

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSIO VILLEGAS

VALIDACION DE LA ESCALA CLINICA EN EL RETO NASAL CON LISIL
ASPIRINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RESPIRATORIA
EXACERBADA POR ASPIRINA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ALERGÓLOGO E INMUNOLOGO CLÍNICO
PRESENTA

DR. FERNANDO RAMÍREZ JIMÉNEZ

AGOSTO 2011



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.

DR. JORGE SALAS HERNANDEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DR. LUIS MANUEL TERÁN JUÁREZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
INVESTIGACIÓN EN INMUNOGENÉTICA Y ALERGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DRA. MARÍA DE LA LUZ H. GARCÍA CRUZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN
INMUNOGENÉTICA Y ALERGIA
NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DR. GANDHI FERNANDO PAVÓN ROMERO
CO-ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN
INMUNOGENÉTICA Y ALERGIA
NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por ser mi apoyo incondicional en cada uno de mis retos personales y profesionales.

A Shendel Nyx, quien nunca se da por vencida en lo que hace, siempre siendo mi mejor ejemplo a seguir y quien invariablemente esta a mi lado en los momentos buenos y malos.

A mi hermano Fabián quien nunca falta cuando lo necesito.

A la Dra. Marilú García, quien siempre comparte su experiencia y conocimiento de forma desinteresada y que nunca ha dejado de demostrar la confianza en mis capacidades y aptitudes.

Al Dr. Luis Manuel Terán por darme la oportunidad de realizar este grado académico.

A mis residentes mayores en esta subespecialidad, Liz y Gandhi quienes me brindaron la mano desde el primer día y desde entonces los he considerado mis amigos.

A mis compañeros y amigos Karla, Carlos y Rosario con los que siempre he trabajado de forma armoniosa, divertida y responsable. Haciendo de cada día laboral un excelente momento.

Índice

| | | |
|---|--------------------------------|-----------|
| • | Introducción..... | 5 |
| • | Justificación..... | 15 |
| • | Hipótesis..... | 16 |
| • | Objetivos..... | 17 |
| • | Material y métodos..... | 18 |
| • | Resultados..... | 26 |
| • | Discusión..... | 30 |
| • | Conclusiones..... | 34 |
| • | Bibliografía..... | 36 |
| • | Anexos..... | 39 |

Introducción:

El ácido acetilsalicílico es un fármaco de la familia de los salicilatos, usado frecuentemente como antiinflamatorio, analgésico, antipirético y antiagregante plaquetario, esta última propiedad le confiere su principal indicación actual, como profilaxis en la cardiopatía isquémica.¹ Entre sus principales efectos adversos se encuentra la génesis de enfermedad ácido péptica y su uso en personas menores de 14 años está limitado por su asociación con el Síndrome de Reye.²

La corteza de sauce blanco (*Salix alba*) ha sido usada desde tiempos remotos para el alivio de la fiebre y del dolor, incluso por Hipócrates en el siglo V a. C., los antiguos egipcios y los amerindios. El principio activo fue aislado en 1828 por Johann Buchner en Munich al cual llamó salicina. Fue Charles Frédéric Gerhardt en 1853 quien logró su síntesis y en 1897 el químico alemán Felix Hoffmann, de la farmacéutica Bayer, consiguió sintetizar al ácido salicílico de forma pura. Posterior a la descripción de sus propiedades terapéuticas por Heinrich Dreser se comenzó su comercialización.³

Widal y colaboradores describieron la asociación entre hipersensibilidad a la aspirina, asma y poliposis nasal en el año de 1922,⁴ pero no fue hasta 1968 cuando se dio reconocimiento a la enfermedad, denominándola Enfermedad de la Triada de Samter, gracias a la publicación de dicho autor, la cual se ha citado a la fecha en más de 250 ocasiones.⁵ Una cuarta entidad ha formado parte de la

descripción de la enfermedad, la rinosinusitis hiperplásica eosinofílica, que coexiste y precede a la poliposis nasal.

Aunque los reportes iniciales consideraban a la enfermedad como “alergia” a la aspirina, las reacciones al ácido acetilsalicílico (AAS) son consideradas como reacciones no alérgicas de hipersensibilidad, tomando en cuenta que los mecanismos de producción de los síntomas son no inmunológicos ni alérgicos y que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE’s) con estructura química diferente son implicados en este síndrome.⁶

El término Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina (EREA) se emplea para describir un espectro de síntomas naso-oculares y respiratorios que pueden ser resultado de la exposición a AAS y AINE’s en pacientes sensibles. El asma inducida por AAS es solo una manifestación de EREA. El término EREA enfatiza, de forma adecuada, a la enfermedad respiratoria como problema fundamental y a la aspirina solo como un factor exacerbante, factor que no es el causante de la enfermedad.⁷ En este sentido, el evitar la exposición a la aspirina no da la resolución del asma en individuos sensibles a ésta.

La prevalencia de la EREA no se conoce con exactitud, esto se debe a las variantes en tiempo, ya que individuos portadores de la enfermedad sin ingesta de aspirina o AINE’s previa desconocen su sensibilidad, o en su defecto, no correlacionan exacerbaciones leves de asma con la ingesta de este grupo de medicamentos. No obstante, en la población general se estima una incidencia

del 3% en adultos y 2% en niños; incidencia que se incrementa en pacientes que tienen diagnóstico de asma a un 8.8%.⁶

En poblaciones con asma se han realizado retos orales con ácido acetilsalicílico, esto con la finalidad de evitar la exposición a AINE's en pacientes sensibles, la incidencia reportada varía entre un 10 al 20%.⁸ En pacientes asmáticos existen diferencias considerables al momento de comparar grupos étnicos, en un meta-análisis de la década de los 90's la prevalencia de hipersensibilidad a aspirina determinada mediante retos orales fue solo del 5% en niños, mientras que la prevalencia combinada fue del 21%.⁹ Misma que incrementa hasta el 40% cuando los individuos asmáticos son portadores de sinusitis crónica y/o poliposis.¹⁰

La EREA tiende a presentarse entre la tercera y cuarta década de la vida en individuos no previamente sensibles a AAS o AINE's.¹¹ Se puede considerar la intolerancia a AAS como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma.^{9,12} En cuanto al género se ha reportado una prevalencia mayor en mujeres, estimada en una relación 3:2.¹³

Las reacciones a AAS o AINE's son usualmente de aparición lenta y gradual, entre 30 y 2 hrs después de su ingesta y generalmente su resolución es también lenta. Los síntomas de asma exacerbada incluyen sibilancias, tos y los asociados a dificultad respiratoria. Las reacciones se acompañan usualmente por síntomas nasales y oculares que incluyen rinorrea, congestión nasal edema periorbital y/o inyección conjuntival, broncoespasmo o laringoespasmo. Pueden

presentarse, de forma menos frecuente, enrojecimiento facial, angioedema y síntomas gastrointestinales. Menos común es la presentación de un síndrome distinto, caracterizado por hipersensibilidad al AAS, llamado urticaria/angioedema inducido por aspirina.^{11,14}

Aunque en los pacientes con EREA, las reacciones inducidas por aspirina o AINE's semejan reacciones mediadas por IgE, este mecanismo no es el responsable.¹⁵ Como ya se comentó, los pacientes portadores de EREA tienen reacción a los AINE's aunque estos sean de estructura química diferente, esto se debe a su capacidad de inhibir constitutivamente la expresión de la enzima ciclooxigenasa, lo que le confiere sus efectos terapéuticos al inhibir tanto las subunidades COX-1 y COX-2. Cuando la aspirina acetila COX-2, un "switch" de la función enzimática es activado, deteniendo la producción de prostaglandinas y facilitando en su lugar la síntesis de Lipoxina A4 y 15-Epilipoxina A4.¹⁷⁻¹⁹

Específicamente la COX-1 cataliza la formación de los mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico de la membrana celular, estos son los tromboxanos y prostaglandinas. No obstante, el ácido araquidónico tiene una vía alternativa de metabolismo que implica otra enzima, la 5 lipoxigenasa.¹⁶ La inhibición de COX-1 disminuye la síntesis de prostaglandina E2, que normalmente actúa como un freno en la síntesis de cistenil-leucotrienos (cysLTs).²⁰ Los productos derivados de la 5 lipoxigenasa incluyen los cysLTs: LTC4, LTD4 y LTE4, los cuales son potentes mediadores inflamatorios y pueden actuar como broncoconstrictores, inducir la secreción de moco, inducir la

hiperplasia de la mucosa nasal, promover el edema de la vía aérea y tener efecto quimioatrayente, principalmente de eosinófilos.²¹⁻²³

La sobreproducción de cysLTs es característico de EREA y correlaciona con una disminución en la producción de las lipoxinas, consideradas como anti-inflamatorios derivados del ácido araquidónico.²⁴

Métodos diagnósticos.

Debido a que no existen pruebas in Vitro para realizar el diagnóstico de EREA, éste se obtiene mediante historia clínica y se establece de forma definitiva por medio de pruebas de provocación con ácido acetilsalicílico, equivalentes u otros AINE's. Existen 4 tipos de retos de provocación dependiendo de la ruta de administración: oral, inhalado, nasal e intravenoso.²⁵

Las primeras pruebas de reto fueron realizadas a principios de la década de los 70's, la vía de administración empleada fue la enteral, con el paso del tiempo fueron validadas y se convirtieron en las más realizadas debido a que el reto oral simple-ciego, placebo-controlado es considerado el "estándar de oro"²⁶ Para llevar a cabo esta prueba de provocación, se requiere hospitalización del paciente, mantener dosis de esteroides inhalados e intranasales a dosis bajas, incluso si el paciente requiere esteroides sistémicos estos se mantienen a no dosis mayores de 10 mg diarios de prednisona, la no suspensión de los medicamentos es con la finalidad de evitar reacciones severas sistémicas posterior al empleo AAS oral; factor que se debe considerar como modificador de

los resultados finales del reto, con la posibilidad de obtener valores falsos negativos ^{25,26} No siempre es factible la realización de retos orales, debido a la posibilidad de reacción sistémica severa. El reto inhalado se introdujo a finales de los 70,²⁷ tiene menor sensibilidad al reto oral, aunque este es mas seguro y de menor costo.²⁵

Nizankowska y colaboradores estudiaron el valor de los retos bronquiales inhalados con Lisil Aspirina en 35 pacientes con EREA o en pacientes que se sospechaba tuvieran EREA basado en las reacciones a los AINES por historia clínica. 31 de los 35 pacientes presentaron broncoespasmo durante el reto oral con aspirina, en los mismos pacientes 27 de 31 tuvieron reacciones de Broncoespasmo durante el reto con lisil aspirina inhalado.²⁸

Las principales ventajas del reto intranasal con lisil aspirina es que se evita las respuestas en broncoespasmo, dentro de sus principales desventajas es que los pacientes que tienen respuestas puramente bronquiales pueden no ser identificados y algunos pacientes con EREA que tienen obstrucción nasal por poliposis pueden interferir con los flujos nasales haciendo que el estudio sea imposible de realizar. La indicación actual es que los pacientes con asma grave son candidatos a reto intranasal. Un paciente con reto intranasal negativo y sospecha de EREA, debe someterse en medida de lo posible a reto oral.²⁵

En Estados Unidos se han realizado retos nasales con soluciones de Ketorolaco,^{29,31} debido a que en EUA no esta disponible la Lisil Aspirina para uso

humano, White y colaboradores reportaron sensibilidad y especificidad de 78 y 64% respectivamente, las dosis empleadas fueron de 2.1, 5.2, y 7.8 mg, con un bajo índice de pacientes con broncoespasmo.²⁹

Alonso-Llamazares y colaboradores reportaron en 2002 un estudio donde colocaron en dosis totales 18 mgs de L-ASA, en el estudio se incluyeron 20 pacientes con EREA y 40 pacientes sin intolerancia, teniendo como resultados 16 pacientes de 20 con respuesta positiva al reto, ninguno de ellos presentó síntomas bronquiales ni sistémicos, no tuvieron caídas del FEV1 mas del 20%. De los pacientes tolerantes el reto con L-ASA fue negativo en 27 de 30 pacientes, después de esto se realizo una prueba de provocación oral para confirmar la tolerancia. El análisis estadístico reportó una sensibilidad de 80% y una especificidad de 92.5% con un valor predictivo positivo de 84.2% y un valor predictivo negativo de 90.2%.³²

En 1997, Milewski y colaboradores realizaron retos nasales a pacientes con EREA confirmada por reto oral, instilaron una dosis de 16mg de aspirina aplicada en cada narina evaluaron el descenso del FNT por rinomanometría y síntomas clínicos, exclusivamente rinorrea y congestión nasal. No reportaron reacciones sistémicas, incluyendo broncoespasmo. La especificidad reportada fue de 95.7%, la sensibilidad de 86.7%. el valor predictivo negativo (VPP) fue de 78.6%.³³

La Academia Europea de Inmunología Clínica y Alergia (EAACI) publicó en el 2007 las guías de pruebas de provocación en pacientes con sospecha de EREA, en éstas se recomienda emplear el reto nasal en aquellos pacientes con asma severa y en los que esta contraindicado el reto oral o bronquial, recomiendan suspender los corticoesteroides intranasales y sistémicos 7 días previos, así como los antagonistas de los leucotrienos con el mismo intervalo de tiempo, es decir, no hay indicación de suspender esteroides inhalados. Recomiendan evaluar síntomas clínicos (rinorrea, congestión nasal, estornudos, prurito, inyección conjuntival o disnea), mencionan que es necesario evaluar el número de estornudos y el resto con una escala análoga sin especificar un método de cuantificación. También evalúan el flujo nasal por rinomanometría anterior activa o acústica, la dosis total empleada es 16mg de aspirina. La reacción positiva se considera con la aparición de síntomas nasales como rinorrea, congestión o estornudos, sin especificar su estratificación o descenso del flujo nasal total de mas de 40%.³⁴

Utilidad de la rinomanometría

La obstrucción nasal es una sensación subjetiva, para lo cual es necesario un método objetivo con que evaluarla. La rinomanometría mide las resistencias nasales al flujo aéreo y nos permite medir las variaciones durante la provocación nasal. La rinomanometría anterior activa tiene algunas ventajas es fácil y relativamente rápida, incluso puede ser empleada en niños. Sin embargo

también tiene algunas desventajas, puede deformar el ostium con las piezas nasales, solo una fosa nasal puede ser evaluada a la vez, no puede ser usado en caso de perforación septal y los instrumentos deben de ser calibrados para cada determinación.

Experiencia en retos nasales con lisil-aspirina.

En esta institución se han llevado a cabo diversos protocolos diagnósticos con diferentes modalidades de reto. El mas reciente en el año 2009, empleando lisil-aspirina intranasal evaluando respuesta inmediata (20 min) y tardia (2-4 hrs), los resultados fueron aceptables (85% de sensibilidad, 96% de especificidad, con valor predictivo positivo de 96.7% y un valor predictivo negativo de 83%). No obstante cerca del 50% de los pacientes presentaron broncoespasmo. Los criterios de positividad en este reto son descenso del FEV1 mayor a 20% del inicial, descenso del flujo nasal total mayor al 40% o incremento en la escala clínica mayor a 10 puntos.

En este proyecto de investigación, la dosis acumulada de lisil-aspirina fue de 100 mg, igualmente con incrementos de 25 mg cada 30 minutos, sin esperar reacción tardía. Esta es la principal diferencia con los retos anteriormente realizados en nuestra institución, ya que éstos se realizaban con dosis acumuladas de 50 mg de lisil-aspirina y posteriormente se evaluaba respuesta tardía a las 2 y 4 hrs. La intención es acortar el tiempo del reto e incrementar la

sensibilidad del método diagnóstico, llevando la prueba a dosis acumuladas más altas con la finalidad de disminuir el porcentaje de falsos negativos.

De forma paralela a las mediciones de rinomanometría y espirometría, tradicionalmente se había evaluado clínicamente al paciente, dando un puntaje del 0 al 3, en 10 parámetros clínicos diferentes <tabla 1>, considerando como criterio de positividad un incremento de 10 puntos sobre la evaluación inicial. Dicha medición clínica es el enfoque de este estudio, la cual fue evaluada por dos observadores diferentes, con la finalidad de disminuir el rango de subjetividad, al determinar si la diferencia interobservador es poco significativa y a su vez determinar un punto de corte en el incremento de la puntuación para considerar el reto positivo, correlacionándolo con el descenso del flujo nasal.

Tabla 1. Escala clínica empleada en los retos intranasales previos con lisil-aspirina en el INER

| | | | | |
|----------------|--------|---------------|-----------------|-------------|
| 1.RINORREA | 0=NO | 1=LEVE | 2=MODERADA | 3=SEVERA |
| 2.ESTORNUDOS | 0=1 | 1=(1-5) | 2= (6-10) | 3= (11 o +) |
| 3.PRURITO | 0=NO | 1=LEVE | 2= MODERADO | 3= SEVERO |
| 4.OBS NASAL | 0=NO | 1=LEVE | 2= MODERADO | 3= SEVERO |
| 5.COLOR FACIAL | 0=ROSA | 1=ROJO LEVE | 2= R MODERADO | 3=R INTENSO |
| 6.CID TAMAÑO | 0=NV | 1=VISIBLE 1/3 | 2= VISIBLE 2/3 | 3=OCLUSIVO |
| 7.CID COLOR | 0=ROSA | 1=P/R LEVE | 2= P/R MODERADO | 3=P/R/C |
| 8.CII TAMAÑO | 0=NV | 1=VISIBLE 1/3 | 2= VISIBLE 2/3 | 3=OCLUSIVO |
| 9.CII COLOR | 0=ROSA | 1=P/R LEVE | 2=P/R MODERADO | 3= P/R/C |
| 10.CONJUNTIVA | 0=ROSA | 1=R LEVE | 2= R MODERADO | 3=R INTENSO |

R=ROJO P=PALIDO C=CIANOTICO NV=NO VISIBLE

La descripción de la obtención de las variables se menciona en el apartado de metodología

Justificación

El reto oral con aspirina es actualmente el método de elección para diagnóstico de Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina por su alta sensibilidad y especificidad. No obstante, esta limitada su realización en pacientes con asma severa debido a la mayor probabilidad de presentar efectos sistémicos. Por el contrario el reto nasal con lisil aspirina que hasta el momento se ha realizado en este instituto es un método seguro, rápido y eficaz en el diagnóstico de pacientes con Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina, sin embargo emplea una escala clínica como parte de sus criterios diagnósticos, la cual no ha sido validada. La validación de la escala clínica y su correlación con los valores obtenidos por rinomanometría y espirometría, podría realizar un constructo diagnóstico mayor confiabilidad de la prueba diagnóstico, incluso simplificar la elaboración de dicho método diagnóstico, al grado de omitir pruebas de medición del flujo nasal, procedimiento que de manera poco frecuente se realiza en otros centros hospitalarios por su poca difusión.

Hipótesis

La escala clínica tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la EREA, en comparación con el descenso del flujo nasal total obtenido por rinomanometría en el reto nasal con lisil-aspirina.

Objetivos Generales

- 1) Establecer los marcadores de exactitud de prueba diagnóstica del reto nasal con lisil-aspirina realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias en pacientes con sospecha de EREA
- 2) Validar la escala clínica empleada en el reto nasal con lisil-aspirina, mediante la determinación de la concordancia entre dos observadores.

Objetivos Específicos

- 1) Establecer los marcadores de exactitud de prueba diagnóstica del descenso de flujo nasal total en el reto nasal con lisil-aspirina en pacientes con sospecha de EREA.
- 2) Establecer los marcadores de exactitud de prueba diagnóstica del incremento del puntaje en la escala clínica en el reto nasal con lisil-aspirina en pacientes con sospecha de EREA.
- 3) Establecer los marcadores de exactitud de prueba diagnóstica del descenso del FEV1 en el reto nasal con lisil-aspirina en pacientes con sospecha de EREA.
- 4) Reportar la concordancia interobservador en la escala clínica del reto nasal con lisil-aspirina.
- 5) Describir la concordancia entre la escala clínica y la reducción del flujo nasal total.
- 6) Reportar la dosis óptima de aspirina por vía nasal para el diagnóstico de Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina.
- 7) Corroborar la seguridad del reto nasal con lisil-aspirina como método diagnóstico en la Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina.

Material y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo, experimental, descriptivo y transversal.

Se incluyeron en el estudio 2 grupos de pacientes:

1. Pacientes con historia probable de EREA con o sin poliposis nasal.
2. Pacientes con asma y antecedente de tolerancia al AAS y/o otros AINE's, con o sin rinosinusitis crónica o poliposis nasal.

Criterios de Inclusión.

- Pacientes mayores de 15 años con asma grave, con respecto a la clasificación de GINA, controlada y con antecedente de intolerancia a AAS u otro AINE.
- Pacientes mayores de 15 años con asma grave con respecto a la clasificación de GINA, controlada y sin antecedente de intolerancia a AAS u otro AINE.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes con asma descontrolada de acuerdo a los criterios de GINA (Global Initiative for Asthma) para asma descontrolada.
- Pacientes con Volumen Espiratorio Forzado al primer segundo (FEV1) basal menor al 80% del predicho.
- Pacientes con rinomanometría basal que registre Flujo Nasal Total (FNT) menor a 200 ml/min.

- Pacientes que no hayan dado consentimiento escrito para realizar el reto nasal.
- Pacientes sin suspensión de los medicamentos de acuerdo a los tiempos indicados para cada uno de estos.
- Pacientes con poliposis nasal grado IV.
- Pacientes con hiperreactividad nasal inespecífica.

Elaboración de reto nasal.

Previo al reto nasal se elaboró historia clínica por parte de los residentes del servicio de inmunología clínica y alergia.

A todos los pacientes se les suspendió con una semana de anticipación los esteroides intranasales en caso de ser portadores de poliposis y/o rinosinusitis, se restringió el uso de cualquier descongestionante intranasal, manteniendo exclusivamente como tratamiento los aseos nasales. Con 7 días de anticipación se restringió la toma de cualquier tipo antihistamínico y antagonistas de los leucotrienos. Los esteroides inhalados y los beta-agonistas de larga duración se suspendieron con 5 días de anticipación. La restricción para los beta-agonistas de corta duración fue de solamente de 12 hrs. En caso de tener tratamiento con anticolinérgicos inhalados, este se suspendió con 48 hrs de anticipación, mismo tiempo de suspensión en caso de ingesta de metilxantinas. En caso de empleo de corticoesteroides sistémicos 15 días previos al reto, este no se llevo a cabo.

La elaboración del reto estuvo a cargo del investigador principal (primer observador), el cual contaba con un segundo observado, ambos evaluadores son inmunólogos alergólogos con experiencia mínima de un año en la clínica de EREA del INER, quienes realizaron la evaluación y captura de los datos en un formato específico (Anexo 1), que incluía los datos generales del paciente, la escala clínica, mediciones de la función respiratoria y flujos nasales obtenidos por espirometría y rinomanometría respectivamente. Cabe resaltar que el segundo observador solo participa en la evaluación de la escala clínica, misma que es confidencial hasta finalizar el reto y no es comunicada al primer observador. Ambos observadores desconocían si el paciente tenía antecedente de intolerancia a la aspirina.

Se empleo un espirómetro-rinomanómetro Jaeger modelo Flowscreen calibrado diariamente y programado con los valores predichos para espirometría referido por Perez-Padilla.

Una vez evaluada la condición clínica del paciente y corroborando la suspensión de medicamentos de acuerdo a lo especificado, a través de interrogatorio dirigido; se procedio a desarrollar el reto nasal con lisil aspirina previa firma de consentimiento informado.

Se realizo espirometría basal hasta obtener criterios de repetibilidad y aceptabilidad que justifiquen un grado de calidad A. En caso de presentar

Capacidad Vital Forzada (FVC) o FEV1 menores al 80% del predicho, el reto era suspendido. Se realizaron dos mediciones de flujos nasales, considerándolas aceptables cuando no existía diferencia de más del 20% en el flujo nasal total, tomando en cuenta como valor basal la cifra mayor del flujo nasal total.

Con la finalidad de evaluar la presencia de hiperreactividad nasal inespecífica (HNI), se instilan en los cornetes medios 1 ml de solución salina a temperatura de 37 °C, 20 minutos después se realizó nueva rinomanometría, en caso de haber presentado descenso del FNT mayor al 50% se considera HNI y el reto era suspendido.

Descartada esta condición se continuó con el reto nasal manteniendo al paciente con medición continua de la saturación de oxígeno por medio de oximetría de pulso, además de contar con un acceso vascular permeable que permita la administración de medicamentos sistémicos en caso de reacción grave al AAS.

Para poder instilar Lisil aspirina a nivel nasal se elaboró una concentración en estado líquido de 50 mg/ml, mediante la dilución de un sobre de Coraspir^{MR} (Acetil Salicilato de Lisina) 160 mg (equivalentes a 80 mg de ácido acetilsalicílico) en 3.2 ml de solución salina al 0.9%.

Se instila (pipeta Eppendorf) en cada cornete medio 250 microlitros de la solución previamente descrita que equivalen a 12.5 mg de lisil-aspirina dando una dosis total de 25 mg, posterior a 20 y 30 minutos se realiza rinomanometría y espirometría respectivamente, si existe un descenso del 40% o mas en el flujo nasal total se considera reto positivo, si el FEV1 presenta una caída del 20% o más del valor inicial también se considera como reto positivo. En caso de no presentar criterios de positividad, se instilan nuevamente 12.5 mg de lisil-aspirina en cada cornete para evaluar criterios de positividad por medio de rinomanometría y espirometría a los 20 y 30 minutos posteriores a esta nueva instilación. La ausencia de criterios positividad, conlleva a realizar nuevas instilaciones de 12.5 mg en cada narina con la misma frecuencia de las valoraciones. Este paso se repite hasta una cuarta ocasión si no existe descenso del flujo nasal o del FEV1, es decir, dosis acumulada de lisil-aspirina de 100 mg.

Las valoraciones de los observadores se realizaron de forma independiente posterior a la medición de los flujos nasales y la realización de espirometria.

En caso de presentar criterios positividad, ya sean nasales o bronquiales, de forma inmediata se administran corticoesteroides sistémicos, prednisona a razón de 1 mg/kg por vía oral, para evitar una respuesta tardía severa. Si la reacción presentada fue broncoespasmo se inician micronebulizaciones con beta-agonista de de corta acción, salbutamol 0.5 mg en tres ocasiones con

espacio de 20 minutos entre cada una y se egresa al paciente hasta que este hayan cesado sus síntomas.

El paciente se citó al a las 24 hrs. siguientes y a los días 7 y 14 para revisión realizando espirometría y evaluación clínica.

En el (Anexo 2) se resume mediante un diagrama flujo la secuencia del reto nasal con Lisil-aspirina.

Obtención de los valores de la escala clínica

En la tabla 1 se mencionan las 10 variables de la escala clínica, a continuación se comentan los criterios para otorgar la puntuación por los observadores de cada una de las variables.

- Rinorrea: Se otorga puntuación de 0 cuando está ausente. La puntuación 1 (leve), 2 (moderada) y 3 (severa) se realiza es en base a una escala análoga.
- Estornudos: Se otorga puntuación de 0 cuando están ausentes. De acuerdo al número de estornudos presentados entre cada administración de lisil-aspirina, se otorga la puntuación del 1 al 3, como se enuncia entre paréntesis en la tabla 1.
- Prurito: Se otorga puntuación de 0 cuando esta ausente. La puntuación del 1 al 3 es en base a escala análoga
- Obstrucción nasal: Se otorga puntuación de 0 cuando está ausente. La puntuación del 1 al 3 es en base a escala análoga

- Color facial: Se determina en relación a la presencia de eritema. La puntuación 0 corresponde a la ausencia del mismo. La puntuación del 1 al 3 es de acuerdo a la exploración del observador
- Tamaño del cornete inferior derecho e izquierdo. Se otorga una puntuación de 0 a 3 por cada cornete. 0=No visible, 1=Visible con oclusión de un tercio de la cavidad nasal, 2=Visible con oclusión de dos tercios de la cavidad nasal y 3=Oclusión completa de la cavidad nasal.
- Color del cornete inferior derecho e izquierdo. Se otorga una puntuación de 0 a 3 por cada cornete. La puntuación 0 corresponde a un color rosado. La puntuación del 1 al 3 es de acuerdo a la exploración del observador, en base a la graduación de eritema o palidez.
- Conjuntiva. La puntuación 0 corresponde a un color rosado. La puntuación del 1 al 3 es de acuerdo a la exploración del observador, en base a la graduación de eritema

Análisis estadístico

Se utilizó el programa STATA v17.0 y STATISTICA v7.0. Se calcularon los marcadores de exactitud del reto nasal con lisl-aspirina. Para el análisis de variable cuantitativas, se utilizaron pruebas no paramétricas mediante la prueba de Wilcoxon y concordancia inter e intraobservador con análisis de kappa. Para el análisis de proporciones se utilizó prueba de X^2 de Fisher. El análisis de correlación se realizó a través de la prueba de Spearman.

Consideraciones éticas

Las complicaciones esperadas al realizar el reto nasal con Lisil Aspirina serán síntomas localizados a vía aérea superior comprendiendo obstrucción nasal, rinorrea, prurito nasal, estornudos en salva, hiperemia conjuntival en el grupo de los pacientes que tengan Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina, en los otros dos grupos no se espera tener ninguna complicación.

Los sujetos participantes serán voluntarios sanos, pacientes con sospecha clínica de EREA, y asma que accedan a participar en el estudio. Todos los participantes firmaran una carta de consentimiento informado, en caso de los menores de edad será alguno de sus padres o tutores legales quienes firmen el consentimiento informado

Esta investigación se llevó a cabo de acuerdo con la última versión de la declaración de Helsinki, las buenas prácticas clínicas y con los requisitos legales locales. Se sometió el protocolo al comité ético del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias previo una aprobación escrita antes del inicio del protocolo.

Antes de ser incluidos en el protocolo, los sujetos firmaron un consentimiento informado (Anexo 3), después de que fueron informados de la naturaleza del protocolo y de los riesgos que este conlleva.

Resultados

Se realizaron un total de 17 retos con lisil-aspirina, del periodo comprendido de Enero a Junio del 2011.

Dos de estos retos fueron excluidos debido a que los pacientes presentaron hiperreactividad nasal inespecífica y no se contemplaron para el análisis estadístico.

Un total de 15 pacientes, 10 mujeres y 5 hombres, fueron incluidos en el estudio, Los 15 pacientes con diagnóstico de asma severa, de acuerdo a la clasificación realizada por GINA 2009 (tratamiento en el paso 4 o mas) 8 pacientes tenían antecedente de intolerancia a ASS y/o AINE´s. Los 7 pacientes sin historia de intolerancia, habían consumido AINE´s o ASS en los últimos 2 años sin presentar reacción. La media de edad fue de 39 años, con una desviación estándar de 13.5. El paciente más joven sometido a reto fue de 16 años, mientras que el mas longevo de 60 años.

El 100% de los pacientes que tenían historia sugerente de EREA eran portadores de poliposis nasal, esta condición solo se repitió en el 57.14% de los pacientes con asma.

Al evaluar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo incluyendo los 3 criterios empleados de forma tradicional en nuestro instituto (Descenso del FEV1 >20%, descenso del flujo nasal total >40% o aumento de la escala clínica de mas de 10 puntos, con respecto a los valores iniciales; comparados con el antecedente de intolerancia a AINE´s y/o AAS) se obtuvieron los siguientes resultados:

Sensibilidad: 87%

Especificidad: 100%

Valor predictivo positivo: 100%

Valor predictivo negativo: 87%

Los valores de la escala clínica analizados para este rubro, fueron de un solo observador (observador 1), mismo que fue el realizador de todos los retos.

La dosis acumulada en los 7 pacientes con asma sin historia de intolerancia fue de 100 mg de lisl-aspirina y en 1 paciente con antecedente de intolerancia que fue negativo en los tres criterios. EL 57.14% de lo pacientes con antecedente de intolerancia presento algún criterio de positividad con dosis acumulada 50mg y el 42.86% lo presentó con dosis acumulada de 75mg. El 87.5% de pacientes con historia de intolerancia presentaron al menos un criterio diagnóstico a los 30 minutos de la aplicación de lisl-aspirina. El 13.33% del total de la muestra presentó broncoespasmo, como criterio de positividad sin dificultad respiratoria importante, no fue necesaria la administración de medicamentos intravenosos, el broncoespasmo en ambos pacientes remitió con micronebulizaciones con 500 mcg de salbutamol en tres ocasiones con intervalo de 20 minutos entre cada una de ellas. En las evaluaciones subsecuentes a las

24 hrs, 7 y 14 días posterior al reto no había síntomas bronquiales o nasales en ninguno de los pacientes sometidos a reto.

Se evaluó sensibilidad, positividad, VPP y VPN con cada uno de los criterios diagnósticos establecidos (Tabla 2). Obteniendo cifras de especificidad y VPP del 100% con los tres parámetros. La sensibilidad y el VPN mas bajos fue en relación al descenso del FEV1, siendo de 25 y 53% respectivamente.

Tabla 2. Marcadores de exactitud con los diferentes criterios de positividad

| | FNT < 40% | FEV1<20% | Escala clínica |
|----------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|
| Sensibilidad | 75% | 25% | 87% |
| Especificidad | 100% | 100% | 100% |
| VPP | 100% | 100% | 100% |
| VPN | 77% | 53% | 87% |

VPP=Valor predictivo positivo
VPN=Valor predictivo negativo

Al aplicar la prueba no paramétrica de Wilcoxon, en los retos positivos y negativos, entre los valores de FEV1 inicial contra el FEV1 final, no se obtuvieron diferencias significativas ($p=0.398$), mismo hallazgo fue encontrado en el FNT inicial contra el FNT final ($p=0.139$), no obstante si existieron diferencias significativas al evaluar el puntaje obtenido en la escala clínica (EC) inicial contra la EC final ($p=0.0006$). Sin embargo, en los pacientes con reto positivo con antecedente de intolerancia, la diferencia fue significativa al

comparar el FNT inicial contra el FNT final, así como en la EC inicial contra EC final, con valores de $p=0.02$ y $p=0.027$ respectivamente. La comparación de los FEV1 inicial y final no resultó en valores estadísticamente significativos ($p=0.46$). Al comparar la proporción de los retos nasales con disminución del FNT mayor al 40% con la proporción de retos nasales que incrementaron 10 puntos en la escala de métodos clínicos con respecto a su valor basal, se obtuvo una χ^2_F con $p=0.0014$.

La correlación mediante prueba de Spearman del descenso del FNT >40% con el valor de los puntajes superiores a 10 puntos en la escala clínica obtiene una fuerte asociación ($r=0.81$) con una $p=0.004$.

La concordancia de la escala clínica tanto en el observador 1 y 2 con respecto a la caída del FNT >40% es alta, con una $\kappa=0.92$ con una $p=0.002$. La concordancia entre ambos observadores al evaluar los retos positivos, es decir que presentaron diferencias mayores de 10 puntos con respecto al inicial, es perfecta, con una $K=1$ y una $p=0.02$.

Las tablas de 2x2 y los gráficos se muestran en el Anexo 4.

Discusión

Al ser una entidad patológica subdiagnosticada, con ausencia de pruebas *in vitro* o de gabinete para su diagnóstico, la búsqueda de nuevas técnicas diagnósticas y/o la mejora de las ya conocidas para la EREA sigue siendo un desafío continuo. Ante esta situación, las pruebas de provocación se mantienen como la única opción de confirmación diagnóstica en pacientes con sospecha de la enfermedad, sin restarle importancia a un adecuado y minucioso interrogatorio en la historia clínica, misma que en los pacientes con asma severa y EREA funge como estándar de oro, al no estar recomendado el reto oral como opción.³⁴

Los esfuerzos y avances en el diagnóstico de EREA se han concentrado por muchos años en centros de investigación europeos, de manera reciente, Gonzalez-Pérez³⁵ y colaboradores reportaron en 2011 los marcadores del exactitud del reto nasal con lisil-aspirina como prueba diagnóstica, los cuales son similares a los reportados en el presente estudio (sensibilidad 86%, especificidad 100%, valor predictivo positivo 100% y valor predictivo negativo 87%) al compararlos con la prueba de provocación oral, situación que no es factible para nuestra población de estudio al ser portadores de asma severa, definiéndola por criterios de GINA. Al igual que nuestra prueba, ellos evalúan descenso del flujo nasal total y un aumento en la escala clínica como criterios de positividad, la escala clínica evaluó signos locales (nasales, conjuntivales y

cutáneos) o síntomas bronquiales, estratificados del 0 (ausente) al 3 (síntomas severos), todos de manera subjetiva, sin que existiera elaboración de un puntaje para un punto de cohorte que definiera el reto como positivo, solo se describen como un hallazgo que refuerza el criterio de positividad del descenso del FNT siendo solo datos observador-dependientes. La dosis de aspirina acumulada en el estudio de González-Perez fue de 14 mg y se evaluó respuesta inmediata y tardía a las 2 hrs. No se reportaron reacciones sistémicas de gravedad.³⁵

Si bien, Patriarca y colaboradores³⁶ fueron los primeros en reportar al inicio de la década de los 90 su experiencia en retos nasales con lisil-aspirina, no fue hasta los estudios de Milewski³³ y Alonso-Llamazares³² cuando se obtuvo una sensibilidad considerable (86.5% y 80% respectivamente), mismos que son el constructo de las guías europeas. En nuestro estudio, que como limitante relativa tiene el solo emplear pacientes con asma severa a los que no se les realizo reto oral para no someter a los pacientes a un riesgo mayor, se reporta una sensibilidad del 87%, además de especificidad y VPP tan altos al compararlos con el antecedente de intolerancia a AAS y/o AINE`s (100% en ambas) como el estudio de González-Perez.³⁵

Tanto en las únicas guías publicadas³⁴ como en el estudio mas reciente publicado,³⁵ la escala clínica empleada no se encuentra validada. La finalidad principal del presente estudio fue corroborar que el criterio diagnóstico subjetivo

durante el reto fuese reproducible, se encontró una concordancia perfecta al comparar diferencias interobservador al considerar un reto como positivo.

Con la finalidad de correlacionar valores subjetivos como objetivos demostramos una fuerte asociación entre el descenso del flujo nasal con el incremento de 10 puntos en nuestra escala clínica, la cual esta desglosada y obtiene puntos de forma específica tanto por interrogatorio como por exploración física, de esta manera disminuyendo las discordancias interobservador a diferencia de la literatura especializada, dicha validación, permite seguir considerando la clínica durante el reto como criterio de positividad, misma que en nuestro estudio incremento la sensibilidad en un 12%, en comparación a solo considerar el descenso del flujo nasal total como criterio de positividad. (87% vs 75%)

Con respecto a la dosis acumulada de lísil-aspirina, corroboramos que el incrementar la dosis hasta 100mg (equivalentes a 50 mg de AAS) no incrementa la posibilidad de diagnóstico, ya que todos los pacientes que presentaron positividad al reto fue con dosis menores a 75mg de lisil-aspirina (equivalentes a 37.5 mg de AAS), no obstante el 42% de nuestros pacientes presentó reto positivo con esa dosis, por lo tanto consideramos que la dosis óptima acumulada para interrumpir el reto es de 75mg de lisil-aspirina, siempre y cuando el criterio diagnóstico sea solo con reacciones inmediatas; a diferencia de los retos nasales descritos en la literatura, donde al acumular la dosis máxima y no presentar reacción a los 30 minutos, se realizan evaluaciones a las 2 hrs para

corroborar la presencia o ausencia de criterios clínicos y/o disminución del flujo nasal por rinomanometría, técnica también empleada de forma previa en nuestro departamento. Con la técnica actual en la que se emplean dosis acumuladas mayores, pero evaluando solo respuestas tempranas, se lograron obtener cifras superiores o equiparables a las reportadas en la literatura^{32,33,36} en los marcadores de exactitud de la prueba diagnóstica; simplificando el método, acortando el tiempo de la prueba y manteniendo una adecuada seguridad.

Con respecto a la seguridad de la prueba, no se reportaron reacciones sistémicas graves tanto inmediatas como tardías, el considerar solo reacciones tempranas, permite interrumpir la prueba e iniciar tratamiento oportuno. A pesar de que 2 pacientes presentaron broncoespasmo y descenso del FEV1 mayor al 20%, no hubo dificultad respiratoria importante ni descensos en la oximetría de pulso. Un punto importante a considerar en nuestro estudio es la suspensión de glucocorticoesteroides inhalados 5 días previos a la realización del estudio, misma suspensión que no está considerada en las guías ni en el reporte más reciente de retos con lisil-aspirina intranasal, además de la inclusión de pacientes únicamente con asma severa.

Conclusiones:

- Los marcadores de exactitud del reto nasal con lisil-aspirina con la metodología realizada en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias son equiparables o superiores a los reportados previamente en la literatura mundial.
- La escala clínica empleada en el reto nasal con lisil-aspirina es reproducible y tiene valores de concordancia interobservador perfectos al considerarla como positiva en pacientes portadores de EREA.
- El puntaje otorgado a la escala clínica empleada en el reto nasal con lisil-aspirina tiene una fuerte asociación con el descenso del flujo nasal, lo que permite correlacionar los criterios de positividad subjetivos y objetivos.
- El método empleado para la realización de la prueba de provocación con lisil-aspirina en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en los pacientes con EREA, es un método seguro, rápido y confiable.
- La dosis de lisil-aspirina acumulada, ideal para interrumpir el reto nasal en pacientes con sospecha de EREA es de 75 mg en esta muestra, sin embargo es necesario incrementarla para poder establecer dicho valor.

- A pesar de la concordancia de la escala clínica entre dos observadores diferentes, su asociación fuerte con el descenso del flujo nasal total, y su mayor sensibilidad en comparación a los otros criterios de positividad, aun es aventurado recomendar su exclusividad como criterio diagnóstico hasta obtener un tamaño de muestra mayor.
- El presente estudio fundamenta su utilidad no solo por los hallazgos encontrados con una modalidad distinta de prueba de provocación en comparación a los ya publicados, sino que además no existen reportes de dichas pruebas en población latinoamericana.

Bibliografia

1. Lewis H, Davis D, Steinke W. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Eng J Med*. 1983, 309 (7): 396–403.
2. Macdonald S. Aspirin use to be banned in under 16 year olds. *BMJ*. 2002, 325 (7371): 988.
3. Mary Bellis. History of Aspirin. 1997. About.com: Inventors
4. Nidal MF, Abrami P, Lermeyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 1922;30:189-92.
5. Samter M, Beers RF. Concerning the nature of the intolerance to aspirin. *J Allergy* 1967;40:281-93
6. Stevenson D, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Clasification of allergy and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 177-80
7. Stevenson D, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-86
8. Delaney JC. The diagnosis of aspirin idiosyncrasy by analgesic challenge. *Clin Allergy* 1976;6:117-81
9. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434-7
10. McDonald J, Mathison DA, Stevenson DD, Aspirin intolerance in asthma detection by challenge. *J Allergy Clin Immunology* 1972;50:198-207
11. Fahrenholz JM. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24: 113
12. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 717

13. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin induced asthma. AIANE Investigators. European Network of Aspirin Induced Asthma. *Eur Respir J* 2002;16: 432-6
14. Berkes, EA. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24:137
15. Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy* 1987;59:113-9
16. Stevenson DD, Zuraw BL. Pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 24:169
17. Chiang N, Arita M, Serhan CN. Anti-inflammatory circuitry: lipoxin, aspirin-triggered lipoxins and their receptor ALX. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73:163-77
18. Chiang N, Bermudez EA, Ridker PM, Hurwitz S, Serhan CN. Aspirin triggers antiinflammatory 15-epi-lipoxin A4 and inhibits thromboxane in a randomized human trial. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101:15178-83
19. Menzies D, Nair A, Meldrum K. Effect of aspirin on airway inflammation and pulmonary function in patients with persistent asthma. *J Allergy clin immunol*.2008; 121 (5): 1184-89
20. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913–921
21. Shore SA, Austen KF, Drazen JM. Lung biology in health and disease: Lung cell biology. In: *Eicosanoids and the Lung*, L'Enfant, C, Massaro, D (Eds), Marcel Dekker, Inc, New York 1989
22. Laitinen A, Haahtela, T, et al. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet* 1993; 341:989
23. Dahlen B. Treatment of aspirin-intolerant asthma with antileukotrienes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S137
24. Sanak M, Levy BD, Clish CB, Chiang N, Gronert K, Mastalerz L, et al. Aspirin tolerant asthmatics generate more lipoxins than aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* 2000;16:44-9
25. Nizankowska-Mogilnicka Bochenek E. Mastalerz L. Guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. 2007; *Allergy* 2007: 62: 1111–1118

26. Nizankowska E, Szczeklik A. Glucocorticosteroids attenuate aspirin-precipitate adverse reactions in aspirin tolerant patients with asthma. *Ann Allergy* 1989;63:159–164.
27. Bianco S, Robushi M, Patrigni G. Aspirin induced tolerance in aspirin-induced asthma detected by a new challenge tests. *J Med Sci* 1977;5:129–130
28. Nizankowska E, Bestyn´ska Krypela, C´miel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15:863–869
29. White A, Timothy B, Stevenson D. Intranasal ketorolac challenge for the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 97 (2): 190-5
30. Sowerwine K, Petrie K, Baraniuk J. Ketorolac Nasal Provocation in Aspirin Sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 S236
31. Reyna JM. Reto nasal con L-aspirina como método diagnóstico para pacientes con EREA en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Tesis Profesional de Inmunología Clínica y Alergia. 2010
32. Alonso-Llamazares A, Martínez-Cocera 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; 57:632–635
33. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101: 581-6
34. Nizankowska E, Bochenek G, Mastalerz L. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111–1118
35. González-Pérez R, Poza-Guedes P, Vives-Conesa R. The nose as a target organ in the diagnosis of severe aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Rhinol Allergy* 2011; 25:166-69
36. Patriarca G, Nucera E, Di Rienzo V. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 581-86

Anexo 1. Hoja de captura de datos

INER
DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
RETO CON LISILASPIRINA

NO. EXPEDIENTE INER _____

NOMBRE _____ EDAD _____ GÉNERO _____ TALLA _____ cm

PESO _____ Kg.

FAMILIAR RESPONSABLE _____ PARENTESCO _____

TEL. _____

DOMICILIO _____

DIAGNOSTICO PRE-RETO: _____ DIAGNOSTICO POST RETO: _____

RESULTADO DEL RETO: POSITIVO () NEGATIVO ()

| HORA | FVC litros/(%) | FEV1 litros/(%) | FEV1/FVC (%) | Flujo Der (ml/seg) | Resistencia Der | Flujo Izq (ml/seg) | Resistencia Izq | Flujo Nasal Total (FNT) | Escala Clínica | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|-------------------|--------------------|-----------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|----------------------------------|----------------|---|---|---|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----|-----|--|--|--|
| | | | | | | | | | R | E | P | O | C | T _{CD} | C _{CD} | T _{CI} | C _{CI} | Cn | Tot | | | |
| Inicial | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sol salina 0.9% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 25mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 50mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 75mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2hrs post a reto | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

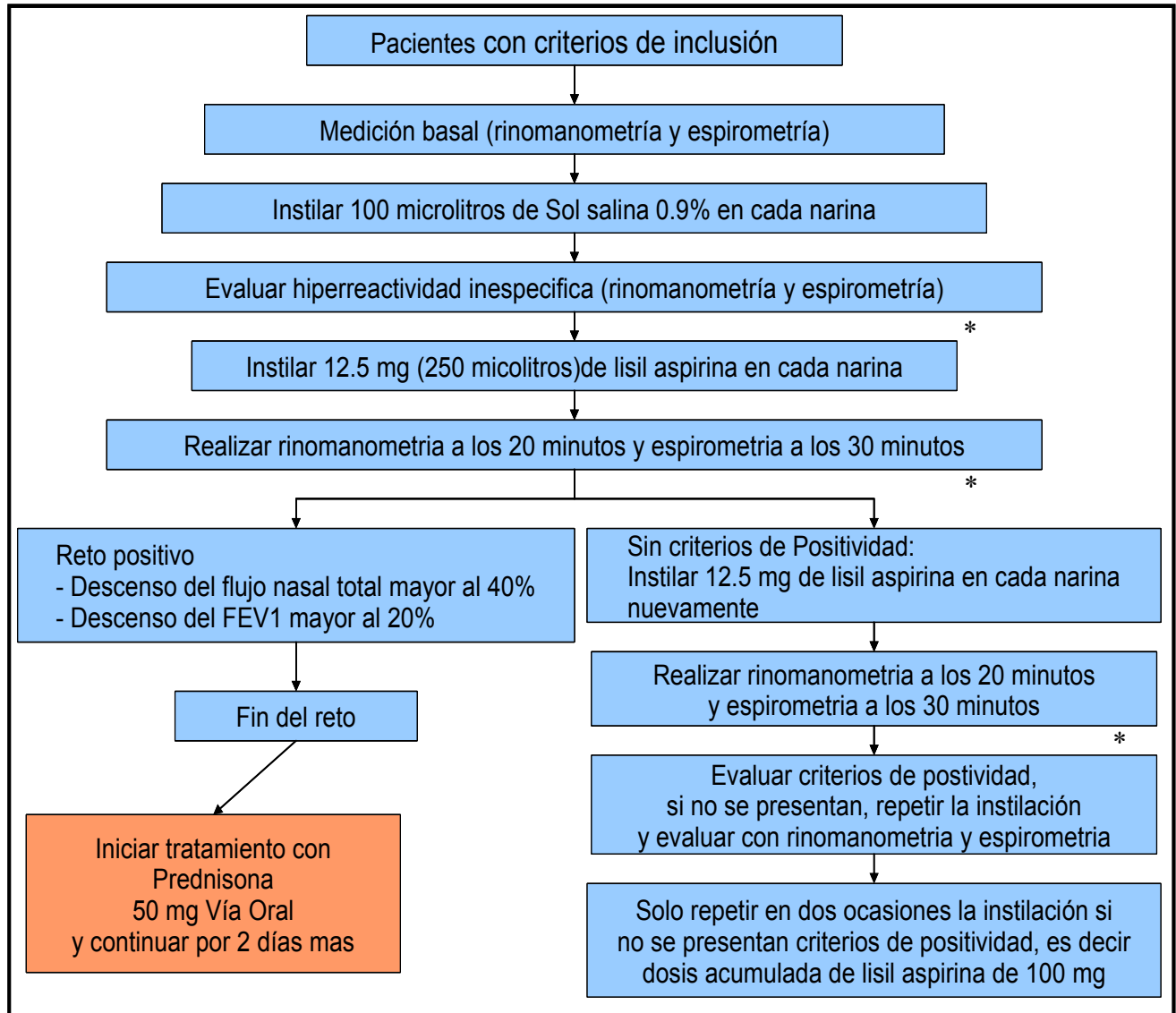
Escala clínica

| | | | | |
|--------------|--------|---------------|-----------------|-------------|
| RINORREA | 0=NO | 1=LEVE | 2=MODERADA | 3=SEVERA |
| ESTORNUDOS | 0=1 | 1=(1-5) | 2= (1-6) | 3= (11 o +) |
| PRURITO | 0=NO | 1=LEVE | 2= MODERADO | 3= SEVERO |
| OBS NASAL | 0=NO | 1=LEVE | 2= MODERADO | 3= SEVERO |
| COLOR FACIAL | 0=ROSA | 1=ROJO LEVE | 2= R MODERAD | 3=R INTENSO |
| CID TAMAÑO | 0=Nv | 1=VISIBLE 1/3 | 2= VISIBLE 2/3 | 3=OCLUSIVO |
| CID COLOR | 0=ROSA | 1=P/R LEVE | 2= P/R MODERADO | 3=P/R/C |
| CII TAMAÑO | 0=Nv | 1=VISIBLE 1/3 | 2= VISIBLE 2/3 | 3=OCLUSIVO |
| CII COLOR | 0=ROSA | 1=P/R LEVE | 2=P/R MODERADO | 3= P/R/C |
| CONJUNTIVA | 0=ROSA | 1=R LEVE | 2= R MODERADO | 3=R INTENSO |

R=ROJO P=PALIDO C=CIANOTICO NV=NO VISIBLE

OBSERVACIONES:

Anexo 2. Algoritmo de elaboración del reto nasal con de lisil-aspirina



*Valoración de la escala clínica

INER
DEPARTAMENTO DE INMUNOGENETICA Y ALERGIA
CARTA DE CONSENTIMIENTO

México D.F. a _____ de _____ 20

Yo _____ autorizo de manera libre y autónoma al personal médico y paramédico del departamento de Inmunogenética y Alergia del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias para que me sea realizado el **reto con nasal con lisil-aspirina** para el Protocolo **Validacion De La Escala Clinica En El Reto Nasal Con Lisil Aspirina En Pacientes Con Enfermedad Respiratoria Exacerbada Por Aspirina**

Manifiesto que **SI** se me ha informado de forma amplia y entendible en que consisten dichos estudios y procedimientos, los beneficios que se esperan obtener, las posibles reacciones y efectos adversos que pudieran presentarse durante los mismos, así como en el tratamiento médico. En caso de que se presenten tales efectos es mi obligación acudir al servicio médico más cercano si es preciso y de ser posible comunicarme o visitar al departamento de Inmunogenética y Alergia o al servicio de Urgencias para ser atendido (a) u orientado (a).

Estoy conciente de que los médicos y paramédicos encargados de mi atención están plenamente capacitados para realizarlo y actúan de buena fe. **SI** después de recibir toda la información suficiente y aclarar todas mis dudas **NO** acepto los estudios y/o tratamiento que se me proponen, solicito se respete mi libre decisión y deslindo al personal médico y paramédico de toda responsabilidad, ya que estoy informado (a) de que esta negativa puede resultar en daños para mi salud.

SI AUTORIZO

NO AUTORIZO

Nombre y firma del paciente

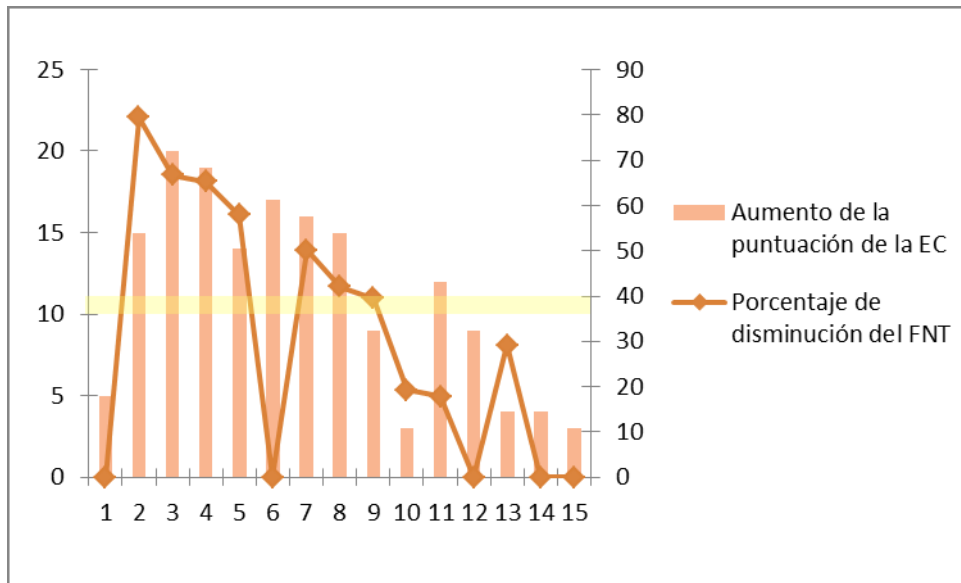
Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del médico

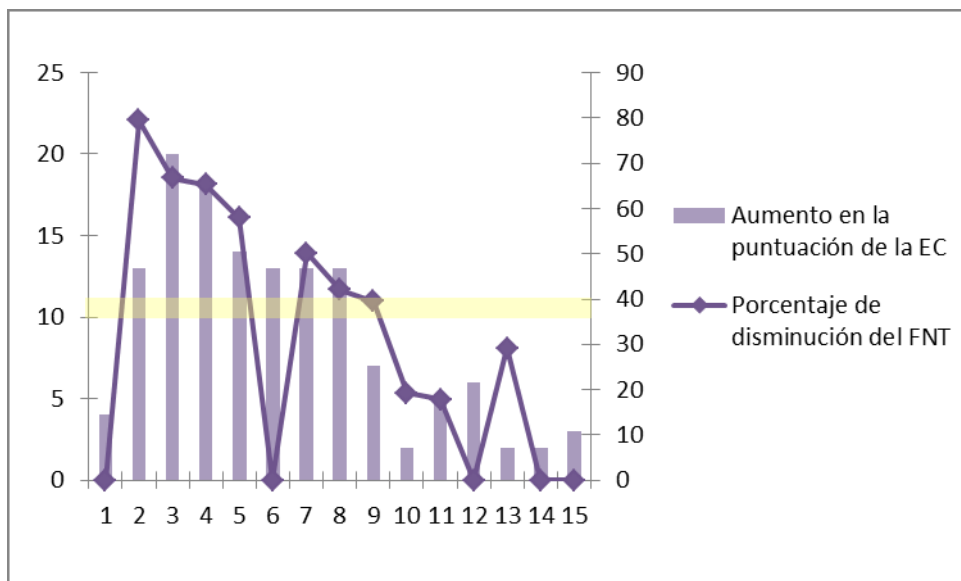
Nombre y firma del testigo

Anexo 4.

Relación entre el descenso del FNT inicial - final (%) y el aumento en puntos de la EC inicial – final (observador 1)



Relación entre el descenso del FNT inicial - final (%) y el aumento en puntos de la EC inicial – final (observador 2)



Anexo 4. (continúa) Tablas 2x2 con los diferentes criterios diagnósticos

| | | Antecedente de intolerancia | | |
|-----------------------|---|-----------------------------|---|-----------|
| | | + | - | |
| Descenso del FNT >40% | + | 6 | 0 | 6 |
| | - | 2 | 7 | 9 |
| | | 8 | 7 | <u>15</u> |

Sensibilidad = 75%

Especificidad = 100%

VPP = 100%

VPN = 77%

| | | Antecedente de intolerancia | | |
|------------------------|---|-----------------------------|---|-----------|
| | | + | - | |
| Descenso del FEV1 >20% | + | 2 | 0 | 2 |
| | - | 6 | 7 | 13 |
| | | 8 | 7 | <u>15</u> |

Sensibilidad = 25%

Especificidad = 100%

VPP = 100%

VPN = 53%

| | | Antecedente de intolerancia | | |
|--------------------------------|---|-----------------------------|---|-----------|
| | | + | - | |
| Incremento en la EC >10 puntos | + | 7 | 0 | 7 |
| | - | 1 | 7 | 8 |
| | | 8 | 7 | <u>15</u> |

Sensibilidad = 87%

Especificidad = 100%

VPP = 100%

VPN = 87%