

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**RETO NASAL CON L-ASPIRINA COMO METODO DIAGNOSTICO PARA  
PACIENTES CON EREA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**POR**

**DR. JOSE MANUEL REYNA GUERRA**

**PARA OBTENER EL TITULO DE  
ALERGÒLOGO E INMUNÒLOGO CLÌNICO**

**FEBRERO 2010**



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.

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

**DR. LUIS MANUEL TERAN JUÁREZ  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE  
INVESTIGACIÓN EN INMUNOGENETICA Y ALERGIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA  
CLINICA  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**DRA MA DE LA LUZ H. GARCIA CRUZ  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE  
INVESTIGACIÓN EN INMUNOGENETICA Y ALERGIA  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por permitirme seguir viviendo y siempre estar a mi lado

A mis padres quienes sin su apoyo difícilmente hubiera llegado a esta instancia  
a mi hermana por siempre estar a mi lado

A mi prometida mi motivación, mi fuerza, mi ilusión, quien pronto será mi esposa y el Pilar de mi vida especialmente por estar siempre a mi lado en los momentos difíciles dándome fuerza.

Al Dr Gustavo Villarreal de la Fuente quien siempre estuvo a mi lado y me hizo enamorarme de esta profesión.

A la Dra. Maria de la Luz García por sus consejos, sus enseñanzas y por ayudarme a llegar hasta este punto, por confiar en mí y mostrar su gran calidad humana.

Al Dr Luis Manuel Terán por darme la oportunidad de formarme en su departamento por su guía y consejos.

A. Dulce María Zavala gran compañera y amiga con quien fue un honor compartir la residencia

A Lizzeth y Gandhi mis compañeros residentes

A los médicos que me permitieron seguir mi camino.

A mis amigos y familiares que siempre se unieron en los momentos más difíciles.

Al departamento de ORL con quienes compartimos experiencias y aprendizajes grandes amigos y personas

a todo el departamento de inmunogenética y alergia, administrativo y de laboratorio quienes son parte esencial de este trabajo

## INDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCION	7
HIPOTESIS	22
JUSTIFICACION	22
OBJETIVOS	23
MATERIAL Y METODOS	24
CONSIDERACIONES ETICAS	31
RESULTADOS	33
DISCUSION	41
CONCLUSIONES	42
BIBLIOGRAFIA	43
ANEXOS	50

## **RESUMEN**

### **RETO NASAL CON L-ASPIRINA COMO METODO DIAGNOSTICO PARA PACIENTES CON EREA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

#### **ANTECEDENTES:**

La Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) es un síndrome caracterizado por poliposis nasal, asma y sensibilidad a la aspirina, cuyo diagnostico de precisión es mediante reto con L-Aspirina del cual se cuenta con experiencia en Europa y en Estados Unidos, pero no en nuestro país.

La tendencia actual es utilizar el reto nasal que ofrece como mayor ventaja la baja probabilidad de reacciones sistémicas. El objetivo de este estudio es demostrar que el reto nasal con aspirina a dosis de 50mg es un método seguro y eficaz para el diagnostico de la EREA.

**METODO:** Se realizo un estudio clínico, experimental y prospectivo, en el cual se incluyeron 3 grupos de pacientes: 20 pacientes con EREA, 20 pacientes Asmáticos tolerantes a la aspirina y 20 sujetos sanos. Se realizo una Historia clínica, el evaluador estuvo cegado al diagnostico y realizo el reto nasal con L-Aspirina. Se considero Prueba de Gold Estandar a los pacientes que hayan presentado al menos un ingreso a urgencias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias presentado una exacerbación de su asma secundaria a la ingesta de Aspirina o algún AINES y esto quede asentado en el expediente. Durante el Reto con L-Aspirina se realizo espirometria y rinomanometria basal y posterior a cada aplicación de L-Aspirina.

**RESULTADOS:** En la evaluación clínica de Rojas Ramos el puntaje pre-reto de los tres grupos fue de 4 puntos y posterior al reto solamente los sujetos con EREA tuvieron un incremento significativo hasta 12 puntos, contando con una  $p < 0.001$ . Mediante el análisis de estudio diagnóstico, empleando tablas de 2x2, se evaluó el desempeño de la Escala de Rojas (un incremento en 10 puntos), la caída en la función ventilatoria (un decremento en 20% o más del FEV1), y la caída en el flujo nasal (igual o mayor al 40%), comparado con el diagnóstico clínico establecido por el antecedente de hospitalización previa asociada a la ingestión de AINES. Este nuevo constructo diagnóstico, que incluye respuestas tanto clínicas (escala de Rojas) como nasales (flujo total) o pulmonares (FEV1), resulta en una sensibilidad incrementada de la prueba, sin detrimento de la especificidad (el resultado de la prueba es útil aunque sea positivo o negativo), y arroja figuras más robustas para las razones de verosimilitud, aplicables a cualquier población independientemente de su prevalencia o probabilidad pre prueba.

**CONCLUSIONES:** El reto nasal con L-Aspirina es una método sensible y seguro para el diagnostico de EREA.

## INTRODUCCION

### 1.0 ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA

En 1922 Widal et al publicaron el primer artículo en el cual describían la asociación entre sensibilidad a la aspirina, asma y poliposis nasal.<sup>1</sup> Asimismo ellos condujeron los primeros retos con aspirina así como la desensibilización.<sup>1</sup>

Este síndrome no fue reconocido hasta que Samter y Beers publicó 2 artículos en los finales de los 60's y la llamo Enfermedad de la Tríada de Samter, la cual consistía en Asma, poliposis nasal y reacciones a la aspirina,<sup>2</sup> aunque ya hay quien agrega la sinusitis crónica hiperplástica eosinofílica desde hace unos años como un cuarto elemento de la Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina (EREA).<sup>3</sup>

Cabe recalcar que la exposición a la aspirina no inicia ni perpetúa la condición inflamatoria respiratoria sin embargo una vez que la enfermedad se ha establecido la aspirina o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) inducen la liberación o la síntesis de mediadores críticos, los cuales causan las manifestaciones clínicas principalmente las respiratorias<sup>4</sup>. Los recientes consensos han descrito éstas reacciones inducidas por aspirina como no alérgicas.<sup>5</sup>

No se conoce la prevalencia exacta de la EREA debido a sus variantes ya que pueden tener la enfermedad sin haber tomado aspirina o AINES o pueden tener ataques de asma leves y no correlacionarlos con la ingesta de estos medicamentos.<sup>4</sup>

La incidencia se estima en un 3% en los adultos y 2% en niños, sin embargo esta es mas alta en pacientes que tienen diagnóstico de asma en un 8.8%.<sup>4</sup>



Se han hecho retos orales con aspirina en varias poblaciones de pacientes asmáticos tratando de eliminar el problema de la no exposición a AINES o aspirina y se ha demostrado que la incidencia de EREA ha sido entre un 10 a un 20%.<sup>7</sup>

En un meta-análisis de 15 estudios realizados antes de 1990 usando retos orales con aspirina para detectar hipersensibilidad a la aspirina en pacientes asmáticos, la prevalencia combinada fue de 21%, mientras que la prevalencia combinada en niños fue de 5%.<sup>6</sup>

Cuando los pacientes asmáticos tenían además poliposis nasal y sinusitis crónica la prevalencia de hipersensibilidad a la aspirina, demostrada por retos orales con aspirina la prevalencia fue de 30 a 40%.<sup>8</sup>

En adolescentes que tenían poliposis nasal, sinusitis crónica, asma severa y mayor dependencia de esteroides se les realizó reto oral con aspirina el cual resultó positivo en un 28%.<sup>9</sup>

La experiencia general es que la hipersensibilidad a los AINES y a la aspirina en niños es extremadamente raro.<sup>4</sup>

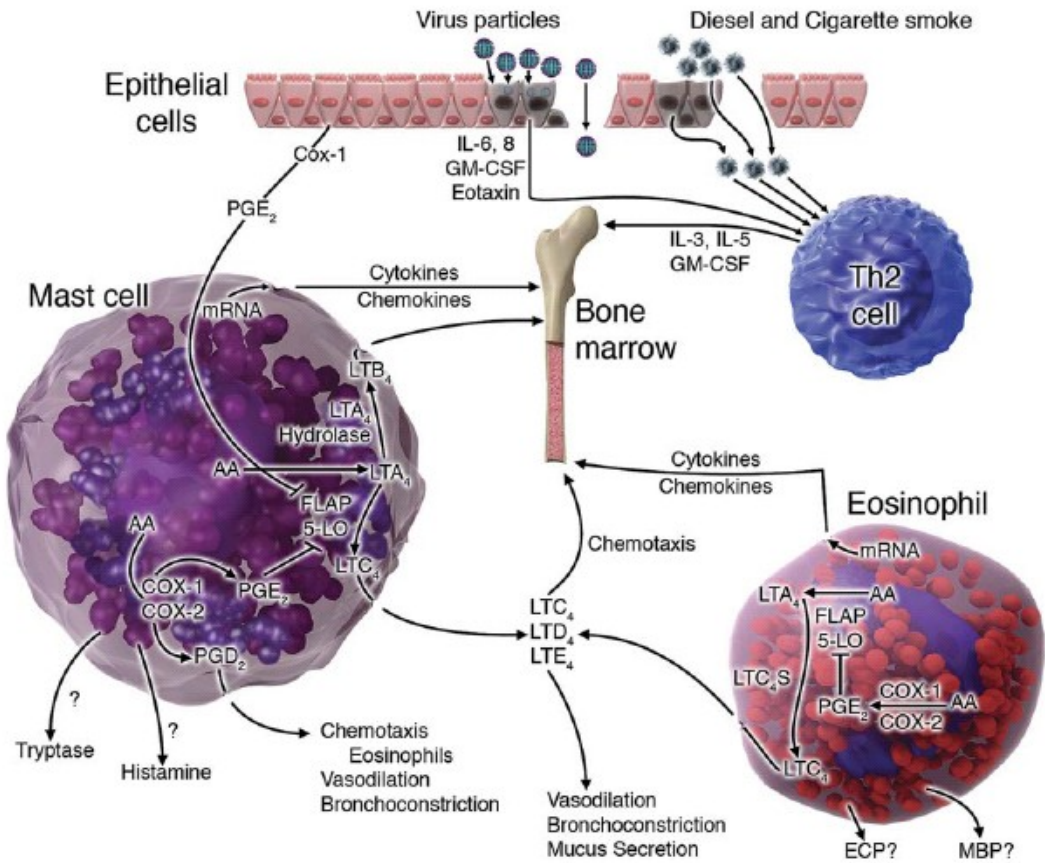
EREA es una enfermedad cuyos síntomas se presentan entre la edad adolescente y los 40 años<sup>10</sup>. Es más prevalente en mujeres que en hombres con una relación de 3:2<sup>11</sup>.

En estudios con EREA la prevalencia de pruebas cutáneas positivas para alergia fue de 64% aunque incluía ambas prick e intradérmicas.<sup>10</sup>

La congestión nasal es principalmente la primera manifestación de EREA<sup>10</sup>.

En 1988, Szczeklik presentó una teoría en que una infección viral respiratoria puede ser el evento inicial en un paciente genéticamente susceptible para desarrollar EREA debido a que un alto porcentaje de los pacientes refería una infección viral previa al inicio de sus síntomas.<sup>12</sup>

Otra teoría es que la exposición a humo de cigarro y al diesel que contienen hidrocarburos poliaromáticos que estimulan las células epiteliales respiratorias sintetizando citocinas como la IL-1, IL-6, IL-16 y GM-CSF las cuales guían a una respuesta TH2.<sup>13</sup>



La hiposmia y la anosmia se relaciona con pacientes con EREA, incluso un olfato normal se correlaciona con la ausencia del EREA.<sup>14</sup>

### ANTECEDENTES DE RETO NASAL CON LISIL ASPIRINA

El diagnóstico de EREA puede ser establecido definitivamente con el reto con aspirina<sup>41</sup>, aun no hay pruebas *in vitro* disponibles.

Existen 4 tipos de retos de provocación dependiendo de la ruta de administración: oral, inhalado, nasal e intravenoso <sup>42, 39, 44,45</sup>

Existen diferentes protocolos para realizar el reto oral en EUA el cual se puede empezar partiendo una tableta de 81 mgs en cuatro partes iniciando así con 20.25 mgs de ASA <sup>41</sup>

En este reto los pacientes continúan con corticoesteroides orales y tópicos, broncodilatadores de larga acción, antileucotrienos y corticoesteroides sistémicos debido a que al suspender estos medicamentos podría incrementarse la hiperreactividad de la vía aérea. Algunos medicamentos se deben suspender 24 horas como los antihistamínicos y los broncodilatadores  $\beta$ -agonistas de corta acción y anticolinérgicos. Los antihistamínicos pueden bloquear la respuesta de las vías aéreas superiores, lo que puede interferir para identificar a los pacientes con EREA.<sup>46</sup>

El uso de los beta agonistas de corta acción y los anticolinérgicos pueden dar también un falso positivo debido a que en algunos casos una vez que la acción del broncodilatador ha desaparecido puede haber una caída del VEF1.<sup>47</sup> Los antileucotrienos no modifican las reacciones de vías aéreas superiores pero si pueden prevenir o modificar las respuestas de vías aéreas inferiores.<sup>48</sup>

En EUA no esta disponible el reto con Lisil Aspirina bronquial, Nizankowska et al 49 estudiaron el valor de los retos bronquiales inhalados con Lisil Aspirina en 35 pacientes con EREA o en pacientes que se sospechaba EREA basado en las reacciones a los AINES por historia clínica. De los 35 pacientes, 31 presentaron broncoespasmo durante el reto oral con aspirina y 27 durante el reto inhalado.

Los retos de lisil aspirina nasal han sido llevados a cabo en Europa con buenos resultados, Micheloto et al realizo un reto nasal con Lisil aspirina en pacientes asmáticos tolerantes a aspirina y en pacientes con EREA con 25 mgs de Lisil Aspirina, teniendo como resultado positivo una respuesta nasal y un incremento en los uLTE4 los cuales solo ocurrieron en pacientes con EREA ninguno de los pacientes con EREA tuvo ataques de asma durante el reto. <sup>50</sup>

Las mayores ventajas del reto intranasal de lisil aspirina es que se evita las respuestas en broncoespasmo, y las desventajas es que los pacientes que tienen respuestas puramente bronquiales pueden no ser identificados y algunos pacientes con EREA que tienen obstrucción nasal por poliposis pueden interferir con los flujos nasales haciendo que el estudio sea imposible de realizar. <sup>51</sup>

En EUA se ha realizado un estudio con soluciones de Ketorolaco a dosis de 8mg/ml en un spray nasal en dosis que se van incrementando cada 30 minutos puede ser una alternativa al reto con lisisl aspirina , esto es debido a que en EUA no esta disponible la Lisil Aspirina para uso humano.<sup>52</sup>

Es difícil diagnosticar EREA en el consultorio ya que no existe una prueba in Vitro, y la provocación oral sigue siendo el “gold estándar”. Sin embargo el reto oral no puede ser llevado a cabo en todos los casos debido al riesgo que conlleva <sup>38</sup>.

Bianco fue el primero en introducir el reto con provocación inhalada de aspirina como un método más rápido y menos riesgoso que el reto oral <sup>36</sup>. Basado en esto varios autores han buscado métodos alternativos como los retos bronquiales o nasales así como determinando su sensibilidad y especificidad a estas técnicas las cuales son mas fáciles y menos riesgosas.

La obstrucción nasal es una sensación subjetiva, para lo cual necesitamos un método objetivo para medir la obstrucción nasal. La rinomanometría mide las resistencias nasales al flujo aéreo y nos permite medir las variaciones durante la provocación nasal. <sup>33</sup>

La rinomanometría anterior activa tiene algunas ventajas es fácil y relativamente rápido y puede ser usado en niños. Sin embargo también tiene algunas desventajas, puede deformar el ostium con las piezas nasales, solo una fosa nasal puede ser evaluada a la vez, no puede ser usado en caso de perforación septal, los instrumentos deben de ser calibrados para cada determinación.<sup>31</sup>

Alonso-Llamazares et al reportaron en 2002 un estudio donde colocaron en dosis totales 18 mgs de L- ASA realizandolo en 20 personas con EREA y 40 pacientes tolerantes, teniendo como resultados 16 pacientes de 20 con respuesta positiva al reto, ninguno de ellos presentó síntomas bronquiales ni sistémicos, no tuvieron caídas del FEV1 mas del 20%.

De los pacientes tolerantes el reto con L-ASA fue negativo en 27 de 30 pacientes, después de esto se realizo una prueba de provocación oral para confirmar la tolerancia.

Reportaron un análisis estadístico con una sensibilidad de 80% y una especificidad de 92.5% con un valor predictivo positivo de 84.2% y un valor predictivo negativo de 90.2%.

## PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA

La patofisiología de la EREA esta parcialmente elucidada. En las biopsias de los tejidos nasales de los pacientes con EREA se ha encontrado una extensa infiltración de eosinófilos y mastocitos degranulados.<sup>15</sup> De la misma manera en las biopsias bronquiales también se encuentran incrementados los eosinófilos y los mastocitos comparados con los pacientes con asma tolerante a aspirina.<sup>16</sup>

En los pacientes con EREA se encuentran elevados los niveles de citocinas proinflamatorias IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF y eotaxina.<sup>17</sup> Las citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 y GM-CSF guían hacia respuestas TH2 , reclutando eosinófilos y dramáticamente incrementa la vida de los eosinófilos in Vitro inhibiendo la apoptosis, la IL-5 y el GM-CSF están sobre expresados en las células inflamatorias de biopsia de mucosa en pacientes con EREA. <sup>18</sup> La eotaxina también es una citocina importante, siendo su función principal reclutar y activar eosinófilos así como contribuir a la lesión del tejido a través de la inducción de radicales de oxígeno. <sup>19</sup> Los leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> son también quimiotácticos para eosinófilos <sup>20</sup>, Los mastocitos contienen LTA<sub>4</sub> hidrolasa y además puede convertir LTA<sub>4</sub> a LTB<sub>4</sub>, el cual estimula a la médula ósea para formar mastocitos y eosinófilos <sup>21</sup>. LTC<sub>4</sub> sintetasa convierte LTA<sub>4</sub> a LTC<sub>4</sub> <sup>22</sup>.



El resultado es un incremento de eosinófilos y mastocitos en la mucosa respiratoria de los pacientes con EREA. Los eosinófilos activados también pueden liberar moléculas citotóxicas guiando a una inflamación mucosa respiratoria y daño.<sup>23</sup> Cabe señalar que este mismo mecanismo puede estar presente en pacientes con asma tolerantes a aspirina con pólipos nasales y CHES o en pacientes alérgicos.

Existe evidencia de que la mayoría de los pacientes con EREA sintetizan una cantidad excesiva de Leucotrienos incluso antes de cualquier exposición a aspirina o AINES <sup>24</sup>. Altas concentraciones de LTC<sub>4</sub> y tromboxano B<sub>2</sub> fueron encontradas en lavados broncoalveolares en pacientes con EREA que fueron comparados con pacientes sanos y pacientes asmáticos.<sup>25</sup> Así mismo muchos de los pacientes con EREA demostraron sobreexpresión de LTC<sub>4</sub> en eosinófilos y mastocitos en su biopsia bronquial.<sup>26</sup> Sanak et al descubrió polimorfismos genéticos en los promotores de LTC<sub>4</sub> e identificó un incremento en la prevalencia de esta variante en pacientes Polacos con EREA. <sup>27</sup>

Sousa et al demostraron que en los pacientes con EREA presentaban mayor expresión de receptores para cysLT<sub>1</sub> pero no en los pacientes tolerantes <sup>28</sup>, en los pacientes con EREA no solo hay sobreproducción de Leucotrienos sino que también hay mayor cantidad de receptores.

El ácido araquidónico es sintetizado a ácido 5-hidroxi-peroxyeicosotetraenoico por la 5 lipoxigenasa (5-LO) y 5-lipoxigenasa proteína activadora (FLAP). Los leucocitos y las plaquetas sintetizan una enzima microsomal llamada 5-hydroxyeicosanoide deshidrogenada que selectivamente convierte 5-HETE a 5-oxo-6,8,11,14 ácido ecosatetraenoico (5-OXO-ETE) <sup>29</sup>

La sobreproducción de cysLTs es característico de EREA, la disminución en la producción de las lipoxinas correlaciona con EREA. Las lipoxinas son anti-inflamatorias derivadas del ácido araquidónico.<sup>30</sup>

Las prostaglandinas D2 un derivado prostanoide de mastocitos es sintetizada a través de las vías COX-1 y COX-2, es sobresintetizada y secretada en pacientes asmáticos con EREA.<sup>31</sup> PD2 causa vasodilatación y broncoconstricción, también es un potente quimioatrayente para eosinófilos a través del receptor PD2 para eosinófilos. <sup>32</sup>

En algunos pacientes los Leucotrienos pueden jugar un papel importante en la patogénesis.

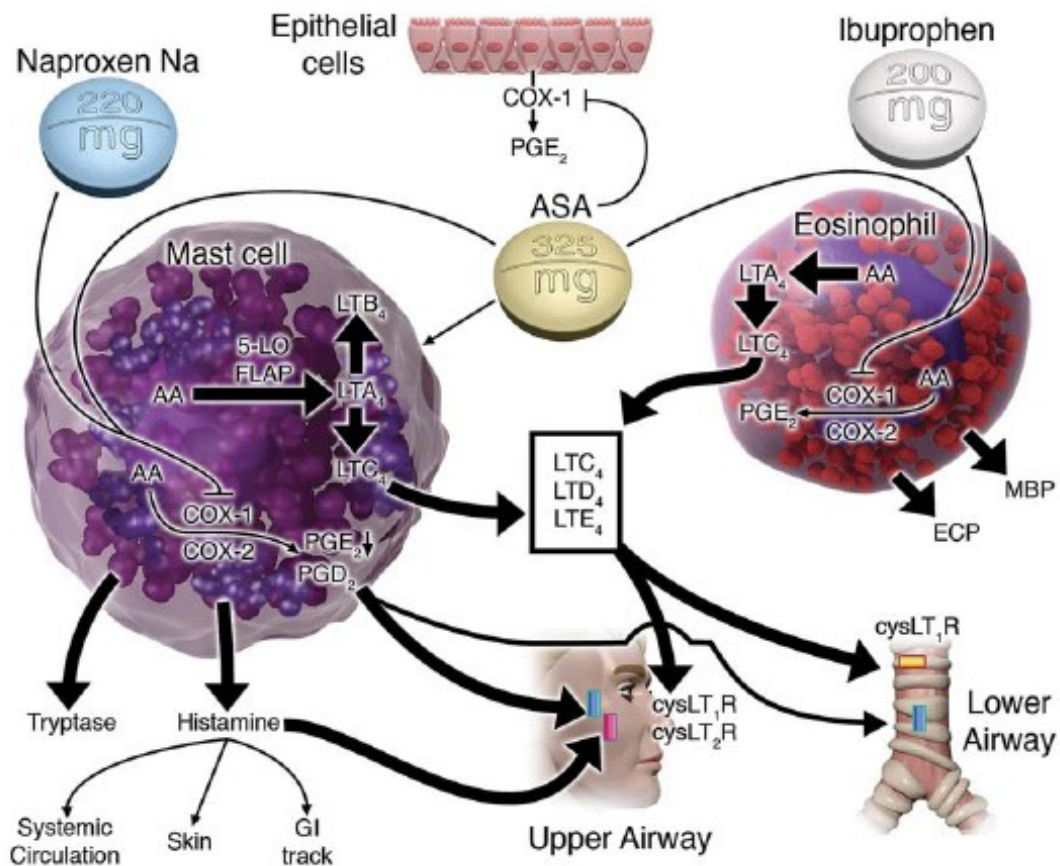
Los leucotrienos son mediadores lipídicos potentes sintetizados a través de múltiples pasos enzimáticos de membranas nucleares fosfolipídicas. <sup>38</sup>

El ácido araquidónico es dividido de la membrana fosfolipídica por medio de la fosfolipasa A2 y subsecuentemente metabolizada a través de múltiples vías, una de las cuales es la 5 lipoxigenasa (5LO) <sup>54</sup>. El ácido araquidónico es convertido a ácido

5-hidroxi-peroxy-6-trans-8,11,14-cis-eicosatetraenoico (HpETE) y después a LTA<sub>4</sub> en dos pasos oxidativos por 5-LO, con la proteína activadora 5-LO sirviendo como una molécula presentadora. LTA<sub>4</sub> es inestable y puede hidrolizarse y convertirse a LTC<sub>4</sub>. Alternativamente LTA<sub>4</sub> puede convertirse a LTB<sub>4</sub> hidroxil por epóxido hidrolasa en neutrófilos y en otras células inflamatorias.

LTB<sub>4</sub> es un quimioatrayente de neutrófilos potente que también puede causar quimiotaxis de eosinófilos. LTC<sub>4</sub> es exportada al espacio extracelular y dividida a LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>. LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> todos contienen un residuo cisteína y son colectivamente llamados cysLTs. Ellos son abundantemente producidos en los mastocitos, eosinófilos y macrófagos alveolares. Estos componentes pueden estimular el músculo liso de las vías aéreas por una vía no histaminérgica.<sup>33</sup>

Los CysLTs son mediadores importantes en la inflamación y significativamente modular las respuestas inflamatorias en el asma.<sup>31</sup>



Existe otra vía del ácido araquidónico que es la del ácido 5-oxo-6E, 8Z, 11Z, 14Z-eicostetraenoico (5-oxo-ETEs) la cual es quimioatrayente para eosinófilos y neutrófilos que guían a polimerización actínica, movilización de calcio, expresión de integrinas y degranulación.<sup>57</sup>

CysLTs están presentes en el asma y se relacionan con inflamación, ya que no solo producen contracción de músculo liso y broncoconstricción sino que también promueve inflamación eosinofílica. CysLTs son liberados en las vías aéreas después de la exposición a alérgenos inhalados.<sup>58</sup>

La actividad de los leucotrienos puede ser bloqueada por dos vías, la inhibición de las enzimas sintéticas y bloqueando los receptores. Zilueton inhibe la actividad catalítica de 5-LO y por lo tanto inhibir la síntesis de Leucotrienos <sup>38</sup>. Cuatro receptores de leucotrienos han sido clonados B LT receptor tipo 1, B LT receptor tipo 2, cysLT1 y cysLT receptor tipo 2. La mayoría de las acciones conocidas son mediadas por cysLT1. Para la constricción de músculo liso de vías aéreas LTC4 y LTD4 son considerablemente más potentes que LTE4. Los antagonistas de los receptores cysLT selectivamente bloquean cysLT1s pero tienen poca o no actividad para cysLT2, a ellos pertenece montelukast, pranlukast y zafirlukast.<sup>38</sup>

## REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD INDUCIDAS POR ASPIRINA Y AINES

En pacientes con EREA, las reacciones inducidas por aspirina o AINES semejan reacciones mediadas por IgE sin embargo este mecanismo no ha sido comprobado.<sup>33</sup> Esto es lógico cuando uno considera que todos los AINES tienen diferencias estructurales que inhiben COX-1, y estos pueden causar reacciones en todos los pacientes con EREA aun siendo su primera exposición a AINES.<sup>34</sup>

En los pacientes con EREA que son sometidos a retos orales con aspirina tienen un incremento substancial de uLTE4 y una disminución en los productos de COX-1,<sup>35</sup> estos eventos son encontrados en reacciones broncoespásticas así como en respuestas nasales y en lavados bronquiales<sup>36</sup> pero no se presentan en pacientes asmáticos tolerantes.

La excesiva síntesis de Leucotrienos en pacientes con EREA conlleva a reacciones respiratorias por AINES o aspirina, la cual es secundaria por la inhibición de las enzimas de COX-1.<sup>37</sup> COX-1 esta constitutivamente expresada en la mayoría de las células de los mamíferos, incluyendo células epiteliales respiratorias y gastrointestinales.

Cuando las enzimas COX-1 son inhibidas por aspirina y AINES, se reducen los efectos de prostaglandina E2 o incluso pueden desaparecer, se aumenta 5-LO permitiendo que se aumente la síntesis de Leucotrienos.<sup>38</sup> Al reducir la síntesis de PGE2 se disminuye la estabilidad de los mastocitos incrementando la liberación de histamina y triptasa.<sup>39</sup>

Al realizar retos orales con aspirina si los pacientes fueron tratados con prostaglandina inhalada ellos no experimentan reacciones respiratorias y los niveles de uLTE4 no se incrementan.<sup>40</sup>

## **HIPÓTESIS y JUSTIFICACIÓN**

### **2.1 HIPOTESIS**

El reto nasal con Lisil Aspirina es un método que tendrá una alta especificidad y sensibilidad y podrá ser usado en el diagnóstico de la Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina y sobre todo no pondrá en riesgo la integridad física de los pacientes que padecen intolerancia a aspirina.

### **2.2 JUSTIFICACION**

El reto oral con aspirina es actualmente el método de elección para diagnóstico de Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina por su alta sensibilidad y especificidad. Sin embargo es un método poco seguro, costoso y que requiere al menos tres días para poder llevarlo a cabo. Por el contrario el reto nasal con lisil aspirina que propongo realizar en este estudio es un método seguro, rápido y eficaz el cual podría ser utilizado en el diagnóstico de pacientes con Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina

## **OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICO**

### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la utilidad del reto nasal con L-aspirina como método diagnóstico de la Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

### **3.2 OBJETIVO ESPECIFICO**

Demostrar que el reto nasal con Lisil Aspirina a dosis de 50mg tiene igual o mayor sensibilidad y especificidad que el reto nasal tradicional.

Evaluar la seguridad del reto nasal con L-aspirina a dosis de 50mg.

Establecer el reto intranasal con 50mg de Lisil Aspirina como método diagnóstico de elección para Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina



## **MATERIAL Y METODOS**

### 4.1 POBLACIÓN EN ESTUDIO

Se realizó un estudio experimental, longitudinal, prospectivo y analítico, en el cual se incluirán 2 grupos:

Grupo 1: 20 pacientes con Enfermedad Respiratoria Exacerbada con Aspirina

Grupo 2: 20 pacientes con Asma, Poliposis nasal y tolerantes a Aspirina.

Grupo 3: 20 pacientes Sanos

A todos los pacientes se les realizara Historia Clínica en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en un periodo comprendido de Marzo de 2009 a Junio de 2009, por los médicos residentes de Alergia e Inmunología Clínica y Médicos Adscritos al servicio.

Sera un estudio donde el evaluador estará cegado al diagnostico y realizara el reto nasal a 50mg

Se considerara Prueba de Gold Estandar el que los pacientes hayan presentado al menos un ingreso a urgencias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias presentando una exacerbación de su asma secundaria a la ingesta de Aspirina o algún AINES y esto quede asentado en el expediente. Esto es debido a que el reto oral con aspirina tiene una alta tasa de complicaciones respiratorias y sistémicas.

Todos los pacientes suspenderán sus medicamentos previos al estudio de la siguiente manera: antihistamínicos 7 días antes, broncodilatadores de larga acción 48hrs, broncodilatadores de corta acción 8 horas, antileucotrienos 8 días, esteroide intranasal 7 días, cromonas intranasales 24horas, teofilina 48 horas, bromuro de ipatropio 48 hrs, bromuro de tiotropio 48 hrs. Se les realizara pruebas cutáneas para valorar alergia a pólenes en medio ambiente y alimentos; se solicitara BHC e IgE, se les realizara reto con L-ASA, rinomanometria y espirometria simple.

## 4.2 MEDICIONES CLÍNICAS Y FISIOLÓGICAS

### 4.2.1. PRUEBAS CUTÁNEAS POR PRICK

Para la realización de una prueba cutánea por prick se utilizaron alergenos Alk Abello estandarizados, la prueba consiste en depositar en la piel del paciente una gota del alérgeno y luego realizar una puntura a traves de la gota con el accuset de Alk Abello (lanceta especial de 1mm de longitud), con la finalidad de introducir en la epidermis y en la dermis una cantidad mínima de alérgeno, posterior a esto se leen en 15 minutos y hay que observar la triada de Lewis: pápula, eritema y prurito. El resultado se expresa en milímetros. No se realizara Pruebas cutáneas si la paciente se encuentra embarazada, con uso de betabloqueadores y síntomas severos de alergia, asma inestable, angina inestable, dermatitis atópica severa, dermografismo intenso, quemaduras solares, uso de medicamentos que interfieren en la prueba cutánea tal como los antihistamínicos.

Se realizaran las pruebas cutáneas en el consultorio de alergia en el cual se encuentra un carro rojo, para cualquier reacción. El riesgo de reacciones sistémicas con la prueba cutánea de prick es de 0.04%

#### 4.2.3. TECNICA DE RETO NASAL CON LISIL ASPIRINA

Previo al reto con L-ASA se realiza la Hoja de Captación de datos (Anexo 1) se realiza una exploración física, se comprueba que haya suspendido los medicamentos indicados y se procede a realizar mediciones de flujo aéreo nasal y espirometría con un Espirómetro- Rinomanómetro Jaeger modelo Flowscreen Pro previa calibración, e introducción de sexo, edad, peso y talla para fines de tener los valores de cada espirometría de acuerdo a cada paciente.

Se procede a realizar rinomanometría de flujo la cual debe tener un flujo nasal total de al menos 200 ml y tres espirometrías de las cuales se toma el valor de FEV1 mayor el cual debe ser de al menos de 80%.

Posteriormente se instila sobre cornete medio de cada narina 1 ml de solución salina previamente calentada a 37 grados centígrados y se esperan 20 minutos, se procede a realizar una rinomanometría de flujo si hay una caída de más del 50% del flujo nasal total inicial se declara

Respuesta Nasal Inespecífica y se suspende el Reto Nasal, de lo contrario se procede a realizar el Reto Nasal con L- ASA.

Se canaliza al paciente con solución salina para mantener vena permeable y se coloca monitor cardíaco y saturación de O<sub>2</sub> por pulsoximetría.

Se instilan .25 ml en cornete medio de cada narina de una solución preparada con 160 µg de Kardgenic (Lisil Aspirina) en polvo diluida en 3.2 ml de solución salina precalentada a 37 grados centígrados los cuales equivalen a 12.5 µg de Lisil Aspirina dando una dosis total de 25 µg.

Se espera 30 minutos y se procede a realizar rinomanometría de flujo y espirometría, si el FEV<sub>1</sub> presenta una caída de 20% o más del valor inicial o si tiene una caída de 40% o más en el flujo nasal total se considera reto positivo, de lo contrario se continúa.

Se instilan en cornete medio .25 ml de Lisil Aspirina de la solución previamente descrita que equivalen a 12.5 µg de Lisil Aspirina dando una dosis total de 50 µg, esperamos 30 minutos y se procede a realizar rinomanometría de flujo y espirometría, si el FEV<sub>1</sub> presenta una caída de 20% o más del valor inicial o si tiene una caída de 40% o más en el flujo nasal total se considera reto positivo

De lo contrario se continúan haciendo rinomanometrías de flujo y espirometrías a la 1 hora, a las 2 horas, a las 3 horas y a las 4 horas teniendo los mismos criterios para positividad ya mencionados.

Al mismo tiempo que se va realizando el reto se va haciendo una escala de cambios clínicos entre los que se incluyen prurito nasal, rinorrea, estornudos, color facial, color de mucosa nasal, tamaño de cornetes y lagrimeo a los cuales se le da un valor numérico a cada síntoma de acuerdo al ANEXO 2 si hay un aumento de 10 puntos o más se da el reto como positivo.

En caso de presentar broncoespasmo se pasa por vía venosa 250 mgs de Metilprednisolona y se procede a nebulizar al paciente con broncodilatadores de corta acción y esteroide inhalado en tres ocasiones con espacio de 20 minutos entre cada uno y se egresa al paciente hasta que este hayan cesado sus síntomas.

El paciente se cita a los días 7 y 14 para revisión realizando espirometría y evaluación clínica.

### 4.2.3. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

#### CRITERIOS DE INCLUSION:

\*Población Mexicana captada en la consulta externa de Alergia e Inmunología así como en consulta externa de Clínica de Samter con Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina que por historia clínica refieran reacción a la ingesta con AINES en una o mas ocasiones, pacientes con asma, poliposis nasal que por historia clínica refieran ingesta de aspirina sin algún efecto adverso y voluntarios sanos.

\*Pacientes entre 14 a 65 años de edad que estén en condiciones de realizar rinomanometría, espirometría y reto con L- ASA.

\*Pacientes que firmen consentimiento informado.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION

\*Que tengan diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

\*Que no hayan suspendido los medicamentos indicados

\*Que tengan infección respiratoria en los últimos 15 días

\*Que tengan Poliposis Grado IV

\*Que hayan tenido historia de internamiento a UCIA por ingesta de AINES.

\*Embarazo.

\*Pacientes con FEV1 por debajo de 80%.

\*Pacientes con hiperreactividad nasal inespecífica.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

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

Los sujetos participantes serán adultos voluntarios sanos, pacientes con asma y poliposis nasal que se sospeche intolerancia a la aspirina por historia clínica y pacientes con asma y poliposis tolerantes a aspirina que comprendan la naturaleza de la complicación y accedan a participar en el estudio.

Todos los participantes firmaran una carta de consentimiento informado, en caso de los menores de edad será alguno de sus padres o tutores legales quienes firmen el consentimiento informado. Antes de ser incluidos en el protocolo, los sujetos firmaron un consentimiento informado, después de que fueron informados de la naturaleza del protocolo y de los riesgos que este conlleva.

Esta investigación se llevó a cabo de acuerdo con la última versión de la declaración de Helsinki, las buenas prácticas clínicas y con los requisitos legales locales. Se sometió el protocolo al comité ético del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias previo una aprobación escrita antes del inicio del protocolo. De acuerdo a la Ley General de Investigación en Salud, el estudio corresponde a un riesgo superior al mínimo.



## **RESULTADOS**

### 6.1 RESULTADO DE MEDICIONES CLÍNICAS Y FISIOLÓGICA

Un total de 28 pacientes fueron incluidos en el estudio. El 76% de los pacientes con EREA fueron de género femenino y el 24% masculino.

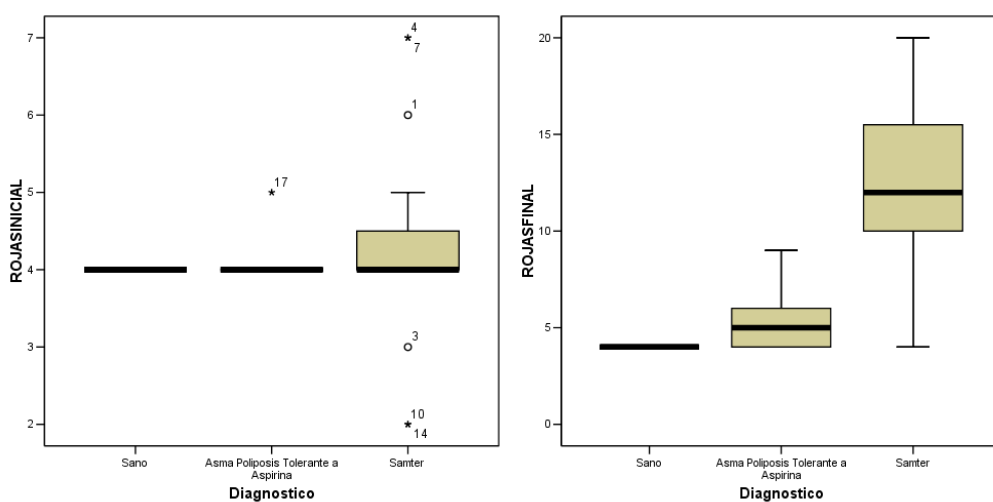
En cuanto al criterio diagnóstico se considero como Prueba de Gold Standard el que los pacientes hayan presentado al menos un ingreso a urgencias del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias presentando una exacerbación de su asma secundaria a la ingesta de Aspirina o algún AINES y esto quede asentado en el expediente. Esto es debido a que el reto oral con aspirina tiene una alta tasa de complicaciones respiratorias y sistémicas.

Los AINES que causaron intolerancia por primera ocasión fueron: ASA (94%) e Ibuprofeno (6%). El 43.75% de los pacientes presentaron reacción cruzada con otro AINE diferente al que causo reacción por primera vez, el 57% lo asocio al Naproxeno y en un menor porcentaje a nimesulide, ketorolaco y diclofenaco

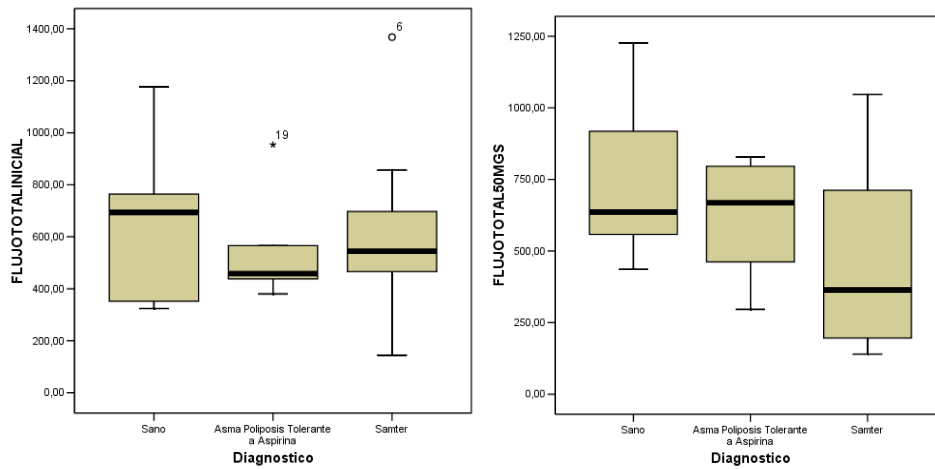
Las manifestaciones clínicas con la que se asocio la intolerancia a la aspirina fueron en un 87.5% broncoespasmo, en un 6.25% rinitis y 6.25% urticaria.

Se realizaron pruebas cutáneas a los 3 grupos; en el grupo de sanos se reportaron pruebas cutáneas positivas en el 16.6%, en el grupo de tolerantes un 66.6% y en el grupo de EREA en un 62.5%. El alérgeno más frecuentemente involucrado en un 42.8% es el Dermatophagoides pteronissinus.

En la evaluación clínica inicial utilizando la escala de Rojas-Ramos los tres grupos tuvieron un puntaje mínimo de 4 sin diferencias entre ellos. Posterior al reto se observó que el grupo de sujetos sanos y tolerantes no presentó incremento en el puntaje a diferencia de los sujetos con EREA, quienes tuvieron un incremento estadísticamente significativo con una  $p < 0.001$  (mediana inicial 4 puntos, mediana final 12 puntos)



Se observó que posterior a la aplicación de L-Aspirina solamente el grupo con EREA presentó una disminución del flujo nasal clínica y estadísticamente significativa, siendo la mediana inicial de 554 y la mediana final 364. Los otros dos grupos no presentaron descenso del flujo nasal en ningún momento del estudio.



## 6.2 ANALISIS ESTADISTICO

El registro de los datos demográficos y las mediciones se llevó a cabo en el programa estadístico SPSS versión 16.0 para Windows, que también se utilizó para generar tablas cruzadas (de 2x2) para estudio diagnóstico. Para el cálculo de Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo (VPP), Valor predictivo negativo (VPN), y Razones de verosimilitud (LR+ y LR-) se empleó la calculadora estadística de la Dra. Sharon Straus en la Universidad de Toronto ([www.cebm.utoronto.ca/practise/ca/statscal/](http://www.cebm.utoronto.ca/practise/ca/statscal/)) para evaluación de estudios diagnósticos.

La prevalencia de pruebas cutáneas positivas (atopia) fue de 53.6%.

La prevalencia de diagnóstico establecido de Síndrome de Samter (de acuerdo al estándar de oro que se consideró el antecedente de hospitalización tras ingestión de AINES), fue de 57.1%. Esta figura constituye para nuestros pacientes, referidos de la clínica de Samter, la probabilidad pre-prueba: 0.57. Es decir, un paciente con historia sugestiva (poliposis nasal y asma) referido de la clínica de Samter, tiene una probabilidad de 57% de ser diagnosticado con EREA, antes de realizarse el reto nasal con lisil-aspirina.

Mediante el análisis de estudio diagnóstico, empleando tablas de 2x2, se evaluó el desempeño de la Escala de Rojas (un incremento en 10 puntos), la caída en la función ventilatoria (un decremento en 20% o más del FEV1), y la caída en el flujo nasal (igual o mayor al 40%), comparado con el diagnóstico clínico establecido por el antecedente de hospitalización previa asociada a la ingestión de AINES.

### **DX de acuerdo a la escala de Rojas**

		95% CI:
Sensibilidad:	38.2%	(19.4-61.4)
Especificidad:	96.2%	(71.7-99.6)
Valor predictivo positivo (VPP):	0.93	
Valor predictivo negativo (VPN):	0.54	
Razón de verosimilitud (LR+):	9.94	(0.61-161)
LR-:	0.64	(0.43-0.95)

### **Evaluación diagnóstica de la Caída en el FEV1 (mayor al 20%) durante el reto nasal:**

		95%CI
Sensibilidad:	50%	(0.285-0.715)
Especificidad:	96%	(0.72-0.996)
VPP	0.94	(0.63-0.99)
VPN	0.59	(0.39-0.77)
LR+	13	(0.82-205.25)
LR-	0.52	(0.32-0.85)

### **Evaluación diagnóstica de la Caída en el flujo total nasal (mayor al 40%)**

durante el reto nasal:

Sensibilidad:	73.5%	(0.50-0.89)
Especificidad:	96%	(0.72-0.996)
VPP:	0.96	(0.68-0.99)
VPN:	0.73	(0.5-0.85)
LR+	19.12	(1.24-294)
LR-	0.275	(0.12-0.61)

Claramente, el registro que, de manera aislada, muestra un mejor desempeño como resultado de la prueba, es la caída en el flujo total nasal de 40% o más, con una sensibilidad de 73.5% y una especificidad de 96%. La razón de verosimilitud, tanto positiva como negativa, muestra significancia estadística (el intervalo de confianza de 95% no incluye la unidad), y sugiere que un resultado positivo de la prueba podría prácticamente confirmar un diagnóstico de EREA, mientras que un resultado negativo descartaría la sensibilidad a los AINES.

Si tomamos en cuenta nuestra probabilidad pre-prueba (prevalencia) de 0.57, al realizar el reto nasal con lisil-aspirina, si el resultado es positivo tendríamos, de acuerdo con el teorema de Bayes y el nomograma de Fagan, una probabilidad post-prueba de 0.98, lo que prácticamente confirma el diagnóstico. Si por el contrario el resultado es negativo, la probabilidad pre-prueba de 0.57 desciende hasta 0.30, lo que permite descartar con cierta seguridad el diagnóstico.

Con los datos anteriores (resultado de la Escala de Rojas, resultado del Flujo nasal total, y resultado del FEV1), se armó un constructo diagnóstico, que permite incrementar la sensibilidad de la prueba al contar como resultado “positivo” final, el que el paciente haya cumplido con cualquiera (al menos uno) de los criterios: aumento de 10 unidades o más en la Escala de Rojas, disminución de 20% o más en el FEV1, o disminución de 40% o más en el flujo total nasal.

**Evaluación diagnóstica del constructo:** al menos un resultado positivo  
(Rojas, FEV1, y/o FN)

		95%CI
Sensibilidad:	85%	(0.62-0.95)
Especificidad:	96%	(0.72-0.996)
VPP	96.7	(0.75-0.99)
VPN	0.83	(0.58-0.95)
LR+	22.18	(1.45-338.4)
LR-	0.153	(0.048-0.48)

Este nuevo constructo diagnóstico, que incluye respuestas tanto clínicas (escala de Rojas) como nasales (flujo total) o pulmonares (FEV1), resulta en una sensibilidad incrementada de la prueba, sin detrimento de la especificidad (el resultado de la prueba es útil aunque sea positivo o negativo), y arroja figuras más robustas para las razones de verosimilitud, aplicables a cualquier población independientemente de su prevalencia o probabilidad pre prueba.

En nuestra población, con una prevalencia de 57%, un resultado positivo en al menos uno de los tres registros, nos permite aumentar la certeza de un diagnóstico de EREA hasta 99%, y en caso de ser negativo la probabilidad de que sea intolerante a la aspirina disminuye de 57% hasta 18%.



## **DISCUSIONES**

En publicaciones anteriores se ha establecido que el reto nasal con L-Aspirina es un método diagnóstico sencillo, sensible y comparable a la modalidad del reto oral para diagnosticar EREA. Llamazares et al encontraron que la administración de dosis ascendentes de L-Aspirina tiene una sensibilidad del 80% y una especificidad del 92.5% y ausencia de reacciones adversas sistémicas. Nuestro método de reto nasal simplifica la aplicación de L-Aspirina en solamente dos etapas (25 y 50mg), reduciendo el tiempo del estudio y reportándose una sensibilidad del 73.5% y especificidad del 96%. Con fines de incrementar la sensibilidad del estudio proponemos un constructo diagnóstico que integre la evaluación clínica de Rojas-Ramos y el resultado positivo del reto nasal con lo cual logramos una sensibilidad del 85% conservando la especificidad en 96%.

En la totalidad de retos realizados pudimos confirmar lo reportado en la literatura respecto a la ausencia de reacciones adversas graves o sistémicas con este método diagnóstico, por lo que consideramos que es una herramienta útil y segura para los pacientes sospechosos de EREA en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Es interesante la observación del incremento significativo en el puntaje clínico de Rojas-Ramos que los pacientes confirmados con EREA tuvieron a diferencia de los otros dos grupos. En base a esto y a la mejor sensibilidad que se obtuvo con el constructo diagnóstico, propongo incluir la escala de Rojas-Ramos como una evaluación cotidiana en la atención a los pacientes con EREA y no

solamente la realización de reto específico como se ha venido haciendo en los trabajos previamente publicados.

En resumen nuestro estudio demuestra que esta modalidad del Reto nasal con L-Aspirina es un método diagnóstico sencillo, sensible y comparable a la modalidad del reto oral para diagnosticar EREA.

### **CONCLUSIONES:**

El reto nasal con L-Aspirina de 50mg ofrece una alternativa diagnóstica segura y confiable para los pacientes con EREA en este Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Nidal MF, Abrami P, Lermeyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. Presse Med 1922; 30:189-92.
2. - Samter M, Beers RF. Concerning the nature of the intolerance to aspirin. J Allergy 1967; 40:281-93
3. - Stevenson D, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergy and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87: 177-80
4. - Stevenson D, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. J Allergy Clin Immunol 2006; 118:773-86
- 5.- Johansessen SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BO, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, Oct 2003. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:832-6
6. - Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice. BMJ 2004; 328:434-7

7. - Delaney JC. The diagnosis of aspirin idiosyncrasy by analgesic challenge. Clin Allergy 1976; 6:117-81
8. - McDonald J, Mathison DA, Stevenson DD, Aspirin intolerance in asthma detection by challenge. J Allergy Clin Immunology 1972; 50:198-207
9. - Rachelefsky GS, Coulson A, Siegel SC, Stiehm ER. Aspirin intolerance in chronic childhood asthma: detection by oral challenge. Pediatrics 1975; 56:434-
10. - Berges-Gimneo M, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89:474-8
11. - Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin induced asthma. AIANE Investigators. European Network of Aspirin Induced Asthma. Euro Respir J 2002; 16:432-6
12. - Szczeklik A. Aspirin induced asthma as a viral disease. Clin Allergy 1988; 18:15-20

13.- Finkelman FD, Yang M, Orekhova T, Clyne E, Bernstein L, Whitekus M, et al. Diesel exhaust particles suppress in vivo IFN-gamma production by inhibiting cytokine effects on NK and NKT cells. *J Immunol* 2004; 172:3808-12

14. - Stevenson D, Simon RR, Zuraw BL. Sensitive to aspirin and AINES. In Adkinson NJ, Younginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simon FE, editors. *Allergy: principles and practice*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: CV Mosby and Co; 2003.p.1695-710

15. - Yamashita T, Tsuyi H, Maeda N, Tomoda K, Kamazawa T. Etiology of nasal poliposis associated with aspirin sensitive asthma. *Rhinology* 1989; 8:15-

16. - 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 Respir Crit Care Med* 1994; 149:940-6

17. - Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 149:940-

18. - Sousa AR, Lams BE, Pfister R, Christine PE, Schmitz M, Lee TH. Expression of interleukin – 5 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in aspirin sensitive and non sensitive asthmatic airways. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1384-9

19.- Elsner J, Hochstetter R, Kimming D, Kap A. Human eotaxina represents a potent activator of the respiratory burst in human eosinophils. Eur J Immunol 1996;26: 1919-25

20.- Kanaoka Y, Boyce J. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: cellular distribution and function in immune and inflammatory responses. J Immunol 2004; 173:1503-10

21.- Weller CL, Collington S, Brown KW, Miller HR, Al-Kashi A, Clark P, et al. Leukotriene B4, activator product of mast cells, is a chemoattractant for their progenitors. J Exp Med 2005; 201: 1961-71

22.- Cowbum AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Over expression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. J Clin Invest 1998; 101:834-46

23.- Bachert C, Gevaert P, Van Cauwengerge P. Nasal Polyposis a new concept on the formation of polyps. ACI Int 1999;11:130-5

24.- Daffern P, Muilenburg D, Hugli TE, Stevenson DD. Association of urinary leukotriene E4 excretion during aspirin challenges with severity of respiratory responses. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:559-64

25.- Szczeklik A, Sladek K, Dworski R, Nizankowska E, Soja J, Oates J, Bronchial aspirin challenges causes specific eicosanoid response in aspirin sensitive asthmatics *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1608-14

26.- Sanak CM, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Szczeklik A. Enhanced expression of the leukotriene C(4) synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:290-6

27.- Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leucotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997;350-1599-600

28.- Sousa A, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin sensitive rhinosinusitis. *N Eng J Med* 2002;347:1524-6

- 29.- Powell WS, Rokach J. Biochemistry, biology, chemistry of the 5-lipoxygenase product-5-oxo-EETE. *Prog Lipid Res* 2005;44:154-83
- 30.- Sanak M, Levy BD, Clish CB, Chiang N, Gronert K, Mastalerz L, et al. Aspirin tolerant asthmatics generate more lipoxinas than aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* 2000;16:44-9
- 31.- Clement PAR. Committee report on standardization of rhinomanometry *Rhinology* 1984; 22:151-155
- 32.- Bochenek G, Nagraba K, Nizankowska E, Szczeklik A. A controlled study of 9alpha11beta-PGF2 in plasma and urine of patients with bronchial asthma and healthy controls after aspirin challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:743-9
- 33.- Casadevall J, Ventura PJ, Mullot J, Picado C. Intransal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinomanometry. *Thorax* 2000; 55:921-924



- 34.- Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy* 1987;59:113-9.
- 35.- Kumlin M, Dahlen B, Bjorck T, Zetterstrom O, Granstrom E, Dahlen SE. Urinary excretion of leukotriene E4 and 11-dehydro-tromboxane B2 in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D4, and histamine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:96-103
- 36.- Bianco S, Robuschi M, Petrigli G. Aspirin sensitivity in asthmatics. *Br med J* 1981; 282:146.
- 37.- Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma advances in pathogenesis, diagnosis and management *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:913-21
- 38.- Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerant to nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drug challenge in 98 patients. *Allergy* 1996; 98 678-685
- 39.- Nizankowska E, Dupalanga M, Bochenek G, Szczeklik A, on behalf of the AIANE project. Clinical course of aspirin induced asthma: results of AIANE. In: Szczeklik A, Gryglewski R, Vane J, eds. *Eicosanoids, aspirin and asthma* New York: Marcel Dekker, 1998: 451-71

40.- Sestini P, Amentti L, Gambaro G, Peroni MG, Refini RM, Sala A, et al. Inhaled PGE<sub>2</sub> prevents aspirin-induced bronchoconstriction and urinary LTE<sub>4</sub> excretion in aspirin-sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:572-

42.- Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin Induced Asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:5-13

**INER**  
**DEPARTAMENTO DE INMUNOGENETICA Y ALERGIA**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

México D. F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 200

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: reto nasal con lisil aspirina, los cuales servirán para diagnosticar y determinar el tipo de tratamiento a seguir para mi enfermedad.

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

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

SI AUTORIZO

NO AUTORIZO

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del médico

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo