



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS "ISMAEL COSIO VILLEGAS"

TESIS

PATRON DE SENSIBILIZACION A AEROALERGENOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE ESPECIALISTA EN:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

DR. ALEJANDRO ALFONSO MORAL NARANJO

TUTORES DE TESIS:

DR. FERNANDO RAMIREZ JIMENEZ

DR. LUIS MANUEL TERAN JUAREZ

Ciudad de México
Septiembre 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Esta tesis fue realizada en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
"Ismael Cosío Villegas"

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Director de Enseñanza

Dra. María del Carmen Cano Salas
Subdirectora de Enseñanza

Dra. Dayanna Lorelly Álvarez Monter
Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

Dr. Luis Manuel Terán Juárez
Titular de la Especialidad en Alergia e Inmunología Clínica

Dr. Fernando Ramírez Jiménez
Asesor de Tesis

Dedicatoria:

Esta tesis está dedicada a mi pequeño hijo Ramón Alfonso, quien con su reciente llegada ha llenado de alegría no solo a mi vida sino a toda mi familia.

Agradecimientos:

Durante el camino para llegar a este punto tengo mucho que agradecer.

Primero que nada, a Dios por darme la oportunidad de estar en lugar que hoy me encuentro.

A mis padres quienes siempre me han impulsado y con su amor y paciencia han logrado darme las bases sobre las que hoy construyo mi futuro.

A mi esposa Amairani quien durante esta etapa nunca dejo de apoyarme y animarme para seguir adelante, quien en todo momento me ha demostrado su amor incondicional y a quien admiro profundamente.

A mis hijos Diego Alejandro y Ramon Alfonso quienes me recuerdan día con día que nunca me debo de rendir y que tengo un gran compromiso con la vida.

A mis maestros, Dr. Luis Manuel Terán, Dr. Fernando Ramírez y Dr. Gandhi Pavón, a quienes admiro muchísimo y son un ejemplo que seguir, son excelentes personas, docentes y profesionales.

A mis compañeros y amigos Alfredo, Jessica y Estivaliz, con quienes iniciamos este viaje juntos, y a quienes agradezco todas las aventuras, y conocimientos compartidos.

Así también a Diego, Andrea, David, Dulce, Mariana, Juancarlos y Fernando, colegas y ahora amigos, no puedo estar más agradecido con la vida por darme tan maravilloso equipo.

INDICE

Contenido

Resumen:.....	6
Introducción.....	7
Definición	7
Antecedentes Históricos	7
Prevalencia y Epidemiología	8
Generalidades.....	8
Fisiopatología.....	9
Mecanismo del Acido araquidónico	9
Células Relacionadas con EREA y sus interacciones	10
Inmunoglobulinas locales presentes en EREA	11
Diagnóstico	12
Asma y EREA	17
EREA y Alergia	19
Planteamiento del Problema	21
Justificación.....	22
Hipótesis:.....	23
Material y métodos	24
Diseño de estudio	24
Método.....	24
Descripción de la población de estudio.....	24
A) Criterios de Inclusión	24
B) Criterios de Exclusión	25
C) Tamaño de Muestra.....	25
Objetivos del estudio	26
Objetivo Primario.....	26
Objetivos secundarios.....	26
Definición de variables:	27
Metodología para la obtención de Variables	28
Valoración de sensibilidad alérgica de los pacientes	28
Prueba de función respiratoria	30

Clasificación de Tratamiento para Asma acorde a guías GINA	30
Análisis estadístico.....	31
Factibilidad y aspectos Éticos	32
Recursos humanos, físicos y financieros	34
Hoja de recolección de datos:	35
Resultados	36
Tabla 1. Características de pacientes con EREA y RAA.	36
Tabla 2. Características de pacientes con EREA con y sin sensibilización a aereoalérgenos	37
Características clínicas y demográficas.....	38
Tratamiento del Asma.....	39
Patrón de Sensibilidad Alérgica	42
Discusión.....	48
Conclusiones.....	52
Bibliografía	53

Resumen:

Introducción: EREA es una enfermedad caracterizada por rinosinusitis crónica eosinofílica con poliposis nasal y la presencia de reacciones posterior a la ingestión de AINE (sin IgE específica detectada) y asma de perfil Th2 considerado como no alérgico. Se estima que entre el 30 y 70% de los pacientes con EREA presentan sensibilidad alérgica

Objetivo: Conocer el patrón de sensibilidad alérgica de los pacientes con EREA y sus diferentes asociaciones, requerimientos de tratamiento quirúrgico y no quirúrgico, diagnóstico, gravedad, cambios bioquímicos y de fisiología respiratoria.

Material y Métodos: A través de un estudio transversal, observacional, con análisis descriptivo, de temporalidad retrospectivo, se analizará el expediente de pacientes con EREA y rinitis y asma alérgico de género indistinto de 18 a 65 años, que cuenten con pruebas cutáneas, espirometría, eosinófilos séricos, e IgE séricas. Se analizaron proporciones por medio de X^2 con el programa STATA 11.1 y se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

Resultados: Se analizaron 104 expedientes, divididos en el grupo de EREA ($n=52$) y pacientes con Rinitis y Asma alérgica ($n=52$). Se analizó un grupo homogéneo en edad media de 30.5 a 40.5 años, residentes en el 93% del Valle de México, 77 del sexo femenino, 16 de los paciente con EREA presento pruebas cutáneas positivas siendo los alergenos más frecuentes acaro (50%), oleaceas (43%), betulácea (31%) malezas (23%) gato (23%), cucaracha (23%), pooideas (17%) en el grupo de RAA fue acaro (71%), oleaceas (48%), betuláceas (32%), pooideas (32%), sapindáceas (29%) gato (28%), la prevalencia de hongos fue baja, al análisis de los valores de eosinófilos, IgE, requerimiento de polipectomía o nasalización, pruebas de función pulmonar, requerimiento de tratamiento para asma fueron similares en ambos grupos.

Conclusiones: El reporte de pruebas de cutáneas de los pacientes con EREA vs RAA no mostró diferencia significativa en su patrón de sensibilidad, ni se modificó acorde a sus características demográficas, niveles séricos de eosinófilos e IgE, y función respiratoria. Los pacientes con EREA tienen mayor riesgo de requerir manejo quirúrgico (polipectomía o nasalización) independientemente de su patrón de sensibilidad. El tener sensibilización a aeroalérgenos podría disminuir la probabilidad de ingresar a la UCI ($P=-0.001$).

Introducción

Definición

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) o enfermedad respiratoria exacerbada por medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se trata de una enfermedad de inicio en la edad adulta caracterizada por una tríada descrita como asma, rinosinusitis crónica eosinofílica con poliposis nasal y la presencia de reacciones posterior a la ingestión de inhibidores de la COX-1 (AINE o Aspirina).(1,2)

Antecedentes Históricos

En 1897 Félix Hoffmann un químico quien trabajo para la empresa alemana Friedrich Bayer and Company, desarrolló la formula del ácido salicílico, con su descubrimiento en 1988 se comenzó a comercializar la Aspirina, iniciando una revolución en el tratamiento del dolor, cefalea, fiebre, artritis y otras enfermedades.

En 1922 el francés Widal et al, realizo la primera descripción de la enfermedad y 45 años después Max Samter en 1967, inmunólogo estadounidense radicado en Chicago, quien acorde a la historia no sabía sobre el reporte del francés de 1922, publico la llamada “Tríada de Samter”, caracterizada por pólipos nasales, asma y sensibilidad a la aspirina. (3)

Desde entonces se ha descrito por múltiples autores la enfermedad y durante este lapso ha sido bautizada de múltiples maneras. La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) se convirtió en el término preferido en los Estados Unidos, aunque en muchas partes de Europa y Medio Oriente prefieren llamarla enfermedad respiratoria exacerbada por AINE. (4)

Prevalencia y Epidemiología

En el reporte realizado por EEACI en su Position Paper del 2018, encontró una prevalencia en población europea de síntomas respiratorios posterior a la ingesta de inhibidores de la COX1 en 1.8% en la población general y de 10 a 20% en pacientes con asma. (5)

White y Stevenson, presentaron un metaanálisis, donde se estima la prevalencia global del EREA. Se reportó la presencia de síntomas respiratorios posterior a la ingesta de Aspirina en el 7.2% de la población asmática en general y 14.9% en los pacientes con asma grave. El EREA representa el 9.7% de los pacientes con poliposis nasosinusal y 8.7% entre los pacientes con rinosinusitis crónica. En Estados Unidos se estima que existen 1,400,000 casos de EREA. (6)

Cahill reporto que el 12.4% de los pacientes que cumplían criterios diagnósticos para EREA nunca fueron diagnosticados acorde a sus registros médicos y no obtuvieron la atención especializada adecuada.(7)

Por lo general, la intolerancia a los inhibidores de la COX-1 aparece en personas de 30 a 40 años con antecedente de rinosinusitis crónica y/o asma. Algunos pacientes refieren iniciar sus síntomas como un episodio de infección viral nasal aguda que nunca se resuelve por completo. Estos síntomas nasosinuales progresan a sinusitis crónica y la poliposis nasal aparece años después. El asma intrínseca normalmente aparece después de la rinitis, pero antes de la aparición de la poliposis nasal.(8)

Generalidades

La sintomatología respiratoria (tanto inferior como superior) suele ser difícil de tratar. Estos pacientes a pesar de contar con tratamiento adecuado con corticoesteroides tópicos o sistémicos llegan a requerir de múltiples procedimientos quirúrgicos de senos paranasales, así como frecuentes exacerbaciones de asma.(9)

Los síntomas inflamatorios agudos ocurren entre 30 y 90 minutos posterior a la ingesta de algún inhibidor de la COX-1.(4) Comenzando con una reacción de hipersensibilidad no mediada por IGE de la cual se liberan múltiples mediadores de células cebadas como triptasa, cisteinil-leucotrienos (CysLT) y prostaglandinas D2 (PDG2). (10)

A nivel nasal los síntomas más comunes son la hiposmia, congestión, rinorrea, y estornudos. Existe afección de la función pulmonar, así como también se han reportado erupciones pruriginosas y manifestaciones gastrointestinales. (2)

Fisiopatología

Mecanismo del Acido araquidónico

El ácido araquidónico (AA) es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga producido tras la hidrólisis de fosfolípidos en la membrana celular por la fosfolipasa A2. Este regula la señalización de la fosfolipasa y la quinasa como segundo mensajero y actúa como intermediario inflamatorio clave para la formación de eicosanoides. (prostaglandinas (PG), las prostaciclina, los tromboxanos (TX) y los leucotrienos (LT)).(11)

Los eicosanoides se emiten de forma similar a las hormonas, a través de señales y con el uso de receptores acoplados a G, tienen participación en varios procesos biológicos como el equilibrio electrolítico, la inflamación, la contracción del músculo liso y la agregación plaquetaria. (11)

Los leucotrienos se sintetizan por la ruta de la lipoxigenasa (LOX), las prostaciclina, prostaglandinas y tromboxanos se derivan de la ruta de la ciclooxigenasa (COX). El AA puede ser sintetizado por la enzima citocromo P450 (CYP), lo que produce el ácido hidroxieicosatetranoico (HETE) y ácidos epoxieicosatrienoicos (EET).(2)

En esta enfermedad, las vías de COX y LOX del AA están desreguladas, La encima de LTC₄ se sobre expresa y aumenta en la mucosa respiratoria además se disminuyen los niveles de lipoxina y PGE₂, aumentando PGD₂. (12)

La 5-lipoxigenasa (5-LO) se sobre expresa lo cual es medido por la presencia de niveles altos de LTE₄ en orina y fluidos nasales, los cuales aumentan con la ingesta de AINE. (2)

Los antagonistas de LT₄, inhiben CysLT bloqueando el receptor CysLT_{1R}, y esto ha demostrado mejoría en los síntomas de asma en los pacientes con EREA.(13)

La 15-lipoxigenasa (15-LO) se trata de otra enzima metabolizada por el AA, a su vez es codificada por ALOX-15, esta se puede encontrar expresada en las vías respiratorias, en los eosinófilos y los mastocitos. Esta enzima convierte el AA en 15-HETE, lipoxina y eoxinas. El 15-HETE se convierte en lipoxina por 5-LO, o en 15-oxo-eicosatetraeónico (15-oxo-ETE) por la hidroxiprostaglandina deshidrogenasa (HPGD)(14). Altos niveles de 15-HETE se asocian con eosinofilia pulmonar en asmáticos. Las eoxinas metabolitos proinflamatorios producidos por eosinófilos y mastocitos dentro del tejido del pólipo nasal capaces de causar asma grave y reacciones alérgicas. (15).

Células Relacionadas con EREA y sus interacciones

En EREA existe un desequilibrio en niveles de eicosanoides, sobre todo de CysLT, PGD₂ y PGE₂. Las interacciones entre las células productoras de eicosanoides y células que responden a ellos juegan un papel clave en su mecanismo patológico. Se cree que los mastocitos, los eosinófilos, las células epiteliales, las plaquetas y las células linfoides innatas tipo 2 (ILC2) son los principales actores involucrados en estas acciones.

Los eosinófilos son abundantes en los pólipos nasales, la mucosa bronquial y la sangre periférica, estos producen PGD₂ y son atraídos por PGD₂ por

quimiotaxis. A través de ellos se promueve el daño tisular y una reacción inflamatoria de tipo 2 liberando PGD₂, IL-5, IL-3, IL-33 y linfopoyetina estromal tímica (TSLP), los cuales al activarse liberan CysLT y otros mediadores. (16)

Los mastocitos se activan a través del entrecruzamiento de IgE a través de la IL-33. La actividad COX-1 es necesaria para la liberación de AA de los mastocitos dependiente de IL-3e. La IL-33 y TSLP produciendo PGD₂ en los mastocitos lo cual promueve el broncoespasmo y el reclutamiento de células inflamatorias. Los mastocitos liberan mediadores inflamatorios como histamina y triptasa, y CysLT.(17)

Los CysLT liberados por los mastocitos y los eosinófilos regulan la liberación de IL-33 y TSLP de la capa basal de células epiteliales de las vías respiratorias. (18)

Las plaquetas activadas en EREA expresan altos niveles superficiales de P-selectina, que actúan como una molécula de adhesión a los neutrófilos y generan LTA₄. Los neutrófilos carecen de LTC₄ sintasa, que es necesaria para metabolizar más LTA₄ en LTC₄. Las plaquetas adheridas expresan LTC₄ sintasa y los agregados de neutrófilos y plaquetas funcionan juntos para permitir la sobreproducción de CysLT. (4,19)

No se han identificado anticuerpos específicos IgE contra los inhibidores de la COX-1. En EREA no existe una reacción alérgica mediada por IgE. Sin embargo, la sensibilización a aeroalérgenos es bastante común entre las personas con EREA, y la mayoría de los pacientes (independientemente de coexistir o no atopia) presentan niveles séricos totales de IgE elevados.(20)

Inmunoglobulinas locales presentes en EREA

La producción local de anticuerpos y la presencia de células B desempeñan un punto clave en la gravedad de los pólipos nasales y la patogenia de la EREA. La mucosa de la vía respiratoria funciona como un órgano linfoide terciario donde la producción de anticuerpos y el cambio de clase se facilitan a medida que se

identifican localmente niveles elevados de células B activas y células plasmáticas. (21)

La IgE es un vínculo entre los anticuerpos y la enfermedad inflamatoria, ya que activa a los mastocitos, los basófilos y otras células efectoras portadoras de receptores Fc en el tejido nasal. Otros anticuerpos locales también pueden promover la inflamación son La IgA que mejora la supervivencia de los eosinófilos y la IgG puede activar las cascadas locales del complemento que conducen a la destrucción de la barrera epitelial. Existe la teoría de que la presencia de autoanticuerpos contribuye a la destrucción de esta barrera, pero ningún antígeno único se ha relacionado consistentemente con EREA. (22)

Diagnóstico

Habitualmente el diagnóstico se realiza después de un evento respiratorio asociado a la ingesta de un AINE, que desencadene síntomas con intensidad variable que pueden ir desde leve hasta casi fatal pudiendo llegar a requerir manejo en la Unidad de Cuidad Intensivos.

En otras ocasiones el diagnóstico se realiza bajo la sospecha clínica de pacientes asmáticos que presenten signos y síntomas de rinosinusitis crónica, alteración olfatoria (puede ser desde hiposmia moderada hasta la anosmia) y la presencia de pólipos nasales bilaterales que alteren la calidad de vida del paciente; aun cuando no haya tenido eventos evidentes de hipersensibilidad respiratoria a AINE; en estos pacientes una prueba de reto diagnóstica con Aspirina puede confirmar la enfermedad. (6)

El historial clínico del paciente representa la primera herramienta en el diagnóstico del EREA, aunque a menudo se requieran de otras herramientas diagnosticas

La evolución clínica más habitual incluye la presencia de: (23)

1. Asma de inicio en el adulto (síntomas respiratorios como disnea, sibilancias, o diagnóstico confirmado por espirometría)
2. La presencia de pólipos nasales bilaterales detectados en la exploración física, sospechada de estos por el historial de síntomas (rinorrea, hiposmia, obstrucción nasal, rinosinusitis) o contar con el antecedente de manejo quirúrgico (polipectomía)
3. Uno o más episodios de síntomas respiratorios de inicio agudo después de la ingestión de aspirina u otro AINE (23)

Al contar con estos 3 criterios se puede proceder directamente al tratamiento.(23)

En caso de requerir de confirmación se puede realizar el siguiente abordaje:

1. Evaluación de la presencia de síntomas nasales: lo cual puede ser realizado a través de la escala visual análoga (como leve, moderado y grave) o a través de escalas validadas para la medición de síntomas en la rinosinusitis crónica como el Sino-Nasal Outcome Test como SNOT-20 y SNOT-22. (24)
2. Interrogatorio clínico de la presencia de olores. Existen escalas validadas como el 40 Item University of Pennsylvania Smell Identification test, o la escala análoga de percepción del 0 al 10 de olores(25)
3. Rinoscopia simple: en búsqueda de la presencia de pólipos y evaluando con escalas como la de Bachert, o de manera laparoscópica, la escala más utilizada es la Lildholdt (25)
4. Estudio histopatológico: La biopsia de pólipos es muy rara vez se solicitada, algunos estudios sugieren que un nivel de más de 55 eosinófilos por campo es predictivo de recurrencia después de la cirugía. Los pólipos de pacientes con EREA tienen significativamente mayores niveles de eosinofilia con valores promedio mayores de 100 eosinófilos por campo.(26)
5. Estudios de imagen: El estudio de mayor utilidad es la tomografía simple de senos paranasales (siendo superior a la resonancia magnética). No obstante, ningún estudio ha demostrado que su utilidad sea mayor a la de la endoscopia nasal ni para diagnóstico o seguimiento postquirúrgico. La

severidad de la enfermedad es valorada a través de la escala de Lund-Mackay. La radiografía no ha demostrado ser útil. (27)

Tratamiento

Los corticoesteroides son considerados como la piedra angular en el tratamiento de la sinusitis hipereosinofílica crónica, con o sin pólipos nasales.(28). Su uso ha demostrado mejorar el control del edema de la mucosa y poliposis nasal. Además, disminuyen la recurrencia y el crecimiento de los pólipos posterior a polipectomía endoscópica de senos paranasales. (29)

Los aseos o lavados nasales con solución salina al 0.9% u otros aerosoles comerciales de agua de mar deben realizarse al menos dos veces al día para eliminar en lo posible las secreciones y costras nasales previo la aplicación del esteroide nasal, facilitando así su mejor absorción. (28)

El uso de esteroides sistémicos en casos de poliposis nasal moderada-grave o asma mal controlada, mejoran el FEV1, disminuye el crecimiento de los pólipos nasales, aminoran los síntomas obstructivos y controlan la rinorrea.(29)

Se ha reportado la posibilidad de una recuperación parcial o completa del sentido del olfato a través de la administración de ciclos cortos de prednisona de 1 mg/kg/día, topado a 80 mg/día en dosis única, a primera hora de la mañana, para favorecer al ciclo circadiano del cortisol endógeno. No se recomienda esteroides en menor dosis de manera prolongados por los efectos nocivos a largo plazo a nivel del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal (30)

La antibioticoterapia está reservada sólo para casos de sobreinfección bacteriana, al presentar clínicamente secreción purulenta y/o síntomas sugestivos de sinusitis infecciosa aguda como cefalea, rinorrea, goteo posterior y fiebre. El tratamiento es similar al de una sinusitis bacteriana no polipoide aguda, con medicamentos dirigidos contra *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*

y *Moraxella catarrhalis*. La amoxicilina con ácido clavulánico es la primera línea de tratamiento seguido por cefalosporinas de segunda o tercera generación, los macrólidos o las fluoroquinolonas. El uso de dosis bajas de macrólidos durante periodos prolongados en sinusitis crónica con o sin poliposis nasal demostró en algunos pacientes, especialmente de razas orientales, tener un efecto inmunomodulador que conduce a una reducción del pólipo, efecto menor en pacientes caucásicos. (31)

El uso de Montelukast o de otros inhibidores de la 5LO (Zileutón) ha sido sugerido por la sobreproducción de CysLT. Varios estudios han evaluado el efecto de montelukast sobre los síntomas de las vías respiratorias inferiores. En un estudio doble ciego controlado con placebo de asmáticos intolerantes a la aspirina en dosis moderadas a altas de glucocorticoides, demostró que montelukast mejora la función pulmonar, reduce el uso de broncodilatadores, reduce las exacerbaciones del asma y mejora la calidad de vida. Montelukast disminuye los síntomas nasales durante la provocación con aspirina y lisina, la eosinofilia del tejido del pólipo nasal. (8)

La desensibilización con aspirina puede ser beneficiosa en determinados pacientes y siempre debe realizarse bajo supervisión. Para su realización se han propuesto varios protocolos con una duración promedio de tres a cinco días.

El protocolo estándar para la desensibilización es una extensión del reto de provocación oral con aspirina, administrando dosis crecientes de aspirina (100-300 mg) generalmente por vía oral, aunque la administración intranasal también es una buena alternativa.(8)

Al término del protocolo, el paciente debe tomar diariamente una dosis de aspirina para mantener el efecto de desensibilización. Cerca del 30% los pacientes pese a estar desensibilizados no tolerarán los efectos secundarios a la ingesta de aspirina y otros inhibidores de la COX-1 pudiendo desencadenar broncoespasmo. La desensibilización puede mejorar el control del asma y prevenir el crecimiento progresivo de los pólipos nasales. (8)

Tratamiento quirúrgico: Las técnicas quirúrgicas endoscópicas son las más practicadas a nivel nasal por su seguridad y menor morbilidad. Varios estudios confirman que la cirugía endoscópica de senos paranasales en pacientes con EREA mejora los síntomas nasales y permite un mejor control del asma. El tratamiento quirúrgico se debe considerar en todos los casos de poliposis nasosinusal cuando el tratamiento médico no logra mejorar los síntomas nasosinuales, cuando se necesitan más de dos ciclos cortos de esteroide sistémico por año o cuando el asma no está controlada.(25)

Existen al menos tres tipos de cirugía indicadas para la poliposis nasal:

1. Polipectomía simple: Se eliminan los pólipos visibles en las fosas nasales, sin penetrar en las celdillas etmoidales.
2. Etmoidectomía funcional: Se apertura todas las celdillas etmoidales afectadas, con la resección de todos los pólipos, pero con mínima extirpación de la mucosa etmoidal.
3. Técnica de nasalización: Se trata de una etmoidectomía bilateral completa con erradicación de toda la mucosa etmoidal respetando la mucosa que cubre los límites del receso frontal. También se realizan una antrostomía amplia y una esfenoidectomía y, cuando es necesario, también se puede incluir el cornete medio en la resección. (32)

Terapia anti-IgE (Omalizumab): Reduce la unión de los basófilos con IgE y eventualmente los reemplaza con nuevos basófilos, que no serán sensibilizados por IgE y, por lo tanto, no conducirán a una respuesta inflamatoria aberrante. Lo mismo se aplica a los mastocitos pulmonares que, si no son sensibilizados por IgE, no se degranulan y no promueven reacciones alérgicas (33).

Asma y EREA

El asma en la EREA se caracteriza por un inicio tardío con un promedio de diagnósticos a los 34 años y mayor riesgo de tener asma grave que puede necesitar de manejo avanzado de la vía aérea, y requerir de glucocorticoides sistémicos para lograr el control de los síntomas. Se estima que solo el 5% de los pacientes con EREA tienen asma leve o no se conocen con asma. La inflamación pulmonar de los pacientes con EREA es casi siempre eosinofílica y mayormente impulsada por los cisteinil leucotrienos en comparación con la de los pacientes con asma tolerante a la aspirina (34)

Los eosinófilos y los mastocitos desempeñan un papel clave en la fisiopatología de la EREA al liberar mediadores inflamatorios. En el asma se considera a los eosinófilos como el centro de atención. En la rinosinusitis crónica con pólipos este papel se da a los mastocitos quienes desempeñan un papel más importante en su patogenia al secretar numerosas moléculas proinflamatorias, destacando la prostaglandina D2 (PGD2), la prostaglandina F2 alfa (PGF2 α) y los cisteinil leucotrienos como LTE4.

PGD2 es un mediador inflamatorio que puede unirse a la molécula homóloga del receptor quimioatrayente (CRTH2) que se encuentra en la superficie de las células TH2, ILC2, eosinófilos y basófilos, activándolos y reclutándolos en las vías respiratorias. Además, se unen al receptor DP1, lo que también provoca la quimiotaxis de las células proinflamatorias y provoca edema nasal al inducir la vasodilatación (9).

PGF2 α es un eicosanoide producido por eosinófilos, mastocitos y posiblemente células epiteliales del tracto respiratorio. También actúa como agonista del receptor CRTH2 (35). PGF2 α puede inducir broncoconstricción incluso en individuos sanos, pero los asmáticos son mucho más sensibles y responden con una alteración del flujo más grave, lo que implica que, en pacientes con rinosinusitis con pólipos y asma bronquial, la producción excesiva de PGF2 α puede empeorar los síntomas del asma (36)

LTE4 es otro producto eicosanoide que se produce principalmente a partir de eosinófilos y mastocitos. La IL-5 juega un papel crucial en la regulación de su producción, ya que la inhibición de la señal de IL-5 a través de productos biológicos anti-IL-5 o anti-IL-5R reduce drásticamente sus niveles. LTE4, a su vez, puede aumentar la producción de PGD₂ y PGF₂ α , por lo tanto, la inhibición de IL-5 actúa de manera beneficiosa para dos mediadores inflamatorios cruciales (37)

La IL-5, es la citoquina más implicada en la patogenia de la inflamación tipo T2. Su efecto no se limita al asma ya que también puede inducir la producción de eicosanoides proinflamatorios asociados a la EREA. La expresión de IL-5R en la superficie de los eosinófilos y los mastocitos aumenta sustancialmente, lo que facilita el proceso de señalización T2. (37)

La IL-5 se ha implicado en el proceso de debilitamiento de la barrera epitelial entre las células epiteliales de las vías respiratorias. En las células epiteliales de las vías respiratorias encontramos un IL-5R completamente funcional en su superficie y es se encuentra en discusión si la concentración de IL-5 puede afectar la adhesión de célula a célula del epitelio respiratorio Actualmente el bloqueo de la señalización de IL-5 se considera como tratamiento para la inflamación de tipo T2. (37)

La IgE también es importante en la coexistencia de asma y pólipos nasales, especialmente en antecedentes alérgicos, por ejemplo, en pacientes con sensibilización a aeroalérgenos u otros antígenos microbianos (37). La IgE considera un importante biomarcador de inflamación T2, ya que los niveles elevados de IgE pueden aumentar la respuesta inflamatoria de los mastocitos y los basófilos. Los niveles séricos de IgE no solo se correlacionan positivamente con la gravedad de la enfermedad de las mucosas en pacientes con asma y rinosinusitis crónica con pólipos nasales, sino que los niveles elevados de IgE en el tejido nasal también son un marcador de una mayor carga de enfermedad. (33)

El papel de la IgE en la inflamación centrada en los eosinófilos aún no se ha aclarado; sin embargo, la literatura sugiere que la prevención de la unión entre la IgE y el receptor CD23 en las células B puede detener la producción de IL-5 y, por lo tanto, disminuir la cascada inflamatoria T2 alrededor de los eosinófilos. (38)

EREA y Alergia

Hasta dos tercios de la población con EREA tiene atopia por lo que se consideran entidades coexistentes y no así codependientes. Se han realizado protocolos de investigación dirigidos al esclarecimiento de la fisiopatogenia de esta enfermedad, donde se ha categorizado a la EREA como un fenotipo asmático eosinofílico por la alta presencia de celularidad en lavados bronquio alveolares y esputo inducido.(39)

Bochenek en 2014, reveló que el presentar enfermedad alérgica en paciente con EREA no modificaba la gravedad de la enfermedad. En su estudio busco establecer un subfenotipo relacionando los patrones de sensibilidad a través de pruebas cutáneas y los niveles séricos de IgE total.(40)

Realizo pruebas cutáneas con 12 aeroalérgenos comunes (Allergopharma, Rebine, Alemania), incluyendo Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, pastos mixtos, aliso, avellano, abedul, agripalma, llantén menor, gato, perro, especies de alternaria, y especies de Cladosporium. La respuesta de la prueba se consideró positiva si el diámetro medio de la roncha fue de 3 mm o mayor que el provocado por el control negativo (diluyente de alérgeno). El control positivo fue 1 mg/mL de histamina. Se consideraron a los pacientes como atópicos cuando se obtuvo al menos 1 respuesta positiva en la prueba.(40)

En su análisis no encontró relación entre los patrones de sensibilidad y niveles séricos de IgE, concluyendo que los niveles de IgE no se modifican de manera significativa al comparar pacientes con EREA con o sin sensibilidad alérgica, por lo que la IgE no se deberá considerar como marcador para establecer enfermedad alérgica en pacientes con EREA. (40)

Johns estudio 82 pacientes con EREA en el centro hospitalario Brigham and Women's Hospital Allergy and Clinics. Realizo pruebas cutáneas para 4 hongos: A. fumigatus, Alternaria, C. herbarum, y P. notatum encontrando sensibilidad en solo 8 pacientes. La IgE promedio de los pacientes sensibilizados oscilo entre 110 y 1760

UI/mL. Los niveles medios de eosinófilos en sangre no fueron significativamente diferentes entre todos los sujetos incluidos en el estudio (sensibilizados y no sensibilizados).6 de los pacientes presentaron IgE sérica elevada sin síntomas de atopia. (20)

Borges reporto en población latina que las pruebas cutáneas pueden ser positivas para aeroalérgenos hasta en un 30 a 60% en pacientes con EREA. Además, no logro encontrar asociación entre intolerancia a ASA y la presencia de atopia en la población estudiada. (41)

Brown describe en 2021 en su trabajo a 380 pacientes con rinosinusitis crónica (CRS), de estos 286 tenían atopia. Los pacientes con atopia y CRS demostraron un aumento en la eosinofilia tisular, incluso después de controlar la enfermedad polipoide, el asma y la EREA. En esta revisión la atopia parece ser un predictor específico de la gravedad para la CRS. Proponen que, en futuros estudios, el estado alérgico puede ser una forma útil de identificar un endotipo atópico de pacientes con rinosinusitis crónica. En pacientes cuya enfermedad no responde a los esteroides, podemos considerar a la atopia como área de oportunidad para otra terapia de manejo. Los pacientes atópicos con CRS, independientemente del estado de pólipos y asma, podrían ser candidatos óptimos para agentes biológicos dirigidos a las células T auxiliares, los eosinófilos o IgE.(42)

En protocolos recientes dentro de esta institución, se reportó en una serie descriptiva de pacientes con EREA, donde el 51,3% de los pacientes presentaron pruebas cutáneas positivas a aeroalérgenos. De las pruebas cutáneas realizadas, casi la mitad reportó un patrón de mono sensibilización alérgica; los aeroalérgenos reportados con más frecuencia fueron *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*, seguido de los pólenes de los árboles y de malezas. Comentaron que no se contaba en ese momento con análisis similares literatura donde la prevalencia de atopia era en una tercera parte de la población con EREA. Reportó que la sensibilización alérgica no es diferente a la de la población atópica en general. (43)

Planteamiento del Problema

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) es un síndrome caracterizado por rinosinusitis hiperplásica crónica, poliposis nasal, asma y sensibilidad a la aspirina u otros AINE. No se ha descrito la presencia de una IgE específica para la Aspirina, por lo que tradicionalmente no se considera como una enfermedad alérgica. Su fisiopatología es explicada por la ingesta de inhibidores de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) alterando el ácido araquidónico y metabolismo de las vías ciclooxigenasa a la lipooxigenasa. Dando como resultado mayor síntesis de cistenileucotrienos resultando en broncoconstricción, hipersecreción de moco desarrollo de pólipos y urticaria.

En el ámbito de estudio de EREA existen pocos reportes del patrón de sensibilización alérgica. Se ha reportado que entre el 30% y 70% de los pacientes con EREA presenta patrón de sensibilidad alérgica ante la realización de pruebas específicas. No existen estudios realizados en población mexicana.

Justificación

No existen reportes nacionales ni internacionales donde se realice una comparación del patrón de sensibilidad alérgica entre pacientes con rinitis y asma alérgico y pacientes con EREA, además de que en el presente estudio se analizaran sus características demográficas, su asociación con cambios en la función pulmonar, requerimiento de dosis de tratamiento, niveles de IgE y eosinófilos séricos, así como la necesidad de ingreso y manejo en una unidad de terapia intensiva.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” es un centro de referencia en el estudio, diagnóstico y tratamiento quirúrgico y no quirúrgico de la Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Asma, por lo que se cuenta con las herramientas, experiencia y población para continuar con la investigación de este fenotipo de asma, que es considerado tradicionalmente como no alérgico al no contar con IgE específica descrita para los AINE.

Hipótesis:

El patrón de sensibilización a aeroalérgenos de pacientes con EREA es diferente al de los pacientes con asma alérgica, por lo que su estudio podría aportar datos relevantes en la investigación de estos pacientes en la serie de casos reportados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER)

Material y métodos

Diseño de estudio

Tipo de intervención: Observacional

Tipo de análisis: Descriptivo

Temporalidad: Retrospectivo

Método de observación Transversal

Tipo de diseño: Un grupo

Método

Revisión de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de EREA (grupo de estudio) y pacientes con diagnóstico rinitis y asma alérgico tolerante a aspirina (grupo control).

Descripción de la población de estudio

A) Criterios de Inclusión

- a. Grupo de estudio: Expedientes de pacientes con diagnóstico de EREA de género indistinto de 18 a 65 años, que cuenten con expediente clínico en esta institución con todas las variables requeridas para su estudio (Pruebas cutáneas, espirometría, eosinófilos séricos, IgE séricas)
- b. Grupo control: Expedientes de pacientes con rinitis y asma alérgica sin sensibilidad a AINE de género indistinto de 18 a 65 años, que cuenten con expediente clínico en esta institución con todas las

variables requeridas para su estudio (Pruebas cutáneas, espirometría, eosinófilos séricos, IgE séricas)

B) Criterios de Exclusión

- a. Pacientes que no cumplan con expediente clínico de este hospital sin todos los datos solicitados en la hoja de recolección de datos para su estudio.

C) Tamaño de Muestra

- a. Se definirá por muestreo no probabilístico, muestreo por conveniencia

Objetivos del estudio

Objetivo Primario

Conocer el patrón de sensibilidad alérgica de los pacientes con EREA y sus diferentes asociaciones, requerimientos de tratamiento quirúrgico y no quirúrgico, diagnóstico, gravedad, cambios bioquímicos y de fisiología respiratoria.

Objetivos secundarios

Asociar datos demográficos en pacientes con Asma, rinitis alérgica y EREA a los que se les realizaron pruebas cutáneas

Comparar el patrón de sensibilización del paciente pacientes con asma alérgica con el de pacientes con EREA

Comparar los niveles promedio de IgE sérica, eosinófilos séricos acorde al patrón de sensibilización obtenido de pruebas cutáneas en pacientes con EREA y rinitis y asma alérgica.

Asociar el patrón de sensibilidad alérgica en pacientes con rinitis y asma alérgica y EREA con los requerimientos de manejo quirúrgico.

Asociar el patrón de sensibilidad alérgica en pacientes con rinitis y asma alérgica y EREA con su requerimiento de manejo médico para el control de sus síntomas.

Relacionar la función pulmonar acorde al patrón de sensibilidad alérgica en pacientes con EREA

Relacionar el ingreso a terapia intensiva en paciente con EREA y asma alérgico acorde a los resultados obtenido en pruebas cutáneas.

Definición de variables:

Variable	Tipo de variable	Definición	Indicadores
Edad	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual	Años
Sexo	Cualitativa	Fenotipo y genotipo determinado por los cromosomas sexuales	Femenino o Masculino
Origen		Estado de Nacimiento del paciente	
Residencia		Estado donde Reside el paciente	
Polipectomía	Cualitativa	Antecedente de procedimiento quirúrgico realizado para extraer un pólipo	Sí o No
Numero de polipectomías	Cuantitativa Nominal	Número de veces que el paciente ha sido sometido a procedimiento quirúrgico para la extracción de un pólipo	Numero de eventos quirúrgicos
Nasalización	Cualitativa	Cirugía endoscópica nasal donde se retira las lamelas óseas y se realiza una etmoidectomía radical, utilizada frecuentemente como parte del tratamiento del EREA para disminuir las recurrencias de la enfermedad	Sí o No
Numero de Nasalizaciones	Cuantitativa nominal	Número de veces que el paciente ha sido intervenido con este tratamiento quirúrgicos	Numero de eventos quirúrgicos
Eosinofilia	Cuantitativa	Recuento absoluto de eosinófilos en sangre periférica	células/mm ³
IgE	Cuantitativa	Recuento absoluto de Inmunoglobulina E en sangre periférica	U/ml
ASA	Cualitativa	Antecedente de desensibilización con aspirina y tratamiento actual con dosis oral de aspirina	Sí No
Paso GINA	Cuantitativa Nominal	Clasificación de necesidad de tratamiento acorde a los criterios establecidos en las Guías GINA 2022	1,2,3,4 o 5
FEV ₁	Cuantitativa	Volumen espiratorio forzado durante el primer segundo, obtenido mediante espirometría	Litros
FEV ₁ %	Cuantitativa	Porcentaje de FEV ₁ con respecto al predicho para su edad y talla	Porcentaje
FVC	Cuantitativa	Máximo volumen de aire exhalado después de una inspiración máxima	Litros
FEV ₁ /FVC	Cuantitativa	Relación de FEV ₁ dividido entre la FVC utilizada para definir obstrucción al flujo aéreo	Porcentaje
FEV ₁ % POST	Cuantitativa	Porcentaje de FEV ₁ con respecto al predicho para su edad y talla posterior a la aplicación de broncodilatador	Porcentaje
FVC POST	Cuantitativa	Máximo volumen de aire exhalado después de una inspiración máxima posterior a la aplicación de broncodilatador	Litros
FEV ₁ /FVC POST		Relación de FEV ₁ dividido entre la FVC utilizada para definir obstrucción al flujo aéreo posterior a la aplicación de broncodilatador	Porcentaje
Respuesta al broncodilatador		Mejoría del FEV ₁ de al menos 12% con respecto al valor basal posterior a la administración de broncodilatador	Sí o No
Ingreso a UTI		Durante su evolución de la enfermedad si el paciente ha requerido de ingreso al servicio de Unidad de Terapia Intensiva	Sí o No
patrón de Sensibilidad Alérgica		Alergenos a los cuales el paciente presento reacción positiva acorde a los descrito en el apartado de pruebas cutáneas	Si o No y definición de aeroalérgenos

Metodología para la obtención de Variables

Valoración de sensibilidad alérgica de los pacientes

Acorde a las guías mexicanas de inmunoterapia GUIMIT 2019, las pruebas de punción cutánea (SPT) son ampliamente utilizadas para demostrar una reacción alérgica mediada por IgE inmediata. Representan una importante herramienta de diagnóstico en el campo de la alergia. Si se realizan correctamente, proporcionan evidencia útil para el diagnóstico de alergias específicas.(44)

Previo a su realización, se realiza un interrogatorio al paciente donde se descarta la ingesta de medicamentos que pudieran provocar falsos negativos (antihistamínicos, esteroides sistémicos y/o tópicos, inmunosupresores u antidepressivos tricíclicos). El tiempo de suspensión se estableció acorde a los lineamientos actuales según las guías nacionales.(44)

Posterior a la realización de asepsia en la cara anterior de los brazos o espalda, se valora la presencia de dermatografismo con leve presión en esta región con punta roma.

Se procede a la aplicación de alérgenos de la marca Alk Abello (Port Washington, NY. Estados Unidos) distribuidos de la siguiente manera:

1. Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronyssinus, cucaracha, epitelio de gato, bovino, perro, caballo y conejo
2. 16 árboles (Betula verruosa, Ligustrum Vulgare, Western Juniperus, Schinus molle, Fraxinus Americana, Ulmus, Juglans, Platanus, Prosopis, Acer negundo, Casuarina esquisetifolia,)
3. 11 pastos (Holcus lanatus, Sorghum halapense, Dactylis glomerata, Lolium perenne, Phleum pratense, Agrostis alba, Anthoxanthum odoratum, Triticum aestivum, Cynodon dactylon, Hordeum Vulgare, Bromus pratensis),
4. 7 malezas (Salsola kali, Taraxacum officinale, Artemisa vulgaris, Ambrosia trifida, Amarantus retroflexus, Rumex crispus, Chenopodium album),

5. 6 hongos: *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium chrysogenum*, *Alternaria tenuis*, *Rhizopus* sp, *Acremonium strictum*, *Cladosporium sphaerospermum*.
6. Para el control negativo se utilizó solución fisiológica al 0.9%
7. Como control positivo clorhidrato de histamina (dilución 1:1000)

Todos los reactivos se aplicaron con lanceta de polipropileno tipo duotip desechable, con regla graduada se midieron las lesiones y su resultado fue expresado en milímetros considerando positivas aquellas reacciones que midieron más de 3 mm comparadas con el diámetro de la roncha provocada por el control negativo, el resultado se reportó en hoja de captura de pruebas cutáneas. Las pruebas en las que no se observara reacción (roncha/eritema) correspondiente al control positivo se consideraron anérgicas.

Para su análisis se agruparon a los aeroalérgenos acorde a su orden o familia y/o reactividad cruzada de la siguiente manera:

1. **Ácaros:** *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*
2. **Gato:** Pelo y epitelio de gato.
3. **Pooideae:** *Avena fatua*, *Zea mays*, *Triticum aestivum*, *Holcus lanatus*, *Sorghum halapense*, *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Agrostis alba*, *Anthoxanthum odoratum*, *Hordeum Vulgare*, *Bromus pratensis*
4. **Chloridoideae:** *Cynodon dactylon*
5. **Cupressaceae:** *Juniperus virginiana*, *Cupressus arizonica* y *Juniperus californiana*
6. **Fabaceae:** *Prosopis* sp, *Acacia* sp, *Medicago sativa*
7. **Casuarinaceae:** *Casuarina* sp
8. **Juglandaceae:** *Carya ovata*
9. **Oleaceae:** *Ligustrum vulgare*, *Olea europea*, *Fraxinus excelsior*
10. **Betuleaceae:** *Betula verrucosa*, *Alnus verrucosa*
11. **Fagaceae:** *Quercus rubra*, *Quercus alba*
12. **Asteraceae:** *Artemisa vulgaris*, *Rumex crispus*, *Ambrosia trifida*, *Artemisa tridentata*, *Atriplex wrightii*,

13. **Amarantacea:** Salsola kali, Amaranthus palmeri, Atriplex wrightii, Chenopodium album, Plantago lanceolata, Amaranthus retroflexus
14. **Hongos:** Aspergillus fumigatus, Penicillium chrysogenum, Alternaria tenuis, Rhizopus sp, Acremonium strictum, Cladosporium sphaerospermum.
15. **Salicacea:** Populus deltoides, Populus tremuloides, Populus alba
16. **Platanacea:** Platanus occidentalis, Liquidambar styraciflua
17. **Sapindaceae:** Acer negundo, Schinus molle
18. **Cucaracha**
19. **Perro**
20. **Caballo**
21. **Conejo**
22. **Epitelio Bovino**

Prueba de función respiratoria

Se recabó el último reporte de espirometría existente en el expediente clínico, el cual fue realizado por el departamento de fisiología respiratoria del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, bajo los predichos en población mexicana propuestos por Pérez-Padilla. Se obtuvieron los valores de FEV1, Relación FEV1/FVC, así como si se presentó o no respuesta significativa a broncodilatador acorde a lo establecido por las guías ATS/ERS y GINA.

Clasificación de Tratamiento para Asma acorde a guías GINA

Se clasificó acorde a los pasos de tratamiento en el reporte de la Global Initiative for Asthma (GINA) del año 2022 donde se establece lo siguiente:

Paso 1 – 2: Corticoesteroide Inhalado a dosis baja como terapia con rescate

Paso 3: Corticoesteroide inhalado de mantenimiento a dosis bajas

Paso 4: Corticoesteroide inhalado a dosis intermedias

Paso 5: Corticoesteroide inhalado a dosis altas, además de uso de complemento con LAMA, anti – IgE, Anti – IL5 o Anti IL4R

Análisis estadístico

Se empleó estadística paramétrica o no paramétrica de acuerdo con el resultado de la prueba de normalidad a cada variable (Shapiro-Wilk), se realizó diferencia de dos medidas independientes (comparación de medianas) por medio de la prueba t o prueba de suma de rangos U de Mann Whitney respectivamente y de medidas de datos pareados por medio de la prueba de Wilcoxon. En el caso de variables no cuantitativas, se realizó análisis de proporciones por medio de X^2 . Se empleó el programa STATA versión 11.1 y se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$

Factibilidad y aspectos Éticos

Se trata de un estudio documental retrospectivo, cuyos datos serán obtenidos del expediente clínico, sin el uso de datos personales de identificación. Todo el manejo de la información se realizará apegado a lo establecido en la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares”, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 5 de julio de 2010; capítulo 1, artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales para la protección de datos. Por la naturaleza del estudio no se requiere de consentimiento informado por lo que, para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicitaremos al Comité de Ética, la solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado, misma anexada al final de este protocolo.

Acorde a lo establecido en las normas internacionales, toda investigación o experimentación realizada en seres humanos debe hacerse de acuerdo con tres principios éticos básicos, a saber: respeto a las personas, a la búsqueda del bien y la justicia. Se está de acuerdo en general en que estos principios, que en teoría tienen igual fuerza moral, son los que guían la preparación concienzuda de protocolos para llevar a cabo estudios científicos. En circunstancias diversas pueden expresarse de manera diferente y también ponderarse en forma diferente desde el punto de vista moral, y su aplicación puede dar lugar a decisiones o cursos de acción diferentes. Las pautas presentes están orientadas a la aplicación de esos principios en los trabajos de investigación en seres humanos.

El respeto a las personas incorpora al menos dos consideraciones éticas fundamentales, a saber:

a) el respeto a la autonomía, que exige que a quienes tienen la capacidad de considerar detenidamente el pro y el contra de sus decisiones, se les debe tratar con el debido respeto por su capacidad de autodeterminación, y

b) la protección de las personas con autonomía menoscabada o disminuida, que exige que quienes sean dependientes o vulnerables reciban resguardo contra el daño o el abuso.

La búsqueda del bien se refiere a la obligación ética de lograr los máximos beneficios y de reducir al mínimo el daño y la equivocación. Este principio da origen a normas que estipulan que los riesgos de la investigación sean razonables frente a los beneficios previstos, que el diseño de la investigación sea acertado y que los investigadores sean competentes para realizar la investigación y para salvaguardar el bienestar de las personas que participan en ella. La búsqueda del bien además significa condenar todo acto en que se inflija daño en forma deliberada a las personas; este aspecto de la búsqueda del bien se expresa a veces como un principio distinto, la no maleficencia (no causar daño). Todo esto se cumple en este estudio, y más por la naturaleza de este tratándose de un estudio retrospectivo, longitudinal y basado en lo descrito en expediente clínicos de los mismos.

El estudio será sometido a revisión por el Comité Local de Investigación y Ética para su autorización.

Riesgo para el sujeto de estudio

Con base en el artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud: **Investigación sin riesgo:** Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta, como en el presente estudio.

Riesgo-beneficio

No existen riesgos potenciales en los sujetos participantes al tratarse de un estudio retrospectivo, y sí altos beneficios potenciales de aportación científica.

Recursos humanos, físicos y financieros

Recursos e infraestructura

Recursos humanos: Médico residente de la especialidad de Alergia e Inmunología clínica, además de médico adscrito y jefe de servicio del departamento de Inmunogenética y Alergia del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, estos últimos con amplia experiencia y publicaciones de alto impacto en temas relacionados con la Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina.

Recursos físicos: Hojas de captación de datos lápiz dos, una computadora con programa STATA versión 11.1.

Los recursos financieros serán absorbidos por los investigadores.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“Dr. José Cosío Villegas”

SERVICIO: Inmunogénica y Alergia

Hoja de recolección de datos:

Protocolo de Investigación: PATRON DE SENSIBILIZACIÓN A AEROALERGENOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA

Folio: _____

Sexo			
Edad			
Origen			
Residente			
Polipectomía	Si / No	¿Cuántas?	
Nasalizaciones	Si / No	¿Cuántas?	
Reto ASA	Si / No		
Ingresos a UTI	Si / No		
IgE sérica:	Eosinófilos Totales		
Paso actual de tratamiento GINA:			

Espirometría:

Fev1 Pre	Fev1 % Pre	FEV1/FVC pre	Fev1 Pre	Fev1 % Pre	FEV1/FVC pre
¿Reversibilidad?					

Pruebas Cutáneas:

Numero de Alergenos positivos:
Alergenos Positivos:

Resultados

Se revisaron un total de 140 expedientes de pacientes de esta institución del servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Se eliminaron expedientes que no contaban con los criterios de inclusión o con todas las variables establecidas en la hoja de recolección de datos.

Se eligieron 104 que incluye pacientes con EREA (n=52) y pacientes con Rinitis y Asma alérgica (n=52). Tabla 1 muestra características clínicas de todos los pacientes.

Tabla 1. Características de pacientes con EREA y RAA.

	EREA (N=52)	RAA (N=52)	p
Edad, años [mediana, (rango)]	40 (32.5-48)	30.5 (25.5-47.5)	NS
Sexo, femenino [n (%)]	37 (71%)	38 (83%)	NS
Residencia, ZMVM [n (%)]	46 (88%)	51 (98%)	NS
Polipectomía [n (%)]	29 (56%)	3 (6%)	< 0.001
No. polipectomías [n (%)]			
1	18 (35%)	3 (6%)	<0.001
2 o más	11 (21%)	0	<0.001
Nasalización [n (%)]	23 (44%)	0	< 0.001
Función respiratoria			
VEF1, % predicho [mediana, (rango)]	86.5 (75-95.5)	89 (80-98.5)	NS
0.83 (0.73-0.89)		0.86 (0.8-0.91)	NS
VEF1/CVF [mediana, (rango)]	14 (\pm 19)	9 (\pm 16)	NS
Respuesta al BD, % [\square , (DE)]			
Eosinófilos, cels/mm ³ [\square , (DE)]	598 (457)	470 (300)	NS
IgE, KU/ml	187 (226)	353 (457)	0.02
Paso de tratamiento de asma			
1	0	16 (31%)	<0.001
2	0	1 (2%)	NS
3	10 (19%)	20 (38%)	NS
4	19 (37%)	10 (19%)	NS
5	23 (44%)	5 (10%)	<0.001
Asma Grave [n (%)]	23 (44%)	5 (10%)	<0.001
Antecedente de ingreso a UTI [n (%)]	9 (17%)	0	<0.001

De acuerdo con sus características clínicas los 104 pacientes se clasificarán en tres grupos (tabla 2):

1. **EREA sensibilizados:** Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina con pruebas cutáneas para aeroalérgenos positivas
2. **EREA no sensibilizados:** Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina con pruebas cutáneas para aeroalérgenos negativas
3. **RAA:** Pacientes tolerantes a aspirina con el diagnóstico de rinitis y asma alérgica.

Tabla 2. Características de pacientes con EREA con y sin sensibilización a aereoalérgenos

	Sensibilizados a aereoalérgenos (N= 16)	No Sensibilizados a aereoalérgenos (N=36)	p
Edad, años [mediana, (rango)]	40.5 (38.5-47.5)	39.5 (30-48)	NS
Sexo, femenino [n (%)]	12 (75%)	25 (70%)	NS
Residencia, ZMVM [n (%)]	15 (93%)	31 (86%)	NS
Polipectomía [n (%)]	6 (37%)	23 (64%)	NS
No. polipectomías [n (%)]			
1	4 (25%)	14 (39%)	NS
2 o más	2 (12%)	9 (25%)	NS
Nasalización [n (%)]	6 (37%)	17 (47%)	NS
Función respiratoria			
VEF1, % predicho [mediana, (rango)]	84 (75-96)	87.5 (76-94)	NS
	86.5 (74.5-90.5)	81 (73.5-87)	NS
VEF1/CVF [mediana, (rango)]	13 (\pm 18)	16 (\pm 22)	NS
Respuesta al BD, % [\square , (DE)]			
Eosinófilos, cels/mm ³ [\square , (DE)]	587 (+595)	603 (+390)	NS
IgE, KU/ml	251 (312)	159 (174)	NS
Paso de tratamiento de asma			
1	-	-	-
2	-	-	-
3	1 (6%)	9 (25%)	NS
4	7 (44%)	12 (33%)	NS
5	8 (50%)	15 (42%)	NS
Asma Grave [n (%)]	8 (50%)	15 (42%)	NS
Antecedente de ingreso a UTI [n (%)]	0	9 (25%)	< 0.05

Características clínicas y demográficas

EREA sensibilizados: Del total de pacientes analizados, 16 fueron alérgicos (37%), el 75% correspondió al sexo femenino de nacimiento, con una edad media de 40.5 años (38.5- 47.5), el 93% de esta población residente de la zona metropolitana de la Ciudad de México. (Tabla 2 y figura 1). 6 pacientes (37%) fueron sometidos a polipectomía. 4 (25%) en una única ocasión y 2 (12%) en más de una ocasión. 6 (37%) recibió tratamiento con nasalización. (Tabla 2). : El porcentaje de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) medio en este grupo de pacientes fue de 84% (75% – 96%) con una relación de VEF1/FVC de 0.86 (0.74 – 0.90). En cuanto a la respuesta al broncodilatador se reportó una variabilidad promedio del 13% (DE \pm 18). (Tabla 2). El valor medio de eosinófilos fue de 587 cels/mm³ (DE 495), y un nivel IgE con una media de 251 KU/ml (DE 312). (Tabla 2)

EREA no sensibilizados: 69% (n=36) de los pacientes con EREA no presentaron pruebas cutáneas positivas a ningún aeroalergeno, el 70% correspondió al sexo femenino, con una edad media de 39.5 años (30 – 48), el 86% residente de la zona metropolitana de la Ciudad de México. 33 (91%) fueron sometidos a polipectomía de los cuales 14 (39%) en una única ocasión y 9 (25%) en más de una ocasión. 17 pacientes (47%) recibió tratamiento con nasalización. El FEV1 medio fue de 87.5% (76% – 94%) con una relación de VEF1/FVC de 0.81 (0.73 – 0.87). Se reportó una variabilidad promedio del 16% (DE \pm 22). El valor de eosinófilos medio fue 603 cels/mm³ (DE 457), y de IgE medio de 159 KU/ml (DE 174). (Tabla 2)

Rinitis y Asma Alérgica (RAA): todos los pacientes con rinitis y asma eran alérgicos, el 83% de la población fue del sexo femenino, con una edad media de 30.5 años (25.5 – 47.5), 83% residente de la zona metropolitana de la Ciudad de México. 3 (6%) fueron sometidos a polipectomía todos en una única ocasión. Ningún paciente de este grupo recibió tratamiento quirúrgico con nasalización. El FEV1 medio fue de 89% (80% – 98.5%) con una relación de VEF1/FVC de 0.86 (0.8 – 0.91). La respuesta al broncodilatador se reportó una variabilidad promedio del 14%.

El nivel de eosinófilos medio fue de 470 cels/mm³ (DE 300), y de IgE con media de 353 KU/ml (DE 457). (Tabla 1).

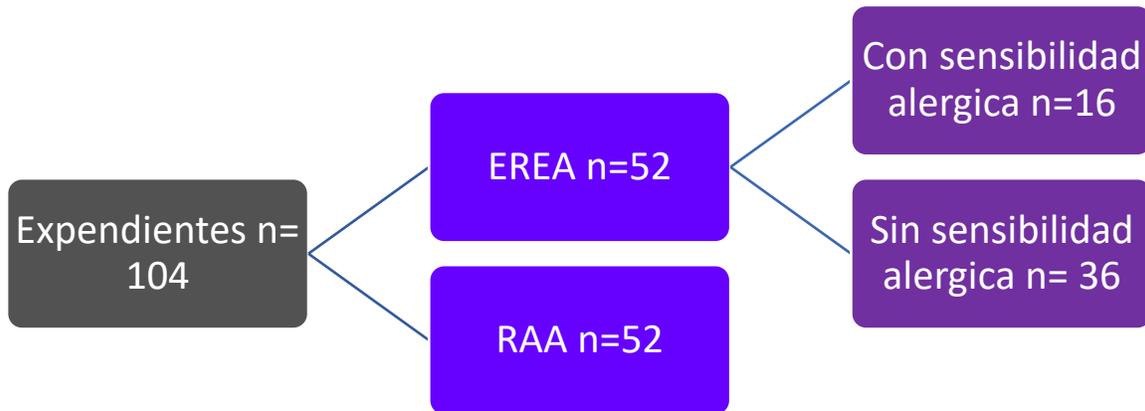
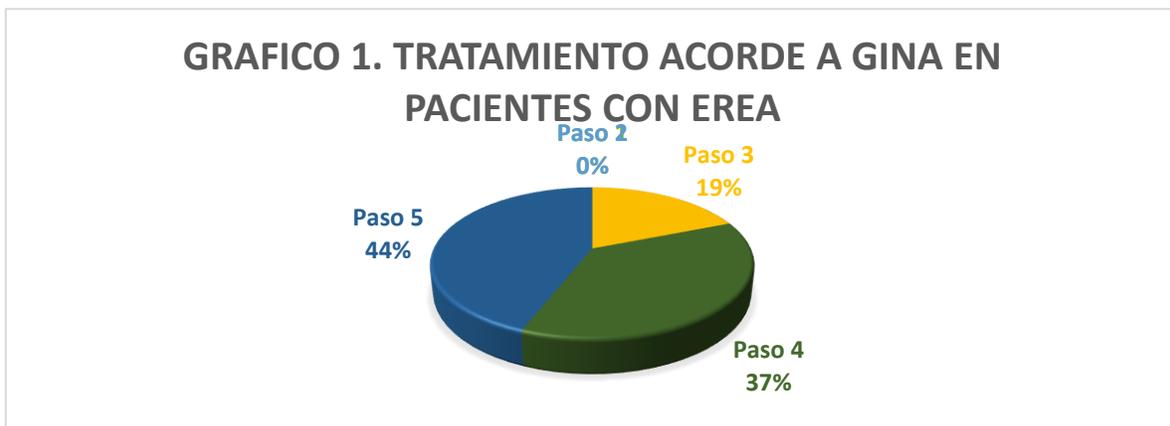


Figura 1. Pacientes con EREA y con Rinitis y Asma Alergica

Tratamiento del Asma

Se consideraron los requerimientos de tratamiento acorde a lo establecido en los pasos de manejo de las guías GINA del 2022:

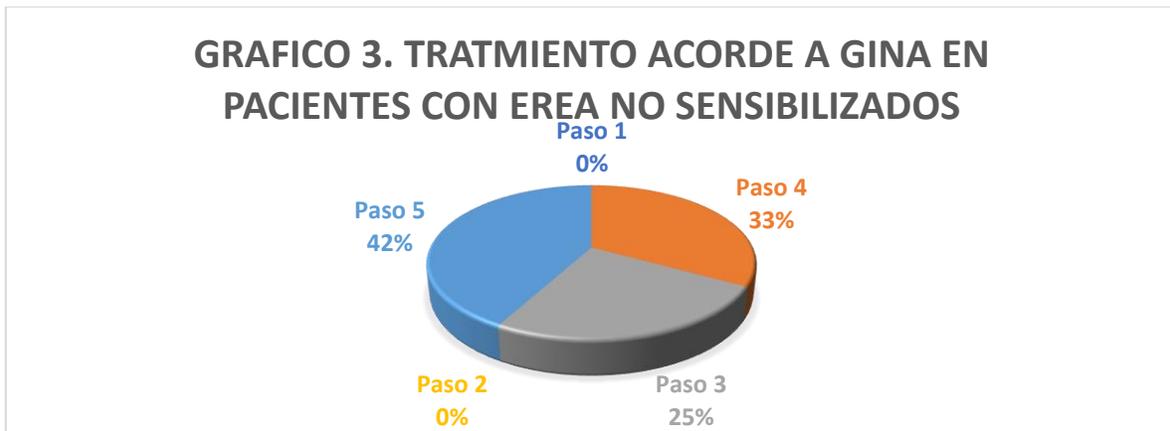
EREA: Ningún paciente requirió tratamiento en paso 1 o 2 acorde a la GINA. El 19% utilizó dosis bajas, el 37% dosis media y el 44% dosis altas de esteroide inhalado para lograr el control de los síntomas respiratorios de asma. (Grafico 1). De los pacientes que requirieron de dosis altas de tratamiento esteroide inhalado el 17% tuvo al menos un ingreso al servicio de Unidad de Cuidados Intensivos.



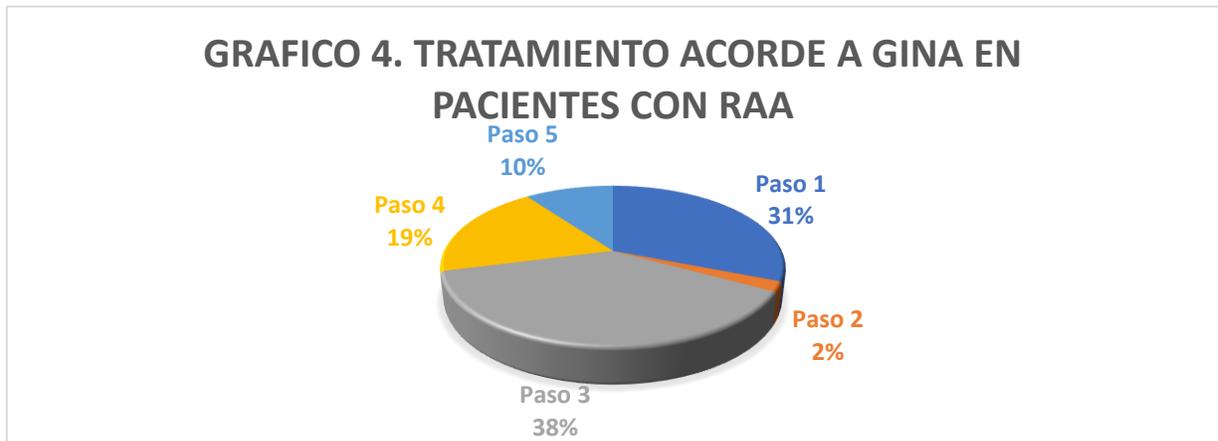
EREA Sensibilizados: El 6% utilizo dosis bajas, el 44% dosis media y el 50% dosis altas de esteroide inhalado para lograr el control de los síntomas respiratorios de asma (Grafico 2). Ningún paciente de este grupo tuvo ingreso al servicio de Unidad de Cuidados Intensivos.



EREA No sensibilizados: El 25% utiliza dosis bajas, el 33% dosis media y el 42% dosis altas de esteroide inhalado para lograr el control de los síntomas respiratorios de asma (Grafico 3). 25% de estos paciente ingreso al servicio de Unidad de Cuidados Intensivos



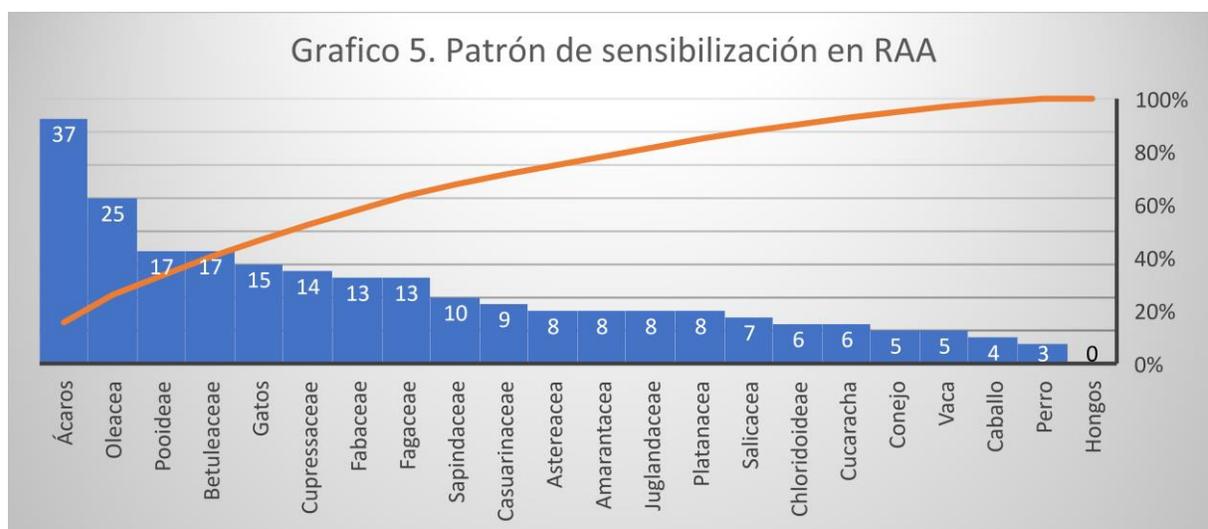
RAA: 33% de los pacientes logro control con tratamiento en paso 1 o 2 acorde a la GINA. El 38% utilizo dosis bajas, el 19% dosis media y el 2% dosis altas de esteroide inhalado para lograr el control de los síntomas respiratorios de asma. (Grafico 4)



Patrón de Sensibilidad Alérgica

RAA: se reportó el siguiente patrón de sensibilidad:

Ácaros 37 (71%), Oleacea 25 (48%) Pooideae 17 (32%), Betuleaceae 17 (32%) Gato 15 (28%), Cupressaceae 14 (27%), Fabaceae 13 (25%), Fagaceae 13 (25%), Sapindaceae 10 (29%), Casuarinaceae 9 (17%), Astereacea 8 (15%), Amarantacea 8 (15%), Platanacea 8 (15%), Juglandaceae 8 (15%), Salicacea 7 (13%), Chloridoideae 6 (11%) Cucaracha 6 (11%), Conejo 5 (9%), Epitelio Bovino 5 (9%), Caballo 4 (7%), Perro 3 (5%), hongos 0 (0%). (Grafico 5)



EREA: 16 (30%) de los 52 pacientes presentaron pruebas cutáneas positivas y presentaron el siguiente patrón de sensibilización:

Ácaros 8 (50%), Oleacea 7 (43%) Pooideae 3 (17%), Betuleaceae 5 (31%) Gato 4 (23%), Cupressaceae 1 (5%), Fabaceae 2 (11%), Fagaceae 3 (17%), Sapindaceae 1 (5%), Casuarinaceae 1 (5%), Astereacea 4 (23%), Amarantacea 4 (23%), Platanacea 1 (5%), Juglandaceae 1 (5%), Salicacea 1 (5%), Chloridoideae 0 (0%) Cucaracha 4 (23%), Conejo 1 (5%), Epitelio Bovino 1 (5%), Caballo 0 (0%), Perro 1 (5%), hongos 2 (11%). (Grafico 6)



No se encontró diferencia significativa en el análisis de proporciones para la sensibilidad a cada uno de los alérgenos entre de RAA y EREA

En ambos grupos de estudio el acaro fue el alérgeno más prevalente, presentándose en al menos la mitad de los pacientes con sensibilidad alérgica (71% y 50%, RAA y EREA, respectivamente). De los pacientes con RAA 6 de los 37 paciente fueron monosensibles a Ácaros y todos pacientes con EREA fueron polisensibles. (Tabla 3)

En cuanto a epitelios, no se encontraron grandes diferencias entre ambos grupos. Siendo el epitelio de gato el más prevalente en el 23% y 28%. Perro, caballo, conejo, vaca se reportó en menos del 10% de los pacientes. (Tabla 3)

La prevalencia de cucaracha fue más alta en la población con EREA presentándose en el 23% de los pacientes contra el 11% reportado en el grupo RAA. (Tabla 3)

La prevalencia a pastos fue mayor en el grupo de RAA, reportando Pooideas en 32% y Chloridoideae en un 11%, en comparación a EREA con un 17% y 0% respectivamente. (Tabla 3)

Tabla 3. Patrón Sensibilización entre RAA y EREA				
Aeroalérgenos	RAA (n=52)		EREA (n= 16)	
	Núm. Pac.	Porcentaje	Núm. Pac.	Porcentaje
Acaro	37	71%	8	50%
Cucaracha	6	11%	4	23%
Hongos	0	0%	2	11%
Arboles				
Oleacea	25	48%	7	43%
Betuleaceae	17	32%	5	31%
Cupressaceae	14	27%	1	5%
Fabaceae	13	25%	2	11%
Fagaceae	13	25%	3	17%
Sapindaceae	10	29%	1	5%
Casuarinaceae	9	17%	1	5%
Platanacea	8	15%	1	5%
Salicacea	7	13%	1	5%
Juglandaceae	8	15%	1	5%
Pastos				
Pooideae	17	32%	3	17%
Chloridoideae	6	11%	0	0%
Malezas				
Asetereacea	8	15%	4	23%
Amarantacea	8	15%	4	23%
Epitelios				
Gato	15	28%	4	23%
Conejo	5	9%	1	5%
Epitelio Bovino	5	9%	1	5%
Caballo	4	7%	0	0%
Perro	3	5%	1	5%

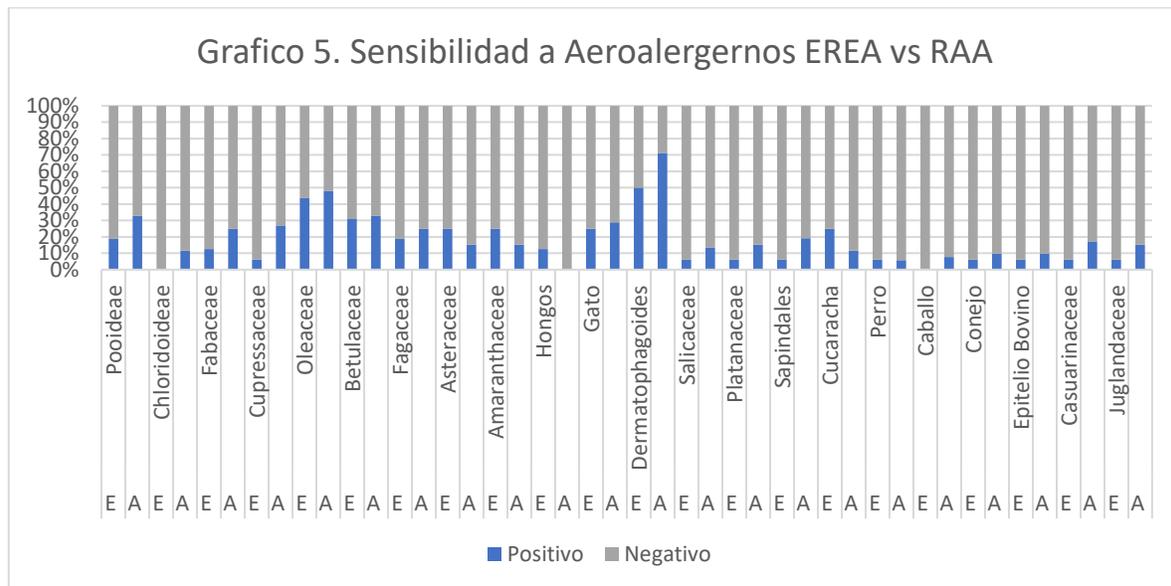
En cuanto a la sensibilidad a árboles, ambas series comparten características similares. Las Oleaceae fueron el alérgeno más frecuente presentándose en RAA en el 48% y del 43% en EREA, seguido por las Betuleaceae en el 31% y 32% respectivamente. (Tabla 3)

El grupo de RAA se reportan con sensibilización mayor del 20%: Cupressaceae (27%), Sapindaceae (29%), Fabaceae (25%), Fagaceae (25%) y en menos del 20%, Casuarinaceae (17%) Platanacea (15%), Salicacea (13%) y Juglandaceae (15%).

En el grupo de EREA solo dos pólenes fueron mayores al 10%, tratándose de Fabaceae (11%) y Fagaceae (17%), el resto de pólenes de árbol se presentó solo en el 5% de los pacientes. (Tabla 3)

Analizando a las malezas, se estudiaron dos grupos (Asetereacea y Amarantacea) siendo más frecuentes en EREA con 23% y en RAA fue del 15%. (Tabla 3)

En ambos grupos de estudio la prevalencia de hongos fue baja, estando presente en ninguno de los pacientes en el grupo de RAA y del 11% en EREA. (Tabla 3)



Variables analizadas acorde al reporte del patrón de sensibilidad:

Función pulmonar

En cuanto la respuesta al broncodilatador. este análisis no mostró diferencia significativa al efectuarse con cada grupo de forma individual entre EREA y RAA o al compararse entre ambos grupos de EREA (con sensibilidad y sin sensibilidad alérgica) con una excepción en los pacientes sensibilizados a la familia de las fagáceas, en los que se encontró una mayor respuesta al broncodilatador (% de

cambio) en los pacientes que no estaban sensibilizados a esta familia [11.5 (5-3 – 16-2)] vs los pacientes que sí lo estaban [3.1 (0.26 -9.9)], $p = 0.03$. (Tabla 1 y 2)

Eosinófilos

No se encontró diferencia significativa entre los valores absolutos de eosinófilos al comparar ambos grupos de pacientes con EREA sensibilizados a aeroalérgenos contra los pacientes no sensibilizados cuando estos fueron contrastados de manera independiente por cada agrupación de aeroalérgenos. Tampoco mostró diferencia significativa al efectuarse con cada grupo de forma individual en RAA.

IgE

Se encontró diferencia significativa al comparar los niveles de IgE en los pacientes con EREA sensibilizados a aeroalérgenos contra los pacientes no sensibilizados, cuando estos fueron contrastados de manera independiente por cada agrupación de aeroalérgenos, en los siguientes grupos:

Alergeno	Sensibilizados	No Sensibilizados	Valor de P
Pooideas	[380 (121 – 646)]	[123 (57 – 271)]	$p = 0.02$
Amarantaces	[99 (49 – 121)],	[166 (69– 318)],	$p = 0.02$
Asteráceas	[99 (49 – 121)],	[166 (69– 318)]	$p = 0.02$
Sapindáles	316 (162 – 659)],	[120 (61– 218)]	$p = 0.01$

Se encontró diferencia significativa al comparar los niveles de IgE en los pacientes con EREA contra los pacientes con RAA, cuando estos fueron contrastados de manera independiente por cada agrupación de aeroalérgenos, en los siguientes grupos

Alergeno	Sensibilizados	No sensibilizados	Valor de P
Pooideas	399 (156 – 659)]	[170 (49 – 316)],	$p = 0.04$
Betulaceas	322 (128 – 659)],	[166 (69– 318)],	$p = 0.02$
Sapindáles	407 (162 – 659)]	[176 (57– 377)]	$p = 0.02$

Los pacientes sensibilizados a poideas con EREA [113 (36– 114)] tienen menores niveles de IgE que los pacientes con RAA sensibilizados a esta familia [399 (156– 659)], $p = 0.02$. (Tabla 1 y 2)

Gravedad del asma y paso de tratamiento.

No hubo relación entre la gravedad del asma en ambos grupos de pacientes sensibilizados a aeroalérgenos (EREA y RAA) contra los pacientes no sensibilizados, cuando estos fueron contrastados de manera independiente por cada agrupación de aeroalérgenos, tampoco con el paso de tratamiento de asma. (Tabla 1 y 2)

El análisis de los ingresos a la unidad de terapia intensiva con cada uno de los alérgenos de forma individual no reportó diferencia significativa en ninguno de los grupos de estudio.

Discusión

Se ha reportado que la edad más frecuente de inicio de síntomas en la EREA es durante la 4ta década de la vida(45), con mayor incidencia en el género femenino, datos que concuerdan nuestro reporte donde el género femenino representó el 71% de la población con EREA.

Al comparar el grupo de EREA y RAA no se reportaron diferencias significativas entre las variables demográficas analizadas, siendo en su mayoría pacientes del sexo femenino, residentes de la zona metropolitana de la Ciudad de México de la 4ta y 5ta década de la vida. Lo cual consideramos una fortaleza para el estudio ya que la población estudiada fue homogénea en cuanto a edad, género y zona de residencia.

Los reportes de prevalencia de sensibilidad alérgica en pacientes con EREA ha sido variable desde el 30% hasta el 70%. (46)(43)(47)(41). En nuestro reporte encontramos que el 30% de los pacientes con EREA tienen sensibilidad a aeroalérgenos de los cuales el 12% fueron mono sensibilizados. Por otro lado, la poliposis en la rinosinusitis crónica es un hallazgo presente entre el 5 a 15% de los pacientes con enfermedad alérgica. Existen reportes donde hasta 40% de los pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos presenta hipersensibilidad a la aspirina u otros AINE(48). En nuestro estudio se reportó que el 55% de los pacientes con EREA tuvieron al menos un evento de polipectomía a diferencia de la población con RAA donde solo el 6% tenía este antecedente. En cuanto a la nasalización, esta fue reportada en el 37% de los pacientes con EREA. La presencia de sensibilidad alérgica en los pacientes con EREA no impacto de forma significativa en el número de eventos de polipectomía o nasalización.

Se ha reportado que los pacientes con EREA obtienen a la realización de espirometría inicial un FEV1 más alto que los pacientes tolerantes a la aspirina esto probablemente por la mayor edad de inicio de los síntomas de asma, sin embargo,

durante el tratamiento para los síntomas asmáticos en EREA, es más complicado la recuperación del FEV1.(49) En cuanto a función pulmonar en nuestro reporte no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio, ya que tanto el grupo de EREA como el de RAA presento en su última espirometría una FEV1 promedio mayor al 85% con una relación FEV1/FVC mayor a 0.80. La relación de la función pulmonar con los niveles de IgE o patrón de sensibilización alérgica no fue significativa (con la única excepción del grupo de sensibilizados a fagáceas donde se reportó una mayor respuesta ante el uso de broncodilatador). Dentro de los fenotipos de asma podríamos resumir su clasificación en la presencia o no de inflamación T2. La inflamación T2 en el asma es definida por la infiltración de la mucosa bronquial por linfocitos Th2 e IgE y la participación de células linfoides innatas (ILC2), eosinófilos, mastocitos y basófilos, además de los mediadores de tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y citoquinas derivadas del epitelio como la linfopoyetina del estroma tímico).(50). En nuestro estudio se compararon los niveles de IgE y de eosinófilos séricos acorde a su patrón de sensibilidad a aeroalérgenos.

Los niveles de IgE y de eosinófilos se encontraron elevados en los grupos de EREA y de RAA en comparación con los valores establecidos para la población en general.(51) Se reportó en pacientes con EREA una media de IgE de 187 KU/ml y de eosinófilos de 598 cels/mm³ y en pacientes con RAA una IgE media de 353 KU/ml y de eosinófilos de 470 cels/mm³. En los pacientes con EREA sensibilizados contra no sensibilizados, se encontraron niveles de IgE más altos en los grupos de pooideas, sapindales, y niveles más bajos en amarantanceas y asteráceas. ($p = 0.01$). Y al analizar a los pacientes sensibilizados con EREA y RAA presentaron niveles más altos de IgE en los grupos de pooideas, sapindales y betuláceas (p menor de 0.05). De manera interesante, los pacientes sensibilizados a pooideas con EREA [113 (36– 114)] tienen menores niveles de IgE que los pacientes con RAA sensibilizados a esta familia [399 (156– 659)], $p = 0.02$. (Tabla 1 y 2). No se reportó diferencias significativas entre los grupos de pacientes al clasificarlos en monosensibilizados y polisensibilizados.

La Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea demostró que la presencia de síntomas nasales multiplica por 3 a 4 veces el riesgo de asma (47), así mismo se ha descrito el requerimiento de alta medicación para el control de síntomas respiratorios en los pacientes con EREA.(35) En nuestro análisis se reportó que en todos los pacientes con EREA requirieron de mayor dosis de esteroide para el control de los síntomas en comparación a la población con RAA. Ninguno de los pacientes con EREA se encontró en manejo con paso 1-2 de tratamiento acorde a GINA, encontrándose cerca de la mitad (44%) con requerimiento de dosis altas de esteroide (Asma grave).

Bochenek estudió factores asociados al control del asma en pacientes con EREA y en su estudio considero inicialmente a la IgE elevada y sensibilidad alérgica como factor de riesgo para el ingreso en UCI. Sin embargo, esto no correspondió con sus resultados, donde se concluyó que la probabilidad de estar en la categoría de peor control del asma no se relaciona con la concentración total de IgE, independientemente del estado de sensibilización alérgica. Además, sugiere que la IgE puede ser independiente de la manifestación clínica de enfermedad alérgica en pacientes con EREA, similar a lo obtenido en el reporte de nuestro estudio (47). Otros reportes demuestran que los pacientes con EREA tienen mayor probabilidad de ingreso al servicio de terapia intensiva en comparación a los pacientes con RAA. (40) En nuestro reporte 17% de los pacientes con EREA tuvo al menos un ingreso al servicio de terapia intensiva, llamando la atención que ninguno presento patrón de sensibilidad alérgica positivo ($P = < 0.01$).

Laneras-Linneman (2014) describió la sensibilidad alérgica en pacientes mexicanos y reportó como alérgeno más prevalente al acaro (56%) seguido por *C. dactylon* (26%), *Blomia tropicalis* (25%), *Fraxinus excelsior* (24%), *Quercus ilex* (23%), gato (22%), *Prosopis sp* (22%), cucaracha (20%), *Poa pratensis* (21%), *Chenopodium alba* (14%), ambrosia (14%), *Heliantus* (12%), profilina (10%), durazno (9%), *Alternaria alternata* (7%), *Aspergillus fumigatus* (6%). (53)

En nuestros reportes de sensibilidad, se encontraron similitudes importantes entre ambos estudios, así como en la mayoría de los reportes disponibles en la

literatura, el ácaro es considerado alérgeno más prevalente. Situación consistente en pacientes con EREA y RAA. En los grupos de epitelios, árboles, pastos y malezas no se encontró diferencias significativas entre el grupo con EREA y el grupo RAA.

En nuestro grupo se presentó una mucho menor frecuencia de alergia chloroideoideae (*Cynodon dactylon*) la cual no estuvo presente en los pacientes con EREA y solo estuvo presente en el 11% de los pacientes RAA.

En cuanto a la sensibilidad a hongos, los reportes globales han demostrado una prevalencia global promedio del 9% (rango del 2% al 23%) de sensibilización en población estudiada con enfermedad alérgica. La gravedad y la morbilidad del asma se han relacionado con la exposición a hongos. En asma grave los hongos con sensibilidad reportada son *Alternaria alternata* (Existen series donde se reporta hasta en 66% de la población estudiada), *Aspergillus fumigatum*, *Caldosporium herbarum* y *Penicillium notatum* en población adulta (54). La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y el asma grave con sensibilización a hongos son dos subtipos de asma grave relacionados con la colonización por hongos. En pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos nasales la sensibilidad a hongos se ha relacionado con una mayor respuesta inflamatoria de tipo Th2. (55). Llama ampliamente la atención que todos los pacientes que estudiamos con sensibilidad a hongos fueron asma grave, pero ninguno de ellos fue de ingreso en algún momento a la Unidad de Cuidados Intensivos

Conclusiones

El reporte de pruebas de cutáneas de los pacientes con EREA en comparación con el resto de la población con enfermedad alérgica no mostró diferencia significativa en su patrón de sensibilidad.

No se reportó asociación entre el patrón de sensibilidad alérgica de los pacientes con y sin EREA con sus características demográficas, niveles séricos de eosinófilos e IgE, y función respiratoria.

Los pacientes con EREA tienen mayor riesgo de requerir manejo quirúrgico (polipectomía o nasalización) en comparación con el resto de la población alérgica, sin embargo, el patrón de sensibilidad alérgica no demostró significancia en la necesidad de mayor número de polipectomías o nasalizaciones.

Todos los pacientes con EREA que fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos (UCI) se encontraron en el grupo de no sensibilizados. El tener sensibilización a aeroalérgenos podría disminuir la probabilidad de ingresar a la UCI ($P=0.001$).

Bibliografía

1. Bochenek G, Nagraba K, Nizankowska E, Szczeklik A. A controlled study of 9alpha,11beta-PGF₂ (a prostaglandin D₂ metabolite) in plasma and urine of patients with bronchial asthma and healthy controls after aspirin challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Apr;111(4):743–9.
2. Lyly A, Laidlaw TM, Lundberg M. Pathomechanisms of AERD-Recent Advances. *Frontiers in allergy*. 2021;2:734733.
3. Woessner KM. Update on Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017 Jan;17(1):2.
4. Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease--New Prime Suspects. *N Engl J Med*. 2016 Feb 4;374(5):484–8.
5. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, et al. EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(5):469–80.
6. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Mar;135(3):676-81.e1.
7. Cahill KN, Johns CB, Cui J, Wickner P, Bates DW, Laidlaw TM, et al. Automated identification of an aspirin-exacerbated respiratory disease cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3):819-825.e6.
8. Garcia Cruz ML, Jimenez-Chobillon MA, Teran LM. Rhinosinusitis and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy (Cairo)*. 2012;2012:273752.
9. Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D₂: a dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan;135(1):245–52.

10. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, Murphy KC, Feng C, Lee-Sarwar K, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1566-1576.e5.
11. Wang B, Wu L, Chen J, Dong L, Chen C, Wen Z, et al. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):94.
12. Parker AR, Ayars AG, Altman MC, Henderson WR. Lipid Mediators in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(4):749–63.
13. Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC. Montelukast is only partially effective in inhibiting aspirin responses in aspirin-sensitive asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000 Dec;85(6 Pt 1):477–82.
14. Singh NK, Rao GN. Emerging role of 12/15-Lipoxygenase (ALOX15) in human pathologies. *Prog Lipid Res*. 2019;73:28–45.
15. Chu HW, Balzar S, Westcott JY, Trudeau JB, Sun Y, Conrad DJ, et al. Expression and activation of 15-lipoxygenase pathway in severe asthma: relationship to eosinophilic phenotype and collagen deposition. *Clin Exp Allergy*. 2002 Nov;32(11):1558–65.
16. Choi Y, Lee Y, Park HS. Which Factors Associated With Activated Eosinophils Contribute to the Pathogenesis of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019 May;11(3):320–9.
17. Pan D, Buchheit KM, Samuchiwal SK, Liu T, Cirka H, Raff H, et al. COX-1 mediates IL-33-induced extracellular signal-regulated kinase activation in mast cells: Implications for aspirin sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(3):1047-1057.e8.
18. Badrani JH, Doherty TA. Cellular interactions in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(1):65–70.

19. Laidlaw TM, Boyce JA. Platelets in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1407–14; quiz 1415.
20. Johns CB, Laidlaw TM. Elevated total serum IgE in nonatopic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Rhinol Allergy*. 28(4):287–9.
21. Feldman S, Kasjanski R, Poposki J, Hernandez D, Chen JN, Norton JE, et al. Chronic airway inflammation provides a unique environment for B cell activation and antibody production. *Clin Exp Allergy*. 2017 Apr;47(4):457–66.
22. van Roey GA, Vanison CC, Wu J, Huang JH, Suh LA, Carter RG, et al. Classical complement pathway activation in the nasal tissue of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul;140(1):89-100.e2.
23. Haque R, White AA, Jackson DJ, Hopkins C. Clinical evaluation and diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(2):283–91.
24. Morley AD, Sharp HR. A review of sinonasal outcome scoring systems - which is best? *Clin Otolaryngol*. 2006 Apr;31(2):103–9.
25. Fokkens WJ, Lund V, Luong AU, Orlandi RR. A Comparison of International Guidelines for Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Jun;10(6):1418–22.
26. Payne SC, Early SB, Huyett P, Han JK, Borish L, Steinke JW. Evidence for distinct histologic profile of nasal polyps with and without eosinophilia. *Laryngoscope*. 2011 Oct;121(10):2262–7.
27. Roland LT, Marcus S, Schertzer JS, Wise SK, Levy JM, DelGaudio JM. Computed Tomography Findings Can Help Identify Different Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyp Phenotypes. *Am J Rhinol Allergy*. 2020 Sep;34(5):679–85.
28. Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, Hopkinson P, Donnan PT, Lipworth B. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral

steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011 Mar 1;154(5):293–302.

29. Sil A, Mackay I, Rowe-Jones J. Assessment of predictive prognostic factors for functional endoscopic sinus surgery in a 5-year prospective outcome study. *Am J Rhinol.* 21(3):289–96.
30. Mori F, Barni S, Pucci N, Rossi ME, Orsi Battaglini C, Novembre E. Upper airways disease: role of corticosteroids. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 23(1 Suppl):61–6.
31. Buchheit KM, Laidlaw TM. Update on the Management of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016 Jul;8(4):298–304.
32. Marchioni D, Alicandri-Ciufelli M, Mattioli F, Marchetti A, Jovic G, Massone F, et al. Middle turbinate preservation versus middle turbinate resection in endoscopic surgical treatment of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol.* 2008 Sep;128(9):1019–26.
33. Zhang N, Holtappels G, Gevaert P, Patou J, Dhaliwal B, Gould H, et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. *Allergy.* 2011 Jan;66(1):141–8.
34. Comhair SAA, Bochenek G, Baicker-McKee S, Wang Z, Stachura T, Sanak M, et al. The utility of biomarkers in diagnosis of aspirin exacerbated respiratory disease. *Respir Res.* 2018 Oct 30;19(1):210.
35. Buchheit KM, Lewis E, Gakpo D, Hacker J, Sohail A, Taliaferro F, et al. Mepolizumab targets multiple immune cells in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(2):574–84.
36. Hsieh FH, Lam BK, Penrose JF, Austen KF, Boyce JA. T helper cell type 2 cytokines coordinately regulate immunoglobulin E-dependent cysteinyl leukotriene production by human cord blood-derived mast cells: profound

- induction of leukotriene C(4) synthase expression by interleukin 4. *J Exp Med*. 2001 Jan 1;193(1):123–33.
37. Mesquita-Santos FP, Vieira-de-Abreu A, Calheiros AS, Figueiredo IH, Castro-Faria-Neto HC, Weller PF, et al. Cutting edge: prostaglandin D2 enhances leukotriene C4 synthesis by eosinophils during allergic inflammation: synergistic in vivo role of endogenous eotaxin. *J Immunol*. 2006 Feb 1;176(3):1326–30.
 38. Takaku Y, Soma T, Nishihara F, Nakagome K, Kobayashi T, Hagiwara K, et al. Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161 Suppl 2:107–17.
 39. White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2281–2.
 40. Bochenek G, Kuschill-Dziurda J, Szafraniec K, Plutecka H, Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E. Certain subphenotypes of aspirin-exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jan;133(1):98-103.e1-6.
 41. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000 Jan;84(1):101–6.
 42. Brown HJ, Tajudeen BA, Kuhar HN, Gattuso P, Batra PS, Mahdavinia M. Defining the Allergic Endotype of Chronic Rhinosinusitis by Structured Histopathology and Clinical Variables. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(10):3797–804.
 43. de León C, Ramirez-Jimenez F, Terán-Juárez LM. Descripción de la Enfermedad Respiratoria Exacerbada por AINE en México, características clínicas, demográficas, evolución y comorbilidades. . [CdMx]: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”; 2019.

44. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA, Rodríguez-Pérez N, Rodríguez-González M, Arias-Cruz A, Blandón-Vijil MV, et al. [GUIMIT 2019, Mexican Guideline on Immunotherapy. Guideline on the diagnosis of IgE-mediated allergic disease and immunotherapy following the ADAPTE approach]. *Rev Alerg Mex.* 2019;66 Suppl 1:1–105.
45. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1133–41.
46. Aksu K, Kurt E, Alatas Ö, Gülbas Z. Effect of aspirin desensitization on T-cell cytokines and plasma lipoxins in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy Asthma Proc.* 35(2):148–55.
47. Bochenek G, Szafraniec K, Kuschill-Dziurda J, Nizankowska-Mogilnicka E. Factors associated with asthma control in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Respir Med.* 2015 May;109(5):588–95.
48. Kaboodkhani R, Bolkheir A, Esmailzadeh H, Faramarzi M, Ashraf M, Hosseinialhashemi M, et al. Aspirin Exacerbated Respiratory Disease and Nasal Polyp Phenotyping. *Iran J Pharm Res.* 2021;20(4):21–8.
49. Sehanobish E, Beronilla M, Hudes G, Jariwala S, Jerschow E. Lung Function Change In Aspirin Exacerbated Respiratory Disease (AERD) And In Aspirin-Tolerant Asthma Patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020 Feb;145(2):AB206.
50. Bentabol-Ramos G, Saenz de Santa Maria-Garcia R, Vidal-Diaz M, Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A. The Utility of Nasal Challenges to Phenotype Asthma Patients. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 27;23(9).
51. Demoly P, Liu AH, Rodriguez Del Rio P, Pedersen S, Casale TB, Price D. A Pragmatic Primary Practice Approach to Using Specific IgE in Allergy Testing in Asthma Diagnosis, Management, and Referral. *J Asthma Allergy.* 2022;15:1069–80.

52. White AA, Woessner K, Simon R. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Update on medical management. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Dec;6(4):241–7.
53. Larenas-Linnemann D, Michels A, Dinger H, Shah-Hosseini K, Mösges R, Arias-Cruz A, et al. Allergen sensitization linked to climate and age, not to intermittent-persistent rhinitis in a cross-sectional cohort study in the (sub)tropics. *Clin Transl Allergy.* 2014; 4:20.
54. Sánchez P, Vélez-Del-Burgo A, Suñén E, Martínez J, Postigo I. Fungal Allergen and Mold Allergy Diagnosis: Role and Relevance of *Alternaria alternata* Alt a 1 Protein Family. *J Fungi (Basel).* 2022 Mar 9;8(3).
55. Tyler MA, Lam K, Marino MJ, Yao WC, Schmale I, Citardi MJ, et al. Revisiting the controversy: The role of fungi in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(11):1577–87.