sometidos previamente a polipectomía simple, con un promedio de 1.49 ± 0.982 por paciente. Por otra parte, al 29.4% de los pacientes (n=25) se le practicó previamente cirugía endoscópica nasal extensa.

Se realizó una revisión de expedientes para identificar el número de pacientes que ha sido sometido a retos con metacolina y reto nasal con L-ASA. Hasta el momento el 29.4% de los pacientes ha sido sometido a reto con metacolina, y de estos, el 84% (n=21) se reportó con resultado positivo, con una caída del FEV₁ mayor al 20% después del procedimiento. El 35.3% (n=30) de los pacientes analizados en el presente estudio fue sometido a reto nasal con L-ASA; a 26 de estos pacientes se les administró una dosis acumulada intranasal de L-ASA de hasta 98.42 mg, y a los otros cuatro se les administró una dosis acumulada de 50 mg. El reto se consideró como positivo con una caída del flujo nasal (ambas narinas) > 40% posterior a la aplicación de L-ASA. El 96.7% de los pacientes sometidos al reto presentó reacción positiva, y solo uno fue considerado como reacción nasal inespecífica.

El promedio de eosinófilos se reportó en 50 pacientes y fue de 583.04 ± 757.18 células/mm³ (normal= 0-7 células/mm³). Los valores de IgE se documentaron en 35 pacientes, y el promedio fue de 186.74 ± 218.48 .

El 7.1% de los pacientes refirieron el antecedente de algún familiar con intolerancia a la aspirina. En el caso de dos pacientes el familiar afectado era la madre, en otro caso el hermano, en otro un hijo y en uno más una prima.

El 55.3% (n=47) de los pacientes refirió padecer otras enfermedades diferentes a la intolerancia a la aspirina. Por orden de frecuencia las comorbilidades que afectaron a este subgrupo de pacientes fueron: Enfermedad por reflujo gastroesofágico y/o gastritis (55.3%), hipertensión arterial (19.5%), depresión (12.8%), diabetes mellitus (10.6%), dislipidemia (10.6%), otras enfermedades (8.5%).

El 97.6% de los pacientes se reportó en tratamiento con dosis altas de esteroides intranasales. El 91.8% de los pacientes se encontraba en tratamiento con dosis moderadas a altas de esteroides inhalados. Solo el 3.5% (n=3) estaba en tratamiento continuo con esteroides orales, con una dosis media de prednisona de 20 mg/día. El 23.5% se reportó en tratamiento con antileucotrienos. (Ver Cuadro 1 para características generales de los pacientes con EREA)

En cuanto a la edad de aparición de las distintas manifestaciones clínicas que componen a la EREA, encontramos que la edad media de presentación de la rinitis fue de 27.47 ± 12.10 años, para asma de 28.31 ± 12.87 años, para el inicio de intolerancia a AINES fue de 32.54 ± 11.63 años, y la edad media al momento del diagnóstico de poliposis nasosinusal fue de 34.54 ± 11.85 años. (Ver Figura 2)

Se realizó un análisis de la edad de presentación de los síntomas y signos distintivos de la EREA comparando género masculino vs femenino, atópicos vs no atópicos, y pacientes con antecedentes familiares de EREA vs aquellos sin dicho antecedente. En cuanto al análisis por género, no se encontró diferencia estadísticamente significativa para la edad de inicio del cuadro clínico entre hombres y mujeres. Sin embargo, la edad de inicio para rinitis, asma y poliposis fue menor para el grupo de atópicos y de aquellos con antecedentes familiares de EREA, que para aquellos que no presentaron atopía y no tenían el antecedente familiar de intolerancia a AINEs ($p < 0.05$). La edad de inicio de intolerancia a los AINEs se reportó sin diferencia estadísticamente significativa para los distintos grupos. (Ver Cuadro 2)

Cuadro 1. Características generales de los pacientes con EREA.

VARIABLE	DATOS*
Número de pacientes	85
Masculino/Femenino	15(17.6%)/70(82.4%)
Edad al registrarse en base de datos (años)	42.52±13.14
Antecedentes de tabaquismo	24(28.2%)
Criterio que justifica el diagnóstico de EREA:	
-Crisis de asma inducida en más de 2 ocasiones por AINES.	46(54.1%)
-Crisis de asma inducida por AINES al menos en una ocasión, y reto nasal con L-ASA positivo.	29(34.1%)
-Crisis de asma inducida por AINES que requirió ingreso a la UCI, al menos en una ocasión.	10(11.8%)
Primer AINE que ocasionó intolerancia:	
-ASA	63(74.1%)
-Naproxeno	13(15.3%)
-Metamizol	4(4.7%)
-Otros	5(6%)
Número de reacciones con AINES:	
-Una	14(16.5%)
-Dos	32(37.6%)
-Tres	26(30.6%)
-Cuatro o más	13(15.3%)
Reacción inicial la primera ocasión que se detectó intolerancia a AINES:	
-Broncoespasmo	70(82.3%)
-Rinitis	38(44.7%)
-Hiperemia conjuntival	39(45.9%)
-Urticaria	6(7.1%)
-Anafilaxis	2(2.3%)
Pacientes a los que se realizaron pruebas cutáneas	78(91.8%)
-Pacientes con pruebas cutáneas positivas	44(56.4%)
Pacientes con intolerancia a alimentos con salicilatos	50(58.8%)
Pacientes operados de polipeptomía	49(57.6%)
Pacientes operados de cirugía endoscópica nasal extensa	25(29.4%)
Historia familiar de intolerancia a la ASA	6(7.1%)
Tratamiento actual:	
-Esteroides intranasales	97.6%
-Esteroides inhalados	91.8%
-Esteroides orales (uso permanente)	3.5%
-Antileucotrienos	23.5%

* Los datos son presentados en números absolutos y porcentajes, o media±desviación estándar. EREA= enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, UCI= unidad de cuidados intensivos, ASA= ácido acético salicílico, AINES= antiinflamatorios no esteroideos.

Cuadro 2. Historia natural de la EREA. Comparación por género, antecedente familiar de EREA, y presencia o no de atopia.

	GRUPOS DE ESTUDIO		VALOR DE p
	MASCULINO (n=15)	FEMENINO (n=70)	
Edad de inicio de rinitis (años)	28.33±15.2	27.29±11.46	NS*
Edad de inicio del asma (años)	29.87±15	27.97±12.46	NS*
Edad de inicio de intolerancia a la aspirina (años)	33.67±13.56	32.3±11.26	NS*
Edad en años al momento del diagnóstico de poliposis.	35.07±12.57	34.4±11.78	NS*
	ATÓPICOS (n=44)	NO ATÓPICOS (n=34)	
Edad de inicio de rinitis (años)	24.84±10.34	32.38±12.64	0.005*
Edad de inicio del asma (años)	25.66±11.38	33.79±12.78	0.004*
Edad de inicio de intolerancia a la aspirina (años)	30.52±9.30	34.97±13	NS*
Edad en años al momento del diagnóstico de poliposis.	31.82±10.65	37.85±12.04	0.022*
	FAMILIARES CON EREA (n=6)	FAMILIARES SIN EREA (n=79)	
Edad de inicio de rinitis (años)	16.83±12.85	28.28±11.74	0.025*
Edad de inicio del asma (años)	16.67±11.02	29.19±12.62	0.021*
Edad de inicio de intolerancia a la aspirina (años)	24±9.16	33.19±11.58	NS*
Edad en años al momento del diagnóstico de poliposis.	24.33±9.77	35.29±11.69	0.028*

Los datos son presentados en medias±desviación estandar. *: t de Student para muestras independientes; NS=nosignificativo.

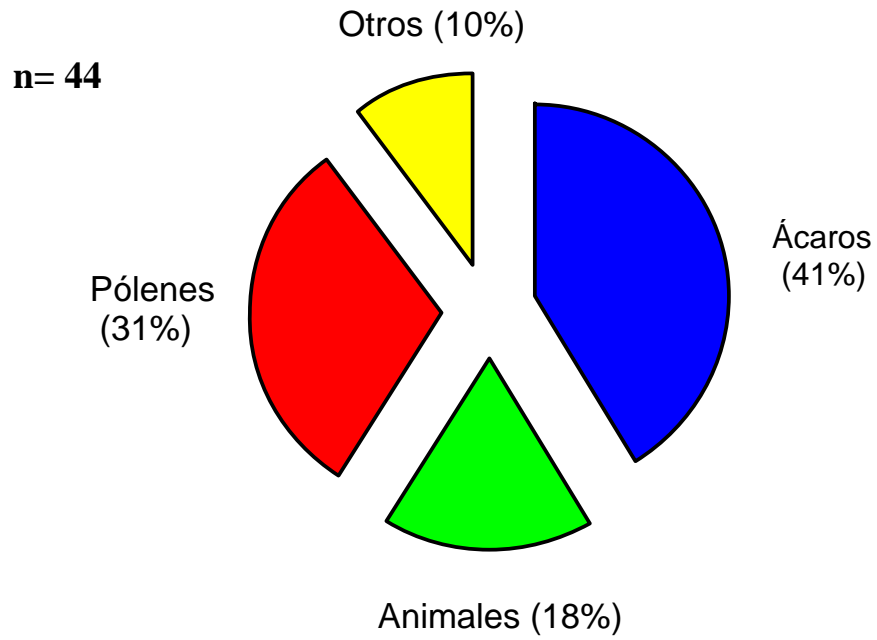


Figura 1. Distribución porcentual de alergenios causantes de sensibilización.

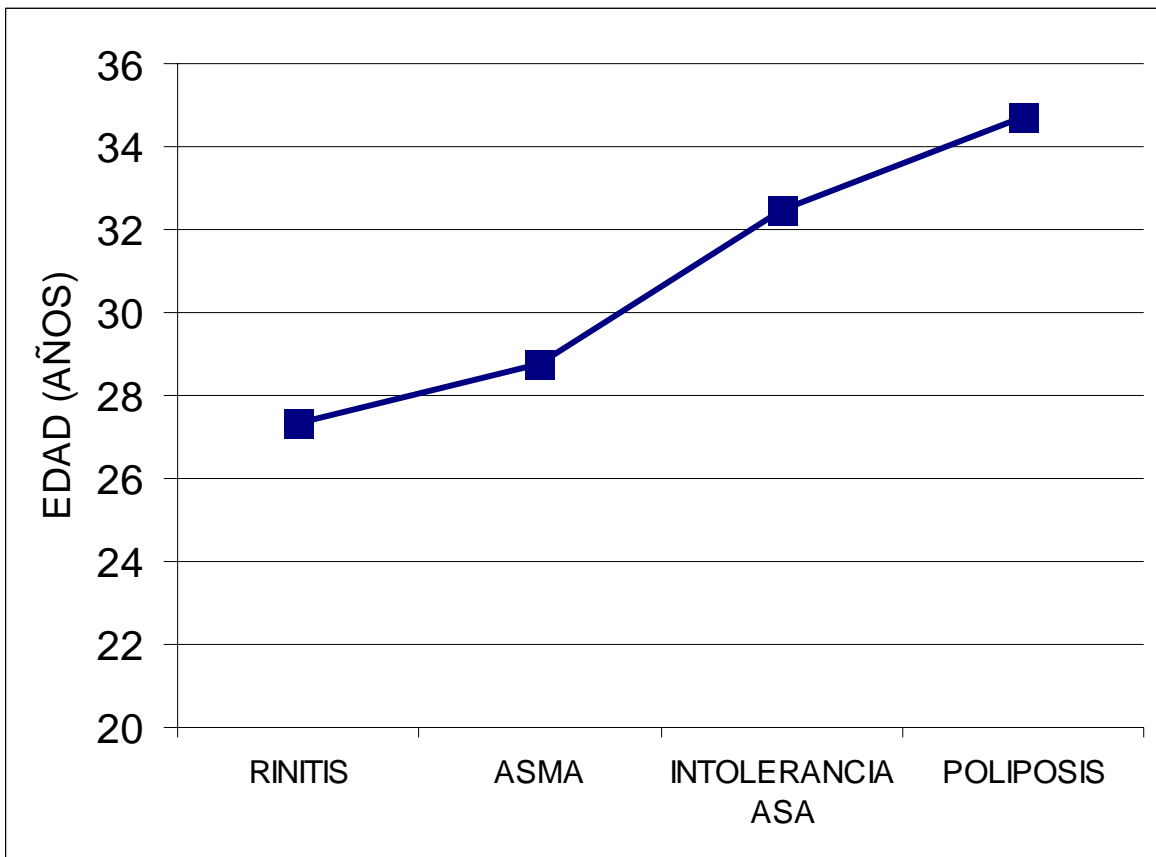


Figura 2. Edad de aparición de las características clínicas del EREA en pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

X. DISCUSIÓN

En el presente estudio encontramos que la presentación clínica del EREA en pacientes mexicanos es muy semejante a lo reportado en la literatura internacional. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio donde se reporta que la dieta con salicilatos puede estar relacionada con exacerbaciones de la enfermedad y pobre respuesta al tratamiento.

La frecuencia de la EREA fue del 82.4% en mujeres, y solo del 17.6% en hombres. En los dos más grande estudios realizados a nivel internacional, uno en Europa y el otro en Estados Unidos, la prevalencia de la enfermedad en el sexo femenino fue de del 57 y 70% respectivamente.^{12,27} Esto confirma que la enfermedad es más común entre las mujeres; sin embargo, podría tratarse de un sesgo originado por el hecho de que las mujeres, en comparación con los hombres, buscan atención médica con mayor frecuencia.

Los medicamentos que más frecuentemente ocasionaron reacciones fueron el asa (74.1%) y el naproxeno (15.3%). Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Szczeklik *et al* en el estudio realizado en Europa, y por Berges-Gimeno *et al* en el estudio realizado en Estados Unidos, donde la aspirina ocasionó reacción el el 82 y 80% respectivamente.^{12,27} De manera característica en el presente estudio, mas del 80% de los pacientes presentaron reacción en dos o más ocasiones a los AINES; proporción aún mayor que la reportada por Berges-Gimeno *et al* en su estudio, que fue del 69%.²⁷ Esto es de llamar la atención, pues

por un lado los pacientes no están asociando el consumo de AINES con la reacción respiratoria, y por otra parte, sus médicos no están teniendo un nivel de sospecha adecuado sobre la intolerancia a aspirina, y por ende no están aconsejando a los pacientes evitar el consumo de AINES.

En nuestro estudio, cerca del 73% de los pacientes presentó pruebas cutáneas positivas y marcadores clínicos de atopia. Este porcentaje es semejante al referido en el estudio realizado en Estados Unidos que fue del 66%, pero mayor al 34% del reportado en el estudio Europeo.^{12,27} Este hallazgo, tal y como ha sido comentado en otros estudios, descarta la creencia de que la EREA es poco frecuente en atópicos.^{28,29} Desde nuestro punto de vista la atopia podría considerarse como un factor de riesgo para la EREA, y posiblemente juegue un papel importante en la patogénesis de la enfermedad.

Característicamente, casi el 60% de los pacientes con EREA refirieron reacciones semejantes a las producidas por AINES, tras la ingesta de alimentos con contenido moderado a alto de salicilatos. El alimento que más frecuentemente produjo este tipo de reacciones fue la menta. Hasta donde sabemos, esta es la primera vez que se documenta que, alimentos ricos en salicilatos, pueden ocasionar exacerbaciones del EREA. Aún más, en nuestra opinión, la ingesta de una dieta rica en salicilatos, podría estar propiciando un estado proinflamatorio crónico que condicione una pobre respuesta del paciente al tratamiento. Con anterioridad se ha propuesto un posible rol de los salicilatos en los alimentos en la prevención de enfermedades, en particular de cáncer de colon.³⁰ Es difícil cuantificar la cantidad de alimentos con salicilatos que los pacientes ingirieron.

Estudios previos han demostrado que la cantidad de salicilatos en alimentos varía mucho dependiendo de factores como variedad interespecies, método de cultivo, fecha de caducidad, e inclusive la metodología para medirlos.³¹ Investigadores han demostrado que la dieta, sobre todo en vegetarianos, puede proporcionar salicilatos en cantidades equivalentes a la ingesta de 75 mg de aspirina por día.³² Por supuesto, futuros estudios serán necesarios para identificar la cantidad de alimentos ricos en salicilatos que pueden producir reacciones y mas aún si la suspensión de este tipo de dietas en pacientes con EREA se traduce en una mejoría clínica y disminución en el uso de fármacos. En nuestra experiencia hemos observado que pueden producir reacciones sobre todo cuando se mezclan distintos alimentos, y al suspender este tipo de dieta los pacientes tienden a estabilizarse y presentan menos exacerbaciones de asma. Tal vez esto podría ser explicación de porque, solo el 3.5% de nuestros pacientes se encontraba en tratamiento con esteroides sistémicos, porcentaje mucho más bajo al reportado en el estudio realizado en Europa, donde el 51% de los pacientes se encontraba con esta modalidad de tratamiento.¹²

El antecedente familiar de intolerancia a los AINES se encontró en el 7.1% de los pacientes, similar a lo reportado por Szczeklik *et al*,¹² quienes encontraron dicho antecedente en el 6% de sus pacientes; proporción discretamente mayor a la reportada en el estudio realizado en Estados Unidos en el 2002,²⁷ dónde solo se reportó una frecuencia del 1%. De cualquier forma la proporción de familiares con intolerancia a la aspirina es baja, y es poco probable que dicha enfermedad siga un patrón de segregación específico por raza o grupo étnico, pues las

características clínicas reportadas en estos tres estudios y la proporción de familiares afectados son muy semejantes.

La evolución clínica de la EREA se comportó con un patrón característico, presentándose en primera instancia rinitis, seguida de asma, intolerancia a los AINES y posteriormente la aparición de la poliposis nasosinusal. Este patrón es idéntico al reportado por Szczeklik *et al* en el estudio europeo.¹² La edad de inicio de la EREA en este estudio fue de 27 años, discretamente menor a la reportada en el estudio Europeo¹² y en el Estado Unidense²⁷ donde fue de 30 y 34 años respectivamente. Este hallazgo confirma que la enfermedad tiende a presentarse más frecuentemente entre la tercera y cuarta década de la vida, y rara vez en infantes y escolares.

Como se comentó previamente, decidimos identificar si el género, la atopia y el antecedente familiar de intolerancia a la aspirina podían influir sobre la evolución clínica del EREA; encontrando que para el género no se reportó diferencia entre hombres y mujeres en cuanto a la presentación del cuadro clínico, semejante a lo reportado en el estudio realizado en Estados Unidos,²⁷ pero contrario a lo reportado en los pacientes Europeos.¹² Los pacientes con atopia y antecedentes familiar de intolerancia a la aspirina presentaron rinitis y asma a una edad más temprana, en comparación a los pacientes no atópicos y sin antecedentes familiares de intolerancia a AINES, sin embargo no se encontró diferencia en la edad de presentación de la poliposis nasal y la intolerancia a AINES. Este hallazgo es semejante al reportado por Szczeklik *et al* en los pacientes europeos, sin embargo, en dicho estudio se reportó una edad más temprana para el inicio de la

intolerancia a aspirina.¹² Tal y como se puede apreciar, la presentación clínica descrita en los tres estudios es muy semejante, lo cual sugiere un posible fondo etiológico común, donde el antecedente de familiares con intolerancia a aspirina y atopia, parecen desempeñar un papel importante, no así el género y la raza.

XI. CONCLUSIÓN

En el presente estudio se documentó que la EREA inicia sus manifestaciones clínicas hacia la tercera década de la vida. Esta entidad se desarrolla siguiendo un patrón caracterizado por una secuencia de síntomas; primero aparece la rinitis crónica, posteriormente el asma, después la intolerancia a la aspirina, y por último la poliposis nasal. En los pacientes con atopia y antecedentes familiares de intolerancia a la aspirina, las manifestaciones clínicas tendieron a iniciarse en una edad más temprana; sin embargo, la edad de inicio de la intolerancia a la aspirina no se modificó con respecto a dichos factores, y tampoco por el género.

Encontramos que más de la mitad de los pacientes con EREA refirieron reacciones semejantes a las producidas por AINES, tras la ingesta de alimentos ricos en salicilatos. Futuros estudios serán necesarios para determinar el impacto que puede tener este tipo de alimentos en la gravedad de la enfermedad, la reducción de medicamentos, y mejoría en la calidad de vida de esta patología.

La presentación clínica del asma inducida por aspirina, se presenta de manera semejante en pacientes de origen Mexicano, Americano, y Europeo; este suceso nos sugiere una posible etiología común, que puede ser independiente del género y grupo étnico.

XII. REFERENCIAS

1. Widal MF, Abrami P, Lermeyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 1922;30:189-92.
2. Samter M, Beers RF. Concerning the nature of the intolerance to aspirin. *J Allergy* 1967; 40:281-93.
3. Samter M, Beers R Jr. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-83.
4. Borish L. Sinusitis and asthma: entering the realm of evidence-based medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:606-8.
5. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001 Sep;87:177-80.
6. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ;113:832-6.
7. Hamad AM, Sutcliffe AM, Knox AJ. Aspirin-induced asthma: clinical aspects, pathogenesis and management. *Drugs* 2004;64:2417-32.
8. Celik G, Bavbek S, Misirligil Z, Melli M. Release of cysteinyl leukotrienes with aspirin stimulation and the effect of prostaglandin E(2) on this release from peripheral blood leucocytes in aspirin-induced asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2001 ;31:1615-22.
9. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ;118:773-86.
10. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004 ;328:434.
11. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003 ;90:338-41.
12. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000 ;16:432-6.
13. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988;18:15-20.
14. Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, See Y, Goh A, Lin JT, Chay OM. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs among young, Asian, atopic children. *Pediatrics* 2005 ;116:e675-80.
15. Jenneck C, Juergens U, Buecheler M, Novak N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of aspirin intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:13-21.

16. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:276-84.
17. Mathison DA, Stevenson DD. Hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs: indications and methods for oral challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:669-74.
18. Woessner K. Crossreacting drugs and chemicals. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:149-58.
19. Settipane RA, Stevenson DD. Cross sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:26-33.
20. Stevenson DD. Oral challenges to detect aspirin and sulfite sensitivity in asthma. *N Engl J Allergy Proc* 1988;9:135-42.
21. Dahlén B, Zetterström O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1990;3:527-34.
22. Alonso-Llamazares A, Martínez-Cócerca C, Domínguez-Ortega J, Robledo-Echarren T, Cimarra-Alvarez M, Mesa del Castillo M. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy* 2002;57:632-5.
23. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M, Nizankowska E, Szczeklik A. Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997;52:895-900.
24. Mathison DA, Stevenson DD. Aspirin sensitivity in rhinosinusitis and asthma. *Immunol Allergy Pract* 1983;5:340-50.
25. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E, Dahlén B, Kuna P, Kowalski M, Lumry WR, Picado C, Stevenson DD, Bousquet J, Pauwels R, Holgate ST, Shahane A, Zhang J, Reiss TF, Szczeklik A. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:9-14.
26. McFadden EA, Woodson BT, Fink JN, Toohill RJ. Surgical treatment of aspirin triad sinusitis. *McFadden EA, Woodson BT, Fink JN, Toohill RJ. Am J Rhinol* 1997;11:263-70.
27. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:474-8.
28. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-83.
29. Samter M, Stevenson DD. Reactions to aspirin and aspirin-like drugs. In: Samter M, Talmage DW, Frank MM, et al, editors. Boston: Little, Brown, 1988:1135-1147.
30. Paterson JR, Lawrence JR. Salicylic acid: a link between aspirin, diet and the prevention of colorectal cancer. *QJM* 2001;94:445-8.
31. Paterson TJ, Baxter G, Lawrence J, Duthie G. Is there a role for dietary salicylates in health? *Proc Nutr Soc* 2006;65:93-6.
32. Hare LG, Woodside JV, Young IS. Dietary salicylates. *J Clin Pathol* 2003;56:649-50.

XIII. ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar y Fecha _____

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado: **“Historia Natural y Presentación Clínica de la Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina en el INER”**.

Registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud:

Código: E01-08

El objetivo del estudio es: Identificar el orden cronológico en la aparición de los síntomas y signos asociados a la Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.

Riesgos: No existe riesgo para el paciente, únicamente se llenará un cuestionario, y se revisará su expediente para obtener datos de estudios de laboratorio y auxiliares de diagnóstico.

Beneficios: usted estará participando en un proyecto de investigación de alto impacto, que ayudará a conocer factores asociados con la enfermedad y cuadro clínico inicial, lo cual podría traducirse en desarrollo de nuevos proyectos de investigación que tengan un impacto directo sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio.

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaran a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento (en caso de que el proyecto modifique o interfiera con el tratamiento habitual del paciente el investigador se compromete a dar información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento)

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el instituto

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio o de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente / Fecha

Nombre y Firma del Investigador / Fecha

Número de teléfono a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio: 54871740 Pabellon 11. INER

ANEXO 2.
FORMATO DE CAPTACIÓN DE DATOS: HISTORIA NATURAL DEL SAMTER

Nombre: _____
No. Expediente _____ Teléfono: _____

Edad: _____ Fecha de Nacimiento: _____ Sexo: Masculino
dd / mm / aa Femenino

Lugar de Origen: _____ Lugar actual de Residencia: _____

Antecedente Tabaq: Si No Tabaquismo Actual: Si No Indice Tabáquico: _____

Diagnóstico Actual: Sano SAMTER Polipos Polipos+Asma+Tolerante a ASA

Criterio que justifica Dx de SAMTER:
Reacción con ASA en más de 2 ocasinés
Reacción con ASA en 1 ocasión + Reto con L-ASA Positivo
Reacción con ASA en 1 ocasión que requirió internamiento en UCI

Edad Inicio Rinosinusitis: _____ Edad Diagnóstico Poliposis: _____
Edad Inicio Asma: _____ Edad Inicio Intolerancia ASA: _____

Ingestión Previa de ASA: Si No
Primer AINE con el que se presentó intolerancia: ASA Naproxeno Diclofenaco
Ketorolaco Indometacina Metamizol Ibuprofeno Piroxicam
Ketoprofeno Celecoxib Rofecoxib Otros: _____
Otros AINE que han ocasionado intolerancia: ASA Naproxeno Diclofenaco
Ketorolaco Indometacina Metamizol Ibuprofeno Piroxicam
Ketoprofeno Celecoxib Rofecoxib Otros: _____
Dos o más AINES: Si No

Reacción inicial tras ingerir AINES: Broncoespasmo Rinitis
Hiperemia conjuntival Urticaria

Alergia a alimentos con salicilatos: Si No
¿Cuáles?:
Menta , Hierbabuena , Manzanas , Pasas , Nectarinas , Melón , Chabacano ,
Ciruelos , Naranjas , Durazno , Cerezas , Ciruelas , Toronja , Frambuesa , Uvas ,
Limonés , Sidra , Whisky , Ginebra , Té , Vino , Cerveza , Pepinos , pimientos ,
Salsa tabasco , Tomates .

Alergia a otros medicamentos deiferentes de AINES: Si No ¿Cuál?: _____

ANEXO 2.
CONTINUACIÓN

Polipectomías previas:	Si	No	Número: _____
Nasalizaciones previas:	Si	No	Número: _____
Realización previa de pruebas cutáneas (PC):	Si	No	
Resultado de PC:	Positivas	Negativas	
Alrgeno (s) causante de sensibilización:	_____		
Realización previa de reto con Metacolina:	Si	No	
Resultado Reto con Metacolina:	Positivo	Negativo	
Realización previa de reto con Lisil Aspirina (L-ASA):	Si	No	
Resultado de reto con L-ASA:	Positivo	Negativo	
Técnica utilizada para reto con L-ASA:	Antigua (98.42mg)	Nueva (50mg)	
Puntuación Escala de Rojas Pre reto:	_____	Puntuación escala de Rojas Post-reto:	_____
Enfermedades asociadas:	Si	No	
Tipos de enfermedades asociadas: DM HAS Dislipidemia Artritis Reumatoide			
Lupus EPOC Hipotiroidismo Dermatitis atópica Depresión			
Otras enfermedades psiquiátricas: _____ Otras enfermedades: _____			
Familiares con SAMTER:	Si	No	
Parentesco:	Papá	Mamá	Hermano Hermana Abuelo paterno Abuela materna