



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“Ismael Cosío Villegas”

“Comparación de la Hiperreactividad Bronquial entre pacientes con Enfermedad Respiratoria exacerbada por Aspirina y pacientes con Asma”

TESIS

Para obtener el título de Subespecialista en
INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ALERGIA

Presenta:

Karla Paola Ruiz Cervantes

Asesores:

Dr. Luis Manuel Terán Juárez

Dra. María de la Luz García Cruz

Dr. Gandhi Fernando Pavón Romero

Dr. Fernando Ramirez Jimenez

México D.F. 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS**

“Ismael Cosío Villegas”

*“Comparación de la Hiperreactividad Bronquial entre pacientes con
Enfermedad Respiratoria exacerbada por Aspirina y pacientes con Asma”*

DR. JORGE SALAS HERNÁNDEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DR. LUIS MANUEL TERÁN JUÁREZ

JEFE DEL SERVICIO DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ALERGIA

DRA. MARÍA DE LA LUZ GARCÍA CRUZ

MEDICO DE BASE DEL SERVICIO DE INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ALERGIA

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS:

Por haberme dado el tesoro más valioso que puede dársele a una hija "sus padres". Por acompañarme en todo momento, proveerme de todo lo necesario, por no haber dejado que me rinda en ningún momento y darme la fortaleza para seguir adelante.

A MIS PADRES:

Quienes con su confianza, cariño, amor y apoyo incondicional en todo momento sin escatimar esfuerzo alguno me han convertido en una persona de provecho ayudándome al logro de una meta más en mi vida, gracias por compartir mis tristezas y alegrías, éxitos y fracasos, por todos los detalles que me han brindado por sus consejos, su paciencia por estar conmigo en todo momento y por hacer de mi lo que soy y a ser mejor cada día, por ser unos excelentes padres.

A MI HERMANA:

Por su cariño, apoyo, confianza y comprensión, por creer en mí, por compartir momentos felices en nuestra infancia y hasta la actualidad, por soportar las travesuras que le hacia, por simplemente ser la mejor hermana que uno pueda pedir

A MI ABUELITO EZEQUIEL:

Quien de una u otra manera siempre estuvo al pendiente de mi a lo largo de todo este proceso, brindándome su cariño, amor y confianza, porque su experiencia y sabiduría han sido siempre una inspiración.

A TODOS MIS AMIGOS:

Por ser esa clase de personas que todo lo comprenden y dan lo mejor de sí mismos sin esperar nada a cambio, porque saben escuchar y brindar ayuda cuando es necesario, por todos esos momentos y esas experiencias que hemos compartido juntos y de las cuales hemos aprendido, por todo eso se han ganado mi cariño y respeto.

A MI TUTOR DE TESIS Y A MIS ASESORES DE TESIS

Gracias por su asesoramiento y estímulo para seguir adelante y seguir creciendo intelectualmente, porque sin su apoyo no hubiera podido alcanzar una meta más en mi vida

A TODOS MIS TIOS Y PRIMOS:

Quienes siempre han creído en mi y en que pueda alcanzar y lograr todas mis metas gracias por su apoyo y confianza.

Este nuevo logro en mi vida se lo dedico a todos ustedes

Los Quiere Karla Paola Ruiz Cervantes

*No mires atrás,
Ten confianza,
porque todo lo que suceda
es enseñanza para tu vida
Encuentra siempre algo positivo
en todas tus experiencias*

*Sueña lo que quieras soñar; ve adonde quieras ir; sé lo que quieras
ser;
porque tienes tan solo una vida y una oportunidad para hacerlo.
Ve sin dudar tras tus sueños porque el universo conspira a tu favor
Las cosas más bellas siempre llegan cuando menos las
esperas.....*

INDICE

Introducción (Marco Teórico).....	1
Asma e hiperreactividad bronquial.....	1
Reto con Metacolina.....	4
Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina.....	8
Planteamiento del Problema.....	10
Justificación.....	10
Hipótesis	10
Objetivos.....	11
Material y Métodos.....	12
Población.....	12
Criterios de inclusión.....	12
Criterios de exclusión.....	13
Resultados.....	16
Discusión y Conclusión.....	22
Referencias.....	25
Anexos.....	34

“Comparación de la Hiperreactividad Bronquial entre pacientes con Enfermedad Respiratoria exacerbada por Aspirina y pacientes con Asma”

INTRODUCCION:

I. ASMA E HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

El asma es un serio problema de salud pública a nivel mundial, se estima que afecta aproximadamente a 300 millones de individuos.¹ Su prevalencia va en aumento y representa una carga significativa, que afecta la calidad de vida, el ausentismo escolar y laboral, lo cual repercute en la productividad del paciente. Así mismo produce un aumento significativo de los costos a nivel de los sistemas de salud; debido a que en una mayor proporción el asma se encuentra mal controlado.¹

En México se calcula que el 6 % de la población adulta, cursa con esta enfermedad y es una de las principales causas de morbilidad hospitalaria y de ingresos a urgencias. En el 2009 INEGI reporta que el asma se encuentra dentro de las primeras 15 causas de morbilidad en nuestro país, atendiendo a 209,300 pacientes en ese año.^{2,3} La prevalencia en el adulto difiere en función del método diagnóstico utilizado y la zona geográfica. Un estudio realizado en España en Bizkaia reporta un 4.9% de pacientes con asma definido por síntomas y en un 1.1% cuando es definida por síntomas y la hiperreactividad bronquial.¹

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, en la cual diversas células y elementos celulares desempeñan un papel importante. La inflamación crónica induce a un aumento en la hiperreactividad de la vía aérea o hiperreactividad bronquial (HRB), que provoca episodios recurrentes de sibilancias, disnea, dificultad respiratoria y tos de predominio nocturno. Estos episodios se asocian generalmente a una obstrucción extensa y variable del flujo aéreo pulmonar que a menudo es reversible, ya sea espontáneamente o con tratamiento.¹

La inflamación bronquial en el asma induce la estimulación de varias células inflamatorias que incluyen mastocitos, eosinófilos y linfocitos T. La remodelación bronquial se describe como un aumento del grosor de la pared bronquial secundario a alteraciones estructurales diversas que incluyen cambios epiteliales, engrosamiento de la membrana subepitelial, aumento en el depósito de

la matriz extracelular (MEC), hipertrofia e hiperplasia de las glándulas mucosas y células caliciformes, neoangiogénesis y el aumento de la masa del músculo liso bronquial (MLB).⁴

Por lo tanto, la asociación entre HRB y la inflamación con o sin remodelación de la vía aérea caracterizan fisiopatológicamente al asma. La HRB se define como el estrechamiento de las vías respiratorias principales a consecuencia de una amplia gama de estímulos y que es responsable del cuadro clínico característico mencionado con anterioridad.¹

Las principales células implicadas en la HRB son las células del MLB. La contracción de este tejido puede ser inducida por una variedad de mensajeros extracelulares, que ejercen su función a través de la interacción con receptores específicos a nivel de la membrana plasmática. Estos agonistas contráctiles ya sean mediadores de la inflamación o neurotransmisores, son liberados a altas concentraciones en los bronquios de pacientes asmáticos.^{4,5}

La HRB usualmente se describe como específica e inespecífica. La HRB inespecífica (HRBI) es una característica común del asma, aunque también está presente en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o rinitis alérgica.⁶ Los estímulos que inducen HRBI pueden ser directos o indirectos. Los mediadores directos estimulan al MLB a través de los receptores de membrana celular. Por ejemplo, la metacolina activa el receptor muscarínico M3 e induce la contracción del MLB. Por el contrario, los mediadores indirectos primero estimulan una o más células intermediarias, lo que lleva a la liberación de los agonistas contráctiles, que a su vez inducen la contracción del MLB. Todos estos cambios indirectos están asociados con la liberación de mediadores de las células cebadas, como las prostaglandinas (PGD2 y PGF2a), o la histamina que activan los receptores de la membrana de las células del MLB. El ejemplo clásico de esta estimulación indirecta, es el ejercicio agudo e intenso, que provoca la deshidratación de las vías respiratorias y por lo tanto un aumento en la osmolaridad del líquido superficial; esto genera contracción del volumen celular y la liberación tanto de los mediadores de las células cebadas como de acetilcolina por nervios. La medición de HRBI tiene participación en el diagnóstico del asma y existe una gran diversidad de agentes causantes de hiperreactividad bronquial, solo algunos pocos son utilizados dentro de pruebas estandarizadas de utilidad clínica (pruebas de broncoprovocación).

La HRB específica (HRBE) se limita a los asmáticos alérgicos, en ésta, el estímulo es un alérgeno contra el cual el paciente está específicamente sensibilizado. El mecanismo de la contracción del MLB también implica la liberación de mediadores por las células cebadas; un ejemplo, es la liberación de triptasa, lo que aumenta la concentración de calcio citosólico en el MLB, esto permite la contracción después de la activación del receptor acoplado a proteasa (PAR) de tipo 2, expresado en la membrana. Tanto las células cebadas como los eosinófilos son productores de prostaglandinas contráctiles (PGF2a, PGD2) y tromboxano A2 (TXA2). La concentración de estas prostaglandinas como la de histamina, se encuentra incrementada en el asma. Del mismo modo, las células inflamatorias también producen cisteinileucotrienos (LTC4, LTD4, LTE4), que son agonistas muy potentes directos de contracción de MLB. El LTB4, actúa indirectamente a través de la liberación de TXA2. Otro agonista contráctil que actúa de manera directa es la endotelina, la cual es producida por las células epiteliales o células endoteliales. La liberación de neurotransmisores contráctiles, como acetilcolina o taquiquininas, es también mayor en el asma. Cabe mencionar que la pérdida de la integridad de la barrera epitelial, situación comúnmente asociada a asma, puede aumentar la exposición del MLB a agonistas contráctiles inhalados.⁴ La medición de la HRBE se limita a los ensayos clínicos o la detección de enfermedades laborales.

El diagnóstico inicial de asma es clínico con la presencia de síntomas y estudios complementarios, como la espirometría para valorar obstrucción y reversibilidad de la vía aérea, medición de óxido nítrico (inflamación eosinófila), estudio alérgico (atopia) y pruebas de broncoprovocación (retos bronquiales para medir HRB).¹

Todos los pacientes con asma tienen inflamación de la vía aérea, tanto cuando la enfermedad esta sintomática o quiescente. Esta inflamación crónica causa los cambios estructurales subsecuentes (remodelación) que son los responsables de la HRB, teóricamente todo paciente con asma cursarán con HRB; por lo tanto las pruebas para determinar HRB son más útiles para descartar asma, es así que un resultado negativo en un paciente sintomático que no recibe terapia anti-inflamatoria es muy sensible para descartar la enfermedad. No obstante, la HRB también se ha demostrado en sujetos sanos.^{17,18}

La manera más frecuente de medir la HRB es administrar metacolina por vía inhalatoria en dosis crecientes y evaluar el grado de obstrucción bronquial (contracción del músculo liso), mediante un índice del calibre de las vías aéreas que es el Volumen Espirado Forzado durante el primer segundo (FEV1), construyendo una curva dosis respuesta. Esta prueba puede emplearse tanto para

diagnóstico, como para el seguimiento de la gravedad de la enfermedad en pacientes asmáticos sintomáticos^{13,14,15,16,17}

II. RETO BRONQUIAL CON METACOLINA.

El reto de provocación bronquial con metacolina es empleado en el diagnóstico o exclusión del asma, para evaluar la severidad de la enfermedad y valorar la respuesta a la terapéutica utilizada. La historia de la provocación bronquial comenzó en la década de 1940 con acetilcolina, 7 años después Robert Tiffeneau desarrolló una nueva tecnología que permitió la medición de índices de flujo espiratorio y se utilizó ésta tecnología para realizar retos con broncodilatador y broncoconstrictor, estos retos se dirigen a una reducción estándar del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) de 20%, el método utiliza dosis de incremento.^{16,21}

En la actualidad es una herramienta diagnóstica de HRB con sensibilidad de 92% y especificidad de 89%, la confiabilidad de esta prueba es más útil para excluir el diagnóstico de asma que para confirmarlo, basado en su alto valor predictivo negativo comparado con su valor predictivo positivo.^{16,21} La prueba tiene alta sensibilidad sin embargo con una baja especificidad en el rango de dosis mayor a 8 mg/ml.^{17,19} A pesar de los valores de sensibilidad reportados, no se debe utilizar como único método diagnóstico para excluir asma, especialmente en individuos blancos y no atópicos.²⁰

La metacolina es un agente químico administrado en forma de aerosol que produce su efecto broncoconstrictor por acción directa al unirse a receptores específicos del músculo liso bronquial.²¹

Debido a que la prueba con metacolina ha sido extensamente estudiada tanto en sujetos normales como en pacientes con enfermedades obstructivas, el protocolo para su realización está adecuadamente estandarizado y se conoce ampliamente su seguridad y contraindicaciones.²² La metacolina es un agente aprobado por la FDA su manejo debe ser mediante técnica estéril, a temperatura de 4°C.²²

Existen las guías de la Sociedad Torácica Americana (American Thoracic Society: ATS) del 2009 para reto con Metacolina.¹⁵ Las indicaciones para realizarlo son: determinar el grado de severidad de la HRB, evaluar la efectividad de la medicación en estados agudos o crónicos o de algún cambio

en la modalidad terapéutica para la prevención y manejo de la HRB y síntomas que sugieran asma como la presencia de disnea, sibilancias y tos.²²

Las contraindicaciones para el desarrollo de la prueba son la presencia de flujo espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) basal menor a 1.5 lts o (<60% del predicho) en adultos, problemas cardiovasculares en los últimos 3 meses (cardiopatía no especificada, hipertensión no controlada, antecedente de cardiopatía isquémica reciente, aneurisma aórtico), embarazo o lactancia. Además de tener en consideración que existen contraindicaciones relativas y factores que disminuyen y que aumentan la HRB (Anexo 1 y 2 respectivamente).²²

El protocolo habitualmente utilizado por los diferentes grupos de investigadores para conocer el grado de HRB utiliza el método de dosímetro de 5 inhalaciones y un esquema de dosis de metacolina usando 11 concentraciones de manera creciente desde 0.03, 0.06, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16,32 mg/ml. Considerando como positiva la prueba si existe descenso mayor o igual al 20% del VEF1 con una PC20 menor o igual a 16mg/dl. La PC20, es la concentración del fármaco que causa una caída del 20% respecto al VEF1 basal. El valor de la HRB normal es mayor a 8 mg/ml.²²

Se debe realizar el cálculo de la PC20 de acuerdo a la ecuación recomendada por la ATS para categorizar la severidad de la respuesta bronquial.²²

$$PC20 = \text{antilog} \log C1 + \left[\frac{(\log C2 - \log C1) (20 - R1)}{(R2 - R1)} \right]$$

En donde: C1 =Penúltima concentración de metacolina (concentración anterior a C2).
 C2=Concentración final de metacolina que resulta en una caída del 20% o más en el VEF1
 R1=porcentaje de caída del VEF1 después de C1
 R2 =porcentaje de caída del VEF1 después de C2

TABLA 1: CATEGORIZACIÓN DE LA RESPUESTA BRONQUIAL

PC20 (mg/ml)	INTERPRETACIÓN (Hiperreactividad Bronquial)
> de 16	Normal
4.0 – 16	HRB Limítrofe (leve)
1.0 a 4.0	HRB Moderada
< 1	HRB Severa

Entre los estudios realizados utilizando al reto de metacolina para conocer el grado de hiperactividad bronquial se encuentra el de Jansen entre 1989 y 1990, en una población de Estados Unidos demostrando que existe una asociación significativa entre atopia con la HRB, $p < 0.05$, OR de 4.19 e IC al 95% (1.36-12.89), HRB con eosinofilia $p = 0.01$ OR de 2.06, IC al 95% (1.28 - 3.31), pero no así con respecto a los niveles de IgE.²³

En estudios realizados por Collins en Australia en población adolescente, a los cuales se les realizaron retos con metacolina reportó que la hiperreactividad bronquial fue más frecuente y más grave en las niñas y que los factores de riesgo para la presencia de hiperreactividad bronquial son: ser mujer ($p < 0.001$, OR de 3.45;), presentar atopia ($p = 0.004$, OR de 1.27) y asma ($p = 0.005$, OR de 2.15;).²⁴

Scichilone analizó una serie de estudios realizados entre 1983 y 2002, concluyendo que la evaluación de la HRB puede proporcionar valiosa información sobre el curso natural de las enfermedades respiratorias ya que se asocia con un mayor riesgo de desarrollar síntomas respiratorios. Es mucho más común entre las personas mayores, debido a que la capacidad de la función pulmonar disminuye en este grupo de persona, otros factores de riesgo son la presencia de tabaquismo y atopia con niveles elevados de IgE y eosinófilos. Las mujeres tienen mayor factor de riesgo de HRB debido a que la capacidad pulmonar es menor que en los hombres y por ser más susceptibles a factores ambientales, hormonales y el hábito tabáquico.²⁵

Sumino en un estudio entre el 2008 y 2010, realizó retos con Metacolina en pacientes no asmáticos controles y pacientes asmáticos los cuales tuvieron tratamiento con corticosteroides inhalados a dosis altas por más de 12 meses, estos estudios los realizó para valorar la sensibilidad y especificidad del reto en estos pacientes, reportó que la sensibilidad global fue del 77% y la especificidad 96% con un umbral de PC20 de 8mg/ml y un IC 95%. La sensibilidad fue significativamente menor en la raza blanca que en africanos (sensibilidad 69% vs 91% $p = 0.015$, IC 95%) y que en latinoamericanos (sensibilidad 69% vs 95%, $p = 0.015$ IC 95%) y fue mayor en pacientes con atopia en comparación con los no atópicos (sensibilidad 82% vs 52%, $p = 0.005$, IC 95%). Con lo cual concluyeron que el valor de la prueba para descartar un diagnóstico de asma depende de las características raciales y de la presencia de atopia. Con respecto al uso de los corticosteroides inhalados a dosis altas en el tratamiento del asma para mantener control de la enfermedad se concluyó que puede reducir la HRB, ya que en el 23% de los pacientes asmáticos con tratamiento controlador de la enfermedad tuvieron reto negativo.²¹

En el 2012, Sposato y cols realizaron un estudio en 4586 sujetos con asma, reportando influencia de la estacionalidad; por ejemplo, una mayor prevalencia de HRB en el otoño, posiblemente asociado a mayor prevalencia de infecciones de las vías respiratorias superiores o inferiores. Otros estudios como Fruchter y Yigla encontraron mayor prevalencia de HRB en invierno y primavera, sin embargo la variabilidad estacional puede ser diferente en las distintas latitudes (diferentes tipos de vegetación y clima). Estos dos estudios indican que existen múltiples factores que controlar antes de realizar la prueba.²²

El programa de educación nacional preventiva del Asma en EUA en su último informe concluye que el incremento en el uso de los corticoesteroides de alta potencia inhalados en el tratamiento del asma puede reducir la HRB.²⁶

Aunque la mayoría de los pacientes presentan un asma leve a moderado que puede ser controlado con un tratamiento adecuado. Se estima que del 5% al 10% de los pacientes presentan asma severa que no responde a la terapéutica con corticoesteroides.³⁹ Las características del asma severa son presencia de exacerbaciones frecuentes y /o graves, síntomas nocturnos, limitación en las actividades diarias, alteración en la pruebas de función pulmonar ($VEF1 < 60\%$ del predicho), tratamiento con altas dosis de corticoesteroides inhalados y/o orales y síntomas diarios.^{63,66}

El asma severa puede presentarse de diferentes formas y se han reconocido por lo menos entre 3 y 5 fenotipos (los cuales se definen como la integración de diferentes características que son el producto de la interacción de los genes del paciente y el medio ambiente).⁶⁵

Dentro de las características de estos fenotipos incluyen el grado de respuesta al broncodilatador, la persistente limitación al flujo aéreo, la presencia/ausencia de atopia, obesidad y la presencia de eosinofilia y neutrofilia, que provocan inflamación en las vías aéreas, entre los factores de riesgo se encuentran la rinosinusitis, la exposición a gases, polvo, humos, antecedente de tabaquismo, antecedentes familiares de alergia/asma, sexo femenino y la edad avanzada.^{65,66}

La Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina (EREA) se considera un fenotipo específico de asma severa.⁵⁹

III. ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA E HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

Se denomina Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina (EREA) a partir de 2003 al proceso inflamatorio de las vías aéreas, asociado a asma, poliposis nasal, intolerancia a la aspirina y sinusitis eosinofílica crónica hiperplásica. La prevalencia de intolerancia a la Aspirina en pacientes con asma es variable, se reporta del 10 al 21%.³⁰

La fisiopatología de la EREA aún no está completamente definida, sin embargo la principal teoría involucra la alteración y expresión de la biosíntesis del metabolismo del ácido araquidónico.^{30,31,32}

La capacidad de generar grandes cantidades de leucotrienos a partir de ácido araquidónico se limita principalmente a los leucocitos, sin embargo, las cantidades de LTB₄ y cisteinileucotrienos que varios tipos de leucocitos producen dependen de las enzimas distales LTA₄ hidrolasa y LTC₄ sintetasa, respectivamente. LTC₄, LTD₄ y LTE₄ son mediadores inflamatorios, inducen mayor producción de eosinófilos en la médula ósea además de ser un factor quimiotáctico para estas células, estimulando la síntesis de citocinas proinflamatorias (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF y eotaxina) provocando infiltración de eosinófilos y mastocitos en la mucosa nasal y bronquial produciendo hipersecreción de moco y edema de la vía aérea.³⁰

Los mastocitos contienen hidrolasa de LTA₄ que se convierte en LTB₄ estimulando la producción y activación de citocinas proinflamatorias (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, y eotaxina) induciendo la cascada de inflamación y daño a nivel tisular de la mucosa respiratoria provocando hipersecreción de moco y broncoconstricción.^{30,31,39}

El diagnóstico de EREA se hace mediante el reto de provocación con Aspirina en aquellos pacientes que presenten la tétrada clínica (asma, rinosinusitis, poliposis nasal y una historia de reacciones posterior a la ingesta de Aspirina o AINES). En la actualidad, hay cuatro tipos de retos: oral, bronquial, nasal y por vía intravenosa. El reto oral considerado como el "Estándar de oro" se practica principalmente en los EE.UU, por el contrario, el reto por inhalación bronquial se utiliza principalmente en Europa. La provocación nasal con aspirina es la más segura ya que en raras ocasiones induce broncoespasmo.^{30, 60}

El tratamiento del asma en ambas entidades se basa en guías GINA, NAEPP, GEMA, Guía Mexicana para el control del asma que coinciden en el uso de corticoesteroides inhalados a diferentes concentraciones dependiente del grado de control del asma, en caso de no obtenerse se administran inhibidores de los receptores de leucotrienos, metilxantinas, corticoesteroides sistémicos y en los casos más severos terapia con anticuerpos monoclonales.¹

Los corticoesteroides continúan siendo la piedra angular en el tratamiento de la enfermedad ya que controlan la sintomatología del asma y de la rinosinusitis crónica hipereosinofílica, con o sin poliposis nasal. Los esteroides nasales han demostrado un claro beneficio en el control del edema de la mucosa y de la poliposis nasal y posterior a la cirugía de polipos, ya que pueden disminuir la recurrencia de los mismos y su crecimiento.^{1,60} Parte importante es la educación de los pacientes con respecto a la evitación completa de la aspirina y los AINES.^{1,60}

La HRB en estos pacientes se reporta como severa. Chang y cols reportaron que el FEV1 y el PC20 con metacolina fue significativamente menor en pacientes con EREA en comparación a asmáticos tolerantes a la Aspirina (ATA) [$P=1.66 \times 10^{-7}$ y $P=3.95 \times 10^{-5}$, respectivamente]. Además, el logaritmo de PC20 para el reto con metacolina fue significativamente menor en el grupo de EREA que en el grupo de ATA (OR = 0.39, $P = 0.0016$). No existen más estudios que comparen el grado de HRB entre ambos grupos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es un serio problema de salud pública afecta al 5% de la población mundial, además de ser una de las principales causas de ingresos a urgencias, por su parte la EREA es un proceso que involucra al asma así como otras entidades (poliposis nasal, intolerancia a la aspirina y sinusitis eosinofílica crónica hiperplásica)

Ambas entidades son enfermedades inflamatorias crónicas de la vía aérea condicionando un aumento en la hiperreactividad bronquial, sin embargo desconocemos si el involucro de más entidades inflamatorias de la vía aérea puede afectar el grado de hiperreactividad bronquial. El reto con metacolina ha demostrado ser una herramienta diagnóstica por su adecuada sensibilidad convirtiéndose en una forma objetiva de medir el grado de HRB en estos pacientes.

JUSTIFICACION:

Describir el grado de hiperreactividad bronquial en pacientes con EREA y asma, ayudaría a realizar cambios en el manejo terapéutico adecuando el tratamiento dependiendo del grado de severidad, con el objetivo de incidir favorablemente en el control de ambas enfermedades.

HIPÓTESIS.

La hiperreactividad bronquial es más severa en pacientes con Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina en comparación con los pacientes asmáticos

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Comparar el grado de hiperreactividad bronquial mediante el reto con Metacolina en pacientes con EREA y Asma del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- a) Describir la asociación alérgica entre el grupo con EREA y el grupo con asma
- b) Comparar los esquemas terapéuticos entre los pacientes con EREA y asma
- c) Asociar el grado de HRB y los componentes alérgicos entre pacientes con EREA y asma.
- d) Comparar el grado de HRB de acuerdo a los regímenes terapéuticos en los grupos de EREA y asma.

METODOLOGIA

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:

Es un estudio transversal comparativo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con EREA enrolados en la clínica de IAPA (Intolerancia a la Aspirina, Polipositis nasosinusal y Asma) y Asma de la clínica de Alergia e Inmunología Clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, entre Abril del 2011 y Mayo del 2012.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un tamaño de muestra a conveniencia, analizando 45 Pacientes con diagnóstico de EREA de la Clínica de IAPA del INER y 45 pacientes con diagnóstico de Asma de la Clínica de Alergia e Inmunología del INER.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y GRUPOS DE ESTUDIO.

PACIENTES CON ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA.

Paciente con diagnóstico de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina; el cual deberá tener todas las siguientes características:

Diagnóstico de asma de acuerdo a criterios de GINA (antecedentes de sintomatología y reversibilidad del 12% posterior a prueba con broncodilatador)

- Evaluación de la hiperreactividad bronquial mediante reto con metacolina considerándolo positivo si presenta una disminución del 20 % del FEV1 en comparación con el FEV1 basal posterior a la inhalación de metacolina
- Rinosinusitis crónica (antecedente de más de tres eventos en un año), documentada a través de expediente clínico.
- Poliposis nasal, evidenciada por otorrinolaringólogo a través de nasoendoscopia o antecedente de polipectomía previa reportada en el expediente clínico
- Intolerancia a aspirina, diclofenaco, ketorolaco , etc..) confirmada por reto nasal con lisin aspirina.

PACIENTES CON ASMA.

- Paciente con diagnóstico de asma de acuerdo a criterios de GINA (antecedentes de sintomatología y reversibilidad del 12% posterior a broncodilatador)
- Evaluación de la hiperreactividad bronquial mediante reto con metacolina considerándolo positivo si presenta una disminución del 20 % del FEV1 en comparación con el FEV1 basal posterior a la inhalación de metacolina
- No evidencia de poliposis nasal a través de nasoendoscopia o antecedente de polipectomía previa reportada en el expediente clínico
- Intolerancia a aspirina descartada por reto nasal con lisin aspirina.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes incluidos en el protocolo con al menos una de las siguientes enfermedades inflamatorias crónicas que sean reportadas en el expediente clínico y mediante cuestionario de concentrado de datos: cáncer, autoinmunidad (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, etc.), tuberculosis, VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica secundario a tabaquismo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Pacientes que niegue su consentimiento a participar en el estudio.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Se invitó a participar a los pacientes con asma y EREA de las consultas de la clínica de Alergia e IAPA, bajo consentimiento informado se realizó pruebas Cutáneas y reto con metacolina, así como el cotejo de información necesaria para la obtención de los niveles de Ig E y eosinofilos en el expediente clínico.

RETO CON METACOLINA.

El reto con metacolina se realizó en todos los pacientes con EREA y asma voluntarios del estudio. Teniendo en consideración que para su desarrollo el grupo de pacientes debió tener adecuado control del asma. Los pacientes como condición indispensable no debieron presentar infecciones de la vía aérea superior (sinusitis, faringoamigdalitis y rinitis infecciosa) por lo menos 3 semanas previas a la realización de la prueba. En el grupo de pacientes con EREA y asma se suspendieron los siguientes medicamentos, en caso de que se estuvieran administrando: esteroides inhalados 7 días antes, broncodilatador de corta acción 8hrs antes del estudio, bromuro de ipatropio y antagonistas de los receptores de leucotrienos con 1 día y metilxantina con dos días de anticipación, debido a que los factores previamente señalados pudieran incidir en la generación de resultados falsos negativos.

Una vez evaluada la condición clínica del paciente y corroborado la suspensión de medicamentos de acuerdo a lo especificado con anterioridad, además de previa firma de consentimiento

informado, se realizó espirometría basal con espirómetro Jaeger modelo Flowscreen, hasta obtener criterios de repetibilidad y aceptabilidad que justifiquen un grado de calidad A. En caso de presentar Capacidad Vital Forzada (FVC) o FEV1 > a 70% del predicho considerándose a este valor como aceptable para iniciar la prueba, posteriormente se nebulizó con solución salina al 0.9% durante 20 segundos, de inmediato se realizará nueva espirometría, en caso de no obtener disminución del 20% en el FEV1 con respecto al basal se procedió con inhalaciones de metacolina a las siguientes concentraciones: 0.03mg, 0.06mg, 0.125mg, 0.5mg, 1mg, 2 mg, 4mg, 8mg, 16mg y 32mg, entre cada una de las inhalaciones se realizó espirometría con el objetivo de identificar la concentración de metacolina que provoque el decremento del 20% del FEV1, en caso de obtenerse dicha condición la prueba se dará como positiva y se procedió a calcular PC20 de acuerdo a la fórmula recomendada por la American Thoracic Society. Una vez concluida la prueba a los pacientes se les administró salbutamol inhalado y espirometría posterior al broncodilatador para evaluar la reversibilidad.

PRUEBAS CUTANEAS.

Previa explicación al paciente de la técnica se realizó interrogatorio con el objetivo de conocer si existió ingesta de medicamentos que pudieran provocar falsos negativos. Los antihistamínicos anti H1 debieron suspenderse con diez días de anticipación así mismo anti H2 y antidepresivos tricíclicos con dos días, esteroides tópicos tres semanas antes de las pruebas y en el caso de los esteroides sistémicos un mes.

Se realizó asepsia de la cara anterior de antebrazos, inmediatamente se aplicó leve presión en esta región con punta roma, 15 minutos posterior a esta maniobra se evalúa la condición de dermatografismo de estar ausente se procedió a marcar de manera lineal la piel transversalmente al eje del brazo con 3 cm de separación entre cada línea, en los extremos se aplicaron 43 alérgenos de la marca Alk-Abello distribuidos de la siguiente manera: 16 árboles: *Betula verrucosa* (Bv.), *Ligustrum vulgare* (Lv.), *Cupressus arizónica*, *Acacia sp*, *Quercus rubra* (Qr.), *Eucalyptus sp*, *Western juniperus* (Wj.), *Schinus molle*, *Fraxinus americana* (Fa.), *Ulmus sp.*, *Juglans sp*, *Platanus sp*, *Prosopis sp*, *Acer negundo*, *Casuarina esquisetifolia*, *Populus sp*. 11 pastos: *Holcus lanatus*, *Sorghum halapense*, *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Agrostis alba*, *Anthoxanthum odoratum*, *Triticuma estivum*, *Cynodon dactylon*, *Hordeum vulgare*, *Bromus pratensis*). 7 malezas (*Salsola kali*, *Taraxacum officinale*, *Artemisia vulgaris*, *Ambrosia trífida*, *Amarantus retroflexus*, *Rumex crispus*, *Lambs quarter*.), el resto de alérgenos fueron:

Dermatophagoides pteronyssinus (Dpt.), mezcla 1:1 Dermatophagoides pteronyssinus y Dermatophagoides farinae (Df), mosquito, cucaracha y epitelio de gato, bovino, perro, caballo, conejo. Como control negativo se utilizó solución fisiológica 0.9% y clorhidrato de histamina (1:1000) como control positivo, todos los reactivos se aplicaron con lanceta de polipropileno tipo duotip, inmediatamente se retiró el exceso de alérgeno en la piel, los diámetros de la roncha se midieron 20 minutos después de la aplicación, con regla graduada en milímetros considerando positivas aquellas reacciones que midieron más de 3 mm comparadas con el diámetro de roncha provocada por el control negativo.

ANALISIS ESTADISTICO.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPS v.20. Se compararon el grupo de EREA vs grupo de asmáticos, se usaron medidas de tendencia central para el análisis de cada uno de los grupos de estudio, el análisis de variables cuantitativas continuas se contempló la prueba t student y el análisis de frecuencia se utilizó la prueba de ji cuadrada (χ^2) con OR e IC al 95%

ASPECTOS ETICOS Y LEGALES.

El estudio no presentó ningún tipo de riesgo para los pacientes y tuvo la aprobación del comité de ética del INER C3809.

RESULTADOS

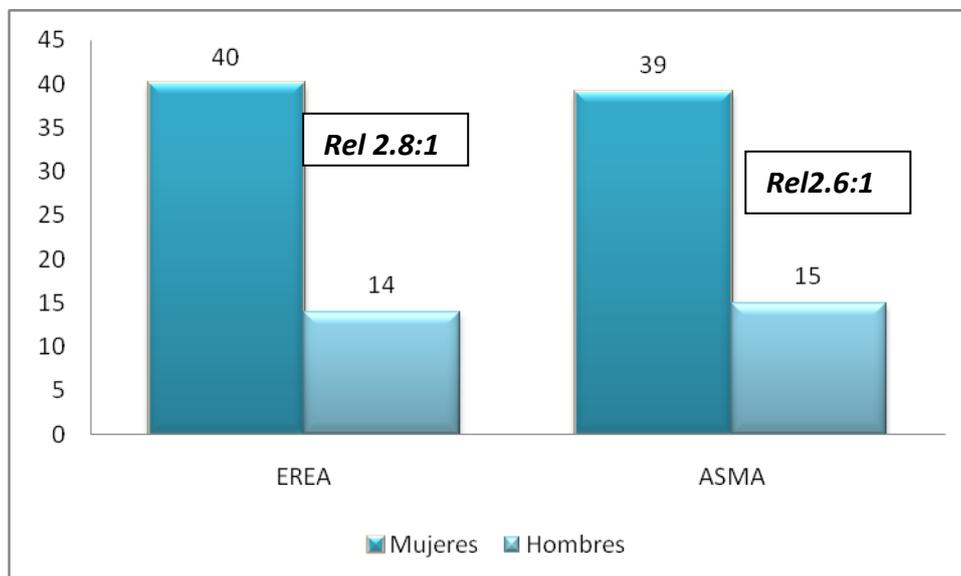
De los 54 pacientes con EREA, 40 (74%) fueron mujeres y 14 (26%) hombres, la distribución del género en pacientes con asma tuvo un comportamiento similar, 39 (73%) mujeres y 15 (27%) hombres (Grafica 1), siendo la relación hombre:mujer de los pacientes con EREA en comparación del grupo asmático de 2.8:1 vs 2.6:1 respectivamente. La media de edad de los pacientes con EREA fue de 34 años vs 32 años de los asmáticos. 28 (52%) pacientes tuvieron sensibilización al menos a un alérgeno en el grupo EREA esta condición se repitió en 22 (41%) en el grupo asmático, el promedio de la IgE sérica en pacientes con EREA fue de 405 U/ml en cambio 329 U/ml fue el resultado de los asmáticos. No existió eosinofilia en los dos grupos de estudio. La atopia definida como la presencia de Pc + e IgE elevada se encuentra 3 veces más frecuente entre los pacientes con EREA. En relación al tratamiento los pacientes con EREA reciben más de dos medicamentos comparado con el grupo asmático. Los pacientes con EREA utilizan más esteroides inhalados que los pacientes con Asma. Entre los FEV1 existió una diferencia entre los valores basales y finales de ambos grupos p=0.000. (Tabla 1).

Tabla 1.- Parámetros clínicos de EREA y Asma

	EREA	ASMA	p	OR	IC 95%
N (número)	54	54			
Genero (M/H)	40/14	15/34	p=0.82	NA	NA
Edad -años	34	32	p=0.82	NA	NA
PC positivas, n(%)	28 (52)	22 (41)	p=0.24	0.63	0.3-1.3
Eosinofilos (sérica/mm³)	208	100	p= 0.40	0.48	0.8-2.7
Ig E sérica UI/mL	405	329	p=0.000	10	3.1-31.6
Atopia n (%)	26(48)	12(22)	p=0.005	3.2	1.45-7.4
>2 medicamentos n(%)	30 (56)	14(25)	p=0.002	3.48	1.5-7.8
Esteroides inhalados n(%)	38 (70)	22 (40)	p=0.004	3.2	1.4-7.2
FEV1 basal (%) †	116	149	p<0.000	NA	NA
FEV1 final (%) †	76.3	80	p<0.000	NA	NA

†Comparación de FEV1 basal vs final en los grupos EREA y asma p <0.000

Grafica 1.- EREA y Asma por Género



Clasificando a los grupos de estudio (EREA vs asma) de acuerdo al grado de HRB la distribución fue PC20 grado 1 (10/23), grado 2 (14/12), grado 3 (16/4), grado 4 (2/0). Los pacientes con asma presentan una severidad mayor que los pacientes con EREA, contrastantemente esta relación se invierte al hacer la comparación con el grado de HRB leve. (Tabla 2, Gráfica 2)

Tabla 2.- HRB en EREA y asma

	EREA N (54)	ASMA N (54)	p	OR	IC 95%
Reto metacolina (+) N (%)	42 (78)	39 (72)	0.82	1.09	0.4-2.5
Pc20 1 n (%)†	10 (24%)	23 (59%)	0.002	4.3	1.6-11.2
Pc20 2 n (%)	14 (34%)	12 (31%)	0.65	1.2	0.5-2.9
Pc20 3 n (%)†	16 (38%)	4 (10%)	0.002	5.8	1.7-19.6
Pc20 4 n (%)	2 (4%)	0	N/A	N/A	N/A

El análisis exclusivo de la HRB severa en ambos grupos de estudio con el género, atopía y terapéutica empleada no hubo asociación estadística, a excepción de la edad la cual fue categorizada de acuerdo al valor reportado de la media que fue similar para ambos grupos esta demostró ser significativamente estadística. (Tabla 3).

Tabla 3.- HRB severa en EREA y Asma

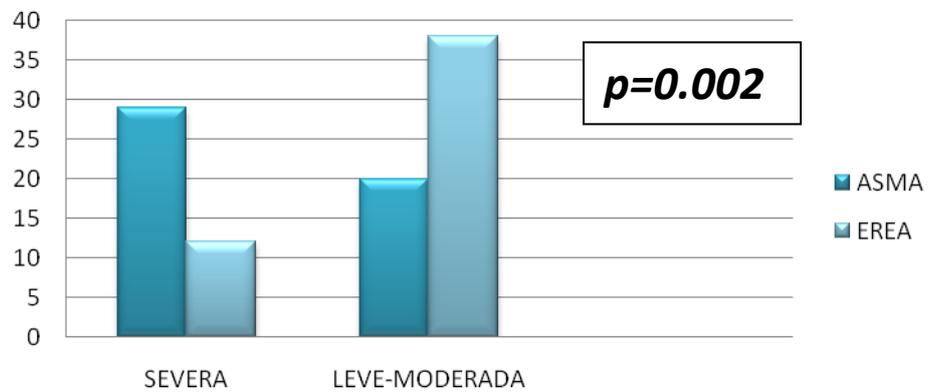
Pc 20 1 (HRB Severa)	EREA	ASMA	p	OR	IC 95%
N (número) %	10 (24%)	23 (59%)			
Genero (M/H)	8/2	16/7	0.68	0.57	0.09-3.4
Edad < 33 años n(%)	2 (20)	14 (60)	0.03	6.2	1.06-36.2
PC positivas n(%)	5 (50)	9 (39)	0.70	0.6	0.14-2.86
Eosinofilos (sérica/mm³) n (%)	0 (0)	3 (13)	0.53	0.8	0.74-1.01
Ig E sérica UI/mL n(%)	9 (90)	14 (60)	0.094	5.7	0.6-53.7
Atopia n (%)	4 (40)	6 (26)	0.44	1.8	0.4-9.0
>2 medicamentos n(%)	4 (40)	4(17)	0.20	3.1	0.6-16.6
Esteroides inhalados n(%)	6 (60)	7 (31)	0.24	3.2	0.6-15.1

En contraste la HRB leve en ambos grupos de estudio se comporta de manera similar a lo descrito en la HRB severa, los niveles elevados de IgE demostró ser una variable significativa sin embargo valor que se debe tomar con cautela ante el resultado del IC.

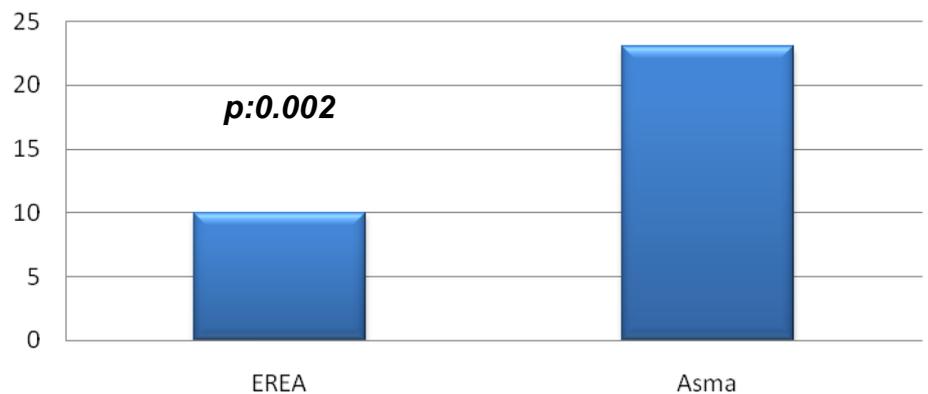
Tabla 4.- HRB leve en EREA y Asma

PC20 3 (HRB Leve)	EREA	ASMA	p	OR	IC 95%
N (número)	16 (38%)	4 (10%)			
Genero (M/H)	13/3	3/1	1.0	0.69	0.5-9.2
Edad<33años (n(%))	4 (66)	2 (33)	0.54	3.0	0.3-28.8
PC positivas n(%)	10 (62.5)	2(50)	1.0	0.6	0.06-5.4
Eosinofilos (sérica/mm³)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Ig E sérica UI/mL	15 (93)	2(50)	0.02	15	0.8-251
Atopia n (%)	10 (62.5)	1 (25)	0.28	5	0.41-59
>2 medicamentos n(%)	11 (68)	2 (50)	0.58	2.2	0.23-20
Esteroides inhalados n(%)	12 (75)	3 (75)	1	1	0.08-12.5

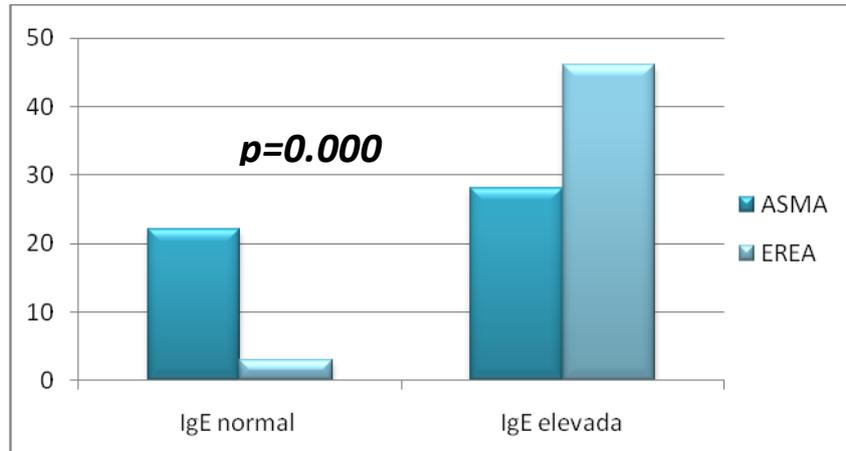
Gráfica 2: Hiperreactividad Bronquial en EREA y ASMA



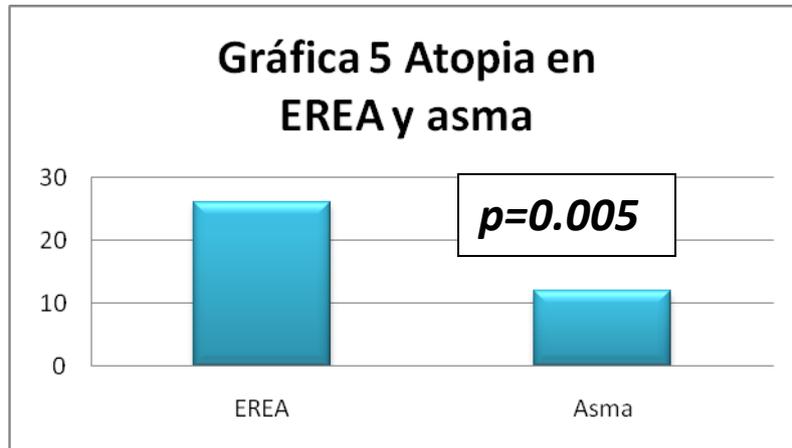
Gráfica 3: HRB Severa en EREA y asma



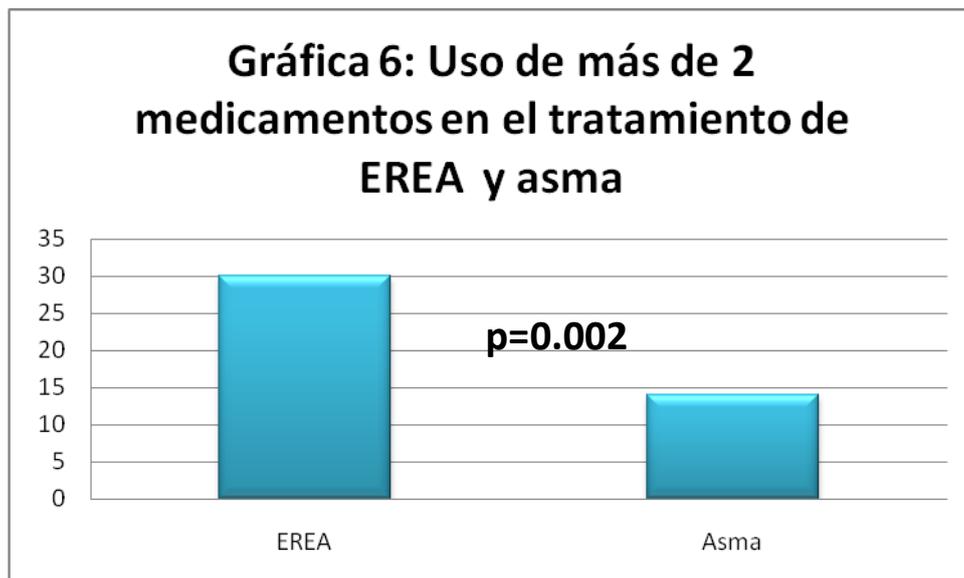
Gráfica 4.- IgE sérica en EREA



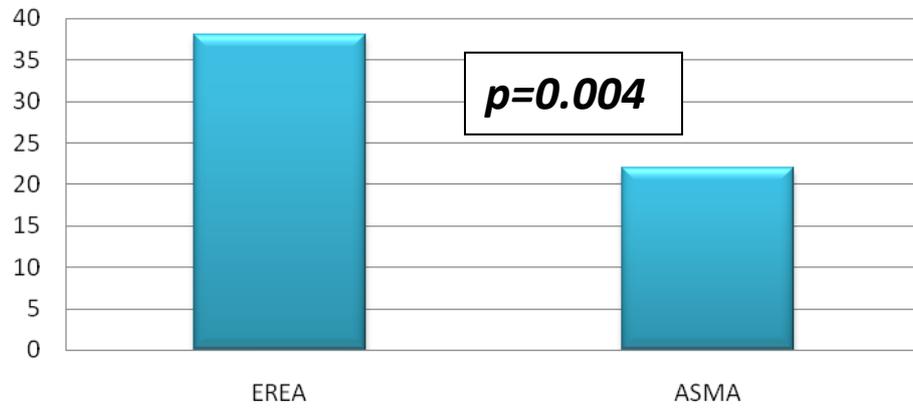
Gráfica 5 Atopia en EREA y asma



Gráfica 6: Uso de más de 2 medicamentos en el tratamiento de EREA y asma



Gráfica 7: Uso de Esteroides inhalados en EREA y asma



DISCUSION:

El presente protocolo es el primer estudio que analiza el grado de hiperreactividad bronquial en pacientes con EREA en comparación con pacientes asmáticos en población mexicana.

Para el análisis estadístico de este estudio, se tomaron en cuenta las variables que habían reportado de forma significativa por el ATS.

En nuestra población la relación mujer:hombre en nuestro grupo de estudio es similar a lo reportado para estas enfermedades como lo reporta la literatura de 2.1:1 en EREA y 2.5:1 en el Asma

Todos los grupos de edad estuvieron representados en nuestro estudio, siendo los más prevalentes el grupo de la 4ta decada de la vida, este dato es consistente con la edad de aparición de la Intolerancia a ASA.

Es interesante mencionar que en nuestro grupo de estudio, la mitad de los pacientes con EREA son alérgicos, cuando lo descrito en poblaciones americanos con descendencia europea solo se reporta esta cualidad en el 30%. Sin embargo en la población asmática es equiparable esta característica.

Con respecto al número total de eosinofilos, esto se reporta mayor en los pacientes con EREA, que en pacientes asmáticos y esto se puede deber a que los eosinofilos son un componente indispensable en la fisiopatogenia de la EREA, al mismo tiempo de las patologías participantes en esta entidad tal como la poliposis nasosinusal y la sinusitis hiperplasica eosinofilica, esto aunado a que estos pacientes cuentan con mayor porcentaje de PC en este grupo.

En paciente con EREA se reporta una IgE aumentada en mayor proporción que en pacientes con asma, como sabemos podemos utilizar la presencia de IgE como marcador de atopia, pero en los resultados de la pruebas cutáneas específicas para alérgenos fueron similares en ambos grupos, por lo cual podemos justificar que esta tendencia se deba a que existe IgE específica a enterotoxinas de *S. Aureus* (Enterotoxina A: SEA y Enterotoxina B: SEB) y otros superantígenos en la mucosa de los pólipos nasales, esta respuesta frente a superantígenos puede estar involucrada en la inflamación de la vía aérea común

Debido a que la EREA es una asociación de entidades inflamatorias, es común que necesite varios medicamentos para lograr el control de la enfermedad, este precepto se ve reflejado en nuestra población.

Los medicamentos usados con mayor frecuencia para el tratamiento de ambas entidades son los esteroides inhalados. Reportamos que los pacientes con EREA usan 3 veces más esteroides inhalado en comparación con el asma.

La EREA es una enfermedad inflamatoria, caracterizada por asma, poliposis nasosinusal, intolerancia a la aspirina y sinusitis eosinofilica crónica hiperplasica, factores que incidirían de manera directa en una mayor inflamación crónica de la vía aérea; lo cual podría inducir a un mayor grado de hiperreactividad bronquial, debido a los diversos componentes inflamatorios. Esto es sustentado por

Chang y cols. quienes reportaron que el FEV1 y el PC20 con metacolina fue significativamente menor en pacientes con EREA en comparación a asmáticos tolerantes a la aspirina ($p=3.95 \times 10^{-5}$, OR 0.95, IC 95% (0.92-0.98)). Interesantemente en nuestra población existe una mayor severidad de la hiperreactividad bronquial en pacientes con asma en comparación con EREA (P=0.002, OR 4.3, IC 95% (1.6-11.2)). De los cuales la proporción afecta 2 veces más a mujeres que a hombre, sin embargo no es significativo, debido al tamaño de nuestra muestra. La edad fue categorizada de acuerdo al valor reportado de la media, el cual fue similar para ambos grupos, esta demostró ser significativamente estadística, sin embargo este fenómeno se debe a que existe una mayor cantidad de pacientes asmáticos menores de 33 años en nuestra población. (14 Asmáticos vs 2 EREA).

Todo lo anterior puede justificarse debido a que la respuesta al reto con metacolina es modificada por diversos factores, uno de los factores que consideramos esencial es el uso crónico de esteroides inhalados, como lo describe el Programa de educación nacional preventiva del asma en EU en su reporte número 3, que el uso de corticoesteroides inhalados en el tratamiento del asma para mantener un adecuado control de la enfermedad, puede reducir el grado de hiperreactividad bronquial. Sumino y cols reportan retos con metacolina negativos en un 23% de sus pacientes y refieren que estos pacientes contaban con tratamiento de corticoesteroides inhalados de forma prolongados (12 meses). En nuestro estudio los pacientes con EREA el 70% utilizaban Esteroides inhalados por más de 12 meses en comparación con el grupo asmático que era del 40%, Esto se ve reforzado cuando se analiza el grado de hiperreactividad leve, siendo en un 38% en EREA vs 10% Asma (P= 0.002, OR 5.8, IC 95% (1.7-19.6)). Al analizar exclusivamente a la severidad con los componentes alérgicos en ambos grupos, se pierden las asociaciones estadísticas, por lo que sugerimos continuar estudiando a estos pacientes, así como aumentar el número de participantes en el estudio e incluir otras variables como lo serían tiempo de evolución de la EREA, dosis equiparable de corticoesteroides inhalados y uso de corticoesteroides sistémicos, tiempo de uso de ambos con lo cual esperamos que los resultados sean más contundentes.

CONCLUSIONES:

En nuestro grupo de estudio los pacientes con EREA tienen un mayor componente alérgico que los pacientes con Asma

El uso de medicamentos es mayor en pacientes con EREA que en asmáticos

La hiperreactividad bronquial es más severa en los pacientes con Asma que con EREA.

Los pacientes con EREA presentan un grado de HRB más leve en comparación con los asmáticos

El uso de esteroides inhalados de manera prolongada se asocia con un menor grado de HRB en pacientes con EREA

Referencias bibliográficas:

1. Eric D. Bateman Md, Mark Fitzgerald Md et al, **Global Initiative for Asthma GINA 2011, Global Strategy for Asthma Management and Prevention Updated 2011**
2. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. **Asthma: mechanisms of disease persistence and progression.** *Annu Rev Immunol* 2004;22:789-815.
3. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. **Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1720-45.
4. Ozier A, Benoit A, Bara I et al. **The pivotal role of airway smooth muscle in asthma pathophysiology.** *2011 J Allergy*
5. Anderson SD. Indirect challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010;13 (2): 25S–30S.
6. Kim JS, Rubin BK. Nasal and sinus inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2007; 4 (2):163–166.
7. Holgate ST, **Genetic and environmental interaction in allergy and asthma,** *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(6):1139-46.
8. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. **The genetic basis of atopic asthma.** *Clin Exp Allergy* 1999;29(8):1023-32.
9. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. **Genetics of asthma,** *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(5):895-901.
10. Holgate S.T., Davies D.E., Rorke S., et al: **ADAM 33 and its association with airway remodeling and hyperresponsiveness in asthma.** *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 27:23-34

11. Gergen PJ, Arbes SJ, Calatroni A, Mitchell HE, Zeldin DC. **Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006.** *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:447-53.
12. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. **Asthma.** *Lancet* 2002;360(9342):1313-22
13. Cockcroft, D. W., and F. E. Hargreave. 1991. **Airways hyperresponsiveness: definition, measurement and clinical relevance.** *In* M. A. Kaliner, P. J. Barnes, and C. G. A. Persson, editors. *Asthma: Its Pathology and Treatment.* Marcel Dekker, New York.
14. Fish, J. E. 1993. **Bronchial challenge testing.** *In* E. Middleton, editor. *Allergy: Principles and Practice*, 4th ed. Mosby-Year Book, St. Louis, MO.
15. Sterk PJ, Fabbri LM, QuanjerPhH, *et al.* **Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitising stimuli in adults.** *EurRespir J* 1993;6(Suppl 16):53–83.
16. Cockcroft DW, Berscheid BA, Murdock KY. **Measurement of responsiveness to inhaled histamine using FEV1: comparison of PC20 and threshold.** *Thorax* 1983;38:523–6.
17. Schwartz N, Grossman A, Levy Y. Correlation between count and methacoline challenge test in asymptomatic subjects. *Journal of asthma.* 2012; 49 (4): 336-41
- 18 Kim H, Mazza H. Asthma. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2011, 7(Suppl 1):S2
- 19 Cockcroft DW. Direct challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010; 138(2): 18s–24s.
- 20 Wong-McGrath K. **Negative methacholine challenge tests in subjects who report physician-diagnosed asthma.** *ClinExpAllergy.* 2011 January ; 41(1): 46–51.
- 21 Kaharu Sumino, MD, MPH, a Elizabeth A. Sugar, PhD, **Methacholine challenge test: Diagnostic characteristics in asthmatic patients receiving controller medications** *J Allergy clinimmunol* 2012

22. American Thoracic Society. **Guidelines for Methacoline and Exercise Challenge Testing.** Am J RespirCrit Care Med 2000;161:309-29.
23. Jansen DF, Rijcken B, Schouten JP, et al. **The relationship of skin test positivity, high serum total IgE levels, and peripheral blood eosinophilia to symptomatic and asymptomatic airway hyperresponsiveness.** Am J RespirCrit Care Med 1999; 159(3)924-31
24. Rachel A. Collins, Faith Parsons, Marie Deverell, Elysia M. Hollams, Patrick G. Holt, and Peter D. Sly, Perth and Brisbane, Australia, **Risk factors for bronchial hyperresponsiveness in teenagers differ with sex and atopic status 2011 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology**
25. N. Scichilone, M. Messina, S. Battaglia, F. Catalano and V. Bellia **REVIEW Airway hyperresponsiveness in the elderly: prevalence and clinical implications** EurRespir J 2005; 25: 364–375
26. National Asthma Education and Prevention Program, **Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma**, National Heart, Lung, and Blood Institute, US department of health and human services
- 27 S. Wenzel **Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes**, Clinical & Experimental Allergy 2011 42, 650–658
- 28 Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel SE: **Pathophysiology of severe asthma.** *J Allergy ClinImmunol*2000, **106**:1033-1042
- 29 Spyros Papiris, Anastasia Kotanidou, Katerina Malagari and Charis Roussos **Clinical review: Severe asthma Critical Care** February 2002 Vol 6 No 1
30. Donald D. Stevenson, MD,^a and Andrew Szczeklik, MD^b La Jolla, Calif, and Krakow, Poland **Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma** Current reviews of allergy and clinical immunology 2006

31. Andrew Szczeklik, MD, PhD,^a and Donald D. Stevenson, MD^b*Krakow, Poland, and LaJolla, Calif***Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management** Current reviews of allergy and clinical immunology 2003
32. Jenkins C, Costello J, Hodge L. **Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice.** BMJ 2004; 328: 434.
33. Pilar Gajardo O, Ximena Fonseca A. **Intolerancia a la aspirina en pacientes con poliposis nasal y asma bronquial. Aspirin intolerante in patients with nasal polyyps and asthma.** Rev. Otorrinolaringol. Cir. CabezaCuello 2009; 69 (2):157-168.
34. Delaney JC. **The diagnosis of aspirin idiosyncrasy by analgesic challenge.**Clin Allergy 1976;6:177-81.
35. Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. **Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients.** J Allergy ClinImmunol 1979;64: 500-6.
36. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zieger RS. **Aspirin-sensitive rhinosinusitis/asthma: spectrum of adverse reactions to aspirin.** J Allergy ClinImmunol 1983;71:574-9
37. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. **Natural history of aspirin induced asthma.** AIANE Investigators. European Network on Aspirin- Induced Asthma. EurRespir J 2000;16:432-6.
38. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. **Atopy trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs.** Allergy 1996;51:16-23.
39. Andrew Szczeklik, MD,^a and Donald D. Stevenson, MD^b*Krakow, Poland, and La Jolla, Calif***Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis and management** Current reviews of allergy and clinical immunology
40. Fuentes Beltrán A, García Cruz M, Terán Juárez L **Enfermedad respiratoria exacerbada por ácido acetilsalicílico** Artículo de Revisión Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas Vol. 13, Núm. 3 • Septiembre-Diciembre 2004 pp 99-103

41. Kelan G. Tantisira, M.D., M.P.H.^{1,2} and Jeffrey M. Drazen, M.D.² **Genetics and Pharmacogenetics of Leukotriene Pathway** *J Allergy Clin Immunol.* 2009 September ; 124(3): 422–427
42. José Antonio Sacre Hazouri **Antagonistas de leucotrienos en el tratamiento de la rinitis alérgica y enfermedades concomitantes** Artículo de Revisión Revista Alergia México Volumen 55, Núm. 4, pp164-175, julio-agosto, 2008
43. Chris Corrigan, MD, PhD,^a Kirsty Mallett, BSc,^a Sun Ying, PhD,^a David Roberts, FRCS,^b Abhi Parikh, MS,^c Glenis Scadding, MD,^c and Tak Lee, MD, DSc^a London, United Kingdom **Expression of the cysteinyl leukotriene receptors cysLT1 and cysLT2 in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant chronic rhinosinusitis** *J Allergy Clin Immunol* volume 115, number 2 february 2005 pp 316-322
44. Paul M. O’Byrne, MB, FRCP(C), Gail M. Gauvreau, PhD, and Desmond M. Murphy, MB, PhD Hamilton, Ontario, Canada **Efficacy of leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors in asthma** *Clinical reviews in allergy and immunology* SEP 2009 PP 397-403
45. Samter M, Beers RF. **Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis** *Ann Int Med* 1968; 68: 975-83.
46. Stevenson D, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. **Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87: 177-80
47. Nizankowska E, Duplaga M, Bochenek G, Szczeklik A. Szczeklik A, Gryglewski R, Vane J, **Clinical course of aspirin-induced asthma.** editors. New York: Marcel Dekker; 1998: 451-471.
48. Szczeklik A. **The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma.** *Eur Respir J* 1990; 3: 588-93.
49. Sanak M, Sampson A **Biosynthesis of cysteinyl-leucotrienes in aspirin-intolerant asthma** *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 306-313.

- 50.** McDonald J, Mathison DA, Stevenson DD. **Aspirin intolerance in asthma— detection by challenge.** *J Allergy ClinImmunol* 1972;50:198-207.
- 51.** Stevenson DD, Mathison D, Tan E, Vaughn J. **A study of provoking factors in bronchial asthma.** *Arch Intern Med* 1975;135:777-83.
- 52.** Weber RW, Hoffman M, Raine DA, Nelson HS. **Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics.** *J Allergy ClinImmunol* 1979;64: 32-7.
- 53.** Rachelefsky GS, Coulson A, Siegel SC, Stiehm ER. **Aspirin intolerance in chronic childhood asthma: detection by oral challenge.** *Pediatrics* 1975;56:443-8.
- 54.** Kasper L, Sladek K, Duplaga M, Bochenek G, Liebhart J, Gladysz U, et al. **Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland.** *Allergy* 2003;58:1064-6.
- 55.** Berges-Gimeno M, Simon RA, Stevenson DD. **The natural history and clinical characteristics of aspirin exacerbated respiratory disease.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:474-8.
- 56.** Yamashita T, Tsuyi H, Maeda N, Tomoda K, Kumazawa T. **Etiology of nasal polyps associated with aspirin-sensitive asthma.** *Rhinology* 1989;8:15-24.
- 57.** Sladek K, Dworski R, Soja J, Sheller JR, Nizankowska E, Oates JA, et al. **Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid of aspirin-intolerant patients with asthma after aspirin challenge.** *Am J RespirCrit Care Med* 1994;149:940-6.
- 58.** Postma, D. S., and H. A. Kerstjens. 1998. **Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease.** *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158(Suppl.):S187–S192.
- 59.** Perpiña, M., C. Pellicer, A. deDiego, L. Compte, and V. Macian. 1993. **Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma: Bayesian analysis approach.** *Chest* 104:149–154.

60. Maria L. Garcia Cruz, M. Alejandro Jimenez-Chobillon, and Luis M. Teran *Review Article Rhinosinusitis and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease* Journal of Allergy Volume 2012, Article ID 273752, 8 pages
61. Dales, R. E., F. Nunes, D. Partyka, and P. Ernst. 1988. **Clinical prediction of airways hyperresponsiveness.** *Chest* 5:984–986.
62. Martin, R. J., J. S. Wanger, C. G. Irvin, B. B. Bartelson, R. M. Cherniack, and the Asthma Clinical Research Network (ACRN). 1997. **Methacholine challenge testing: safety of low starting FEV1.** *Chest* 112:53–56.
63. Scott, G. C., and S. R. Braun. 1991. **A survey of the current use and methods of analysis of bronchoprovocational challenges.** *Chest* 100:322–328.
64. National Asthma Education and Prevention Program. 1997. Expert Panel Report 2: **Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.** U.S. Government Printing Office, Washington, DC. NHLBI Publication No. 97-4051.
65. Shapiro, G. G., and R. A. Simon, for the American Academy of Allergy and Immunology **Bronchoprovocation Committee. 1992. Bronchoprovocation committee report.** *J. Allergy Clin. Immunol.* 89:775–778
66. Hayes, R. D., J. R. Beach, D. M. Rutherford, and M. R. Sim. 1998. **Stability of methacholine chloride solutions under different storage conditions over a 9 month period.** *Eur. Respir. J.* 11:946–948.
67. Toelle, B. G., J. K. Peat, C. M. Salome, J. Crane, D. McMillan, J. Dermand, W. D'Souza, and A. J. Woolcock. 1994. **Comparison of two epidemiological protocols for measuring airway responsiveness and allergic sensitivity in adults.** *Eur. Respir. J.* 7:1798–1804.
68. Woolcock, A. J., J. K. Peat, C. M. Salome, K. Yan, S. D. Anderson, R. E. Schoeffel, G. McCowage, and T. Killalea. 1987. **Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population.** *Thorax* 42:361–368.

69. Greenspon, L. W., and E. Gracely. 1992. **A discriminant analysis applied to methacholinebronchoprovocation testing improves classification of patients as normal, asthma or COPD.***Chest* 102:1419–1425.

ANEXO 1

FACTORES QUE DISMINUYEN LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

MEDICAMENTOS	INTERVALO MINIMO DE TIEMPO ANTES DEL ESTUDIO
Broncodilatadores de larga acción:	
Isoproterenol Metaproterenol Albuterol Terbutalina	8 hrs
Broncodilatadores de mediana acción	
Ipratropio	24 hrs
Broncodilatadores de larga acción	
Salmeterol Formoterol Tiotropio	48 hrs/ 1 semana
Broncodilatadores orales	
Teofilina líquida	12 hrs
Teofilina de acción intermedia	24 hrs
Teofilina de larga acción	24 hrs
Agonistas b 2 tabletas	48 hrs
Agonistas b 2 de larga acción	12 hrs
	24 hrs
Cromolin de sodio	8 hrs
Nedocromil	48 hrs
Hidroxicina, cetirizina	3 días
Modificadores de leucotrienos	24 hrs
ALIMENTOS	El día del estudio
Café, té, chocolate y refresco	

ANEXO 2

FACTORES QUE INCREMENTAN LA HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL

FACTOR	DURACIÓN DEL EFECTO
Exposición a antígenos ambientales	1 a 3 semanas
Factores ocupacionales	Meses
Infección de Vías aéreas	3 a 6 semanas
Contaminantes	1 semana
Humo de cigarro	Desconocido
Irritantes químicos	Días a meses

ANEXO 3

INER

DEPARTAMENTO DE INMUNOGENÉTICA Y ALERGIA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

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 sean realizadas las revisiones, estudios clínicos, laboratorio, gabinete y procedimientos necesarios tales como: Pruebas cutáneas (), Reto con Metacolina (), toma de muestra sanguínea para el protocolo de Comparación de la Hiperreactividad Bronquial entre pacientes con Enfermedad Respiratoria exacerbada por Aspirina y pacientes con Asma.

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 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 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 padre o tutor

Nombre y firma del padre o tutor

Nombre y firma del médico

Nombre y firma del testigo