

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS ISMAEL
COSIO VILLEGAS

**EFFECTO TERAPÉUTICO DE LA DESENSIBILIZACIÓN CON LISIN-
ASPIRINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RESPIRATORIA
EXACERBADA POR ASPIRINA**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

**ESPECIALISTA EN
ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

P R E S E N T A

PAULINA SANCHEZ DE LA VEGA REYNOSO

TUTORES DE TESIS:

DR. FERNANDO RAMÍREZ JIMÉNEZ

DR. LUIS MANUEL TERAN JUÁREZ

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2015



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:

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, “Ismael Cosío Villegas”
(INER).

Colaboración:

Dra. Elizabeth Juniper por proporcionar los cuestionarios de calidad de vida
versión en español RQLQ y AQLQ.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente a Dios, a mi familia, mi novio por siempre estar a mi lado. Dr. Luis Manuel Terán Juárez, Dr. Fernando Ramírez Jiménez y Dra. María de la Luz García por todo el apoyo para la realización de este protocolo. A mis amigos, compañeros y a todo el Departamento de Inmunogenética y Alergia por su trabajo diario y ayuda. Gracias.

ÍNDICE

Título.....	5
Resumen.....	6
Antecedentes.....	7
Justificación.....	14
Hipótesis.....	15
Pregunta de investigación.....	15
Objetivos.....	16
Material y Métodos.....	17
Resultados.....	24
Discusión.....	29
Conclusiones.....	32
Referencias.....	33
Anexo 1.....	36
Anexo 2.....	37
Anexo 3	39
Anexo 4	44

**EFFECTO TERAPÉUTICO DE LA DESENSIBILIZACIÓN CON LISIN-
ASPIRINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RESPIRATORIA
EXACERBADA POR ASPIRINA**

RESUMEN

Antecedentes: En México no existen reportes de los pacientes con EREA desensibilizados a la aspirina ni ningún otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Proponemos un esquema de desensibilización mixto con la aplicación intranasal de lisin-aspirina y continuar con la administración oral de la misma de forma continua, debido a sus menores efectos gastrointestinales y buena tolerancia.

Justificación: La EREA es una enfermedad con una amplia repercusión en la calidad de vida de quienes la padecen, la cual se asocia de manera frecuente a asma grave, poliposis recurrente y limitación farmacológica en las opciones terapéuticas para el manejo del dolor y en la profilaxis cardiovascular. La desensibilización con Aspirina o análogos es el único tratamiento modificador de la historia natural de la enfermedad, sin embargo, su empleo se limita por los efectos secundarios al uso crónico de AINE.

Hipótesis: La desensibilización con lisin-aspirina tiene efecto benéfico en el control del EREA, corroborado mediante: parámetros clínicos, pruebas de funcionamiento pulmonar y rinomanométricos; y mejoría en la calidad de vida.

Objetivo General: Evaluar la eficacia clínica de la desensibilización con lisin-aspirina en pacientes con EREA, mediante un nuevo esquema de administración intranasal y oral con seguimiento a las 6 y 12 semanas. **Objetivos Específicos:** 1. Comparar los valores espirométricos (VEF_1 y FVC) y rinomanométricos (flujo nasal total: FNT) previo a la desensibilización, con los valores presentados a las 6 y 12 semanas post-desensibilización. 2. Demostrar que la dosis diaria de continuación de lisin-aspirina empleada en este protocolo es efectiva, mediante la evaluación del control del asma, síntomas nasales, número y dosis de fármacos para el control de la enfermedad y mejoría de la calidad de vida mediante cuestionarios ya estandarizados. 3. Evaluar la reactividad nasal de la lisin-aspirina con una nueva provocación a las 6 semanas posterior a la desensibilización.

Métodos: Investigación clínica, experimental, longitudinal, prospectiva en pacientes con EREA e hipersensibilidad a AINE comprobada. Se realizó desensibilización con lisin-aspirina previa premedicación con duración de 2 días. Nueva provocación a las 6 semanas así mismo, valoración clínica general, incluyendo grado de poliposis nasosinusal; evaluación de la función pulmonar y rinomanométrica y calidad de vida mediante cuestionarios de manera basal, 6 y 12 semanas.

Resultados: Se reclutaron 11 pacientes con diagnóstico de EREA, 6 hombres y 5 mujeres. La edad promedio fue 43.7 años (25-67). Se mostró mejoría significativa en la calidad de vida de rinoconjuntivitis (RQLQ) a las 6 y 12 semanas posterior a la desensibilización ($p= 0.01$ y $p= 0.005$ respectivamente). No hubo modificación en el FNT ni en el VEF_1 durante el seguimiento. Respecto al asma el AQLQ mostró mejoría significativa en el puntaje a las 6 semanas ($p= 0.04$). Con la finalidad de comprobar la efectividad de la desensibilización con respecto a la respuesta a la lisin-aspirina, se realizó un reto nasal a las 6 semanas, se comparó la caída del flujo nasal total entre ambos retos. Durante la provocación basal se presentó una modificación de -33% a -9% a las 6 semanas ($p= 0.049$) La desensibilización disminuye la presencia de síntomas en el 70% de los pacientes que se sometieron a la segunda provocación a las 6 semanas ($p= 0.0016$). No se presentaron efectos adversos durante el procedimiento.

Conclusiones: La desensibilización con lisin-aspirina con dosis de continuación de 400 mg al día demostró ser un procedimiento eficaz, seguro, viable y con presencia de mejoría de la calidad de vida (RQLQ) en los pacientes con el seguimiento por 12 semanas.

ANTECEDENTES

Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina

La aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), comúnmente causan reacciones de hipersensibilidad. La prevalencia de la hipersensibilidad a la aspirina en la población general varía entre 0.6% a 2.5% y en asmáticos 4.3% a 11%.

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) es un síndrome caracterizado por rinosinusitis crónica, poliposis nasosinusal, asma e hipersensibilidad a la aspirina y a otros antiinflamatorios no esteroideos.¹

Inicialmente la enfermedad se manifiesta por congestión nasal seguida de anosmia y afecta principalmente mujeres con edad promedio de 30 años. Posteriormente la rinitis crónica progresa a rinosinusitis hiperplásica eosinofílica con poliposis y aparición de asma.

La intolerancia a aspirina y a otros AINE puede aparecer en cualquier momento del curso de la enfermedad. Las reacciones ocurren usualmente dentro de los 30-60 minutos posteriores a la ingesta de aspirina y otros AINE con reactividad cruzada y la presentación aguda de este síndrome consiste en un espectro de reacciones incluyendo rinorrea, congestión nasal, prurito ocular, lagrimeo, urticaria, angioedema y crisis de asma. Por lo tanto la EREA es causa frecuente de admisiones a urgencias, hospitalizaciones y uso de terapia intensiva por episodios de asma casi fatal.²

La reacción a AINE se debe a una respuesta bioquímica anormal del ácido araquidónico con la inhibición de la COX-1 que conlleva a sobreproducción de leucotrienos y en paralelo una disminución de la prostaglandina E2, la cual en condiciones normales, tiene un efecto broncodilatador. Por lo tanto la hipersensibilidad a aspirina y otros AINE se considera un mecanismo no inmunológico.^{3,4} *Figura 1.*

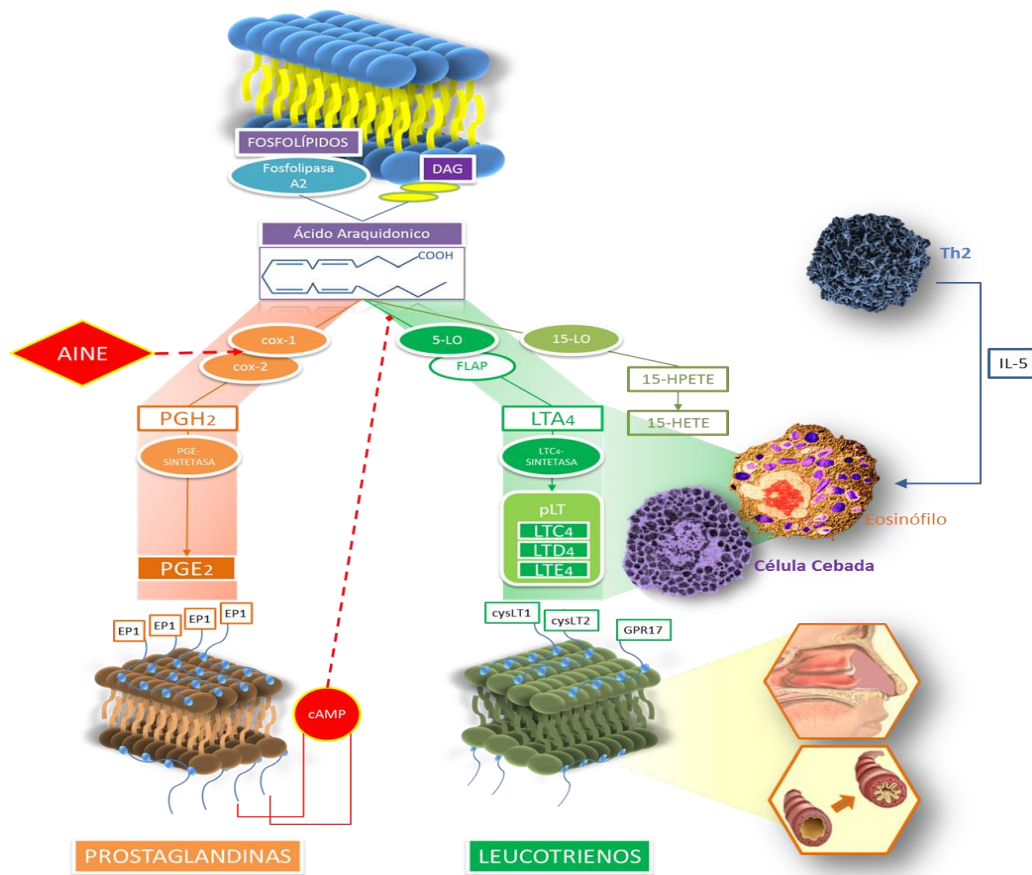


Figura 1. Fisiopatología de la Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina. El mecanismo del EREA es no inmunológico, es debido a la inhibición de la COX1 por la aspirina y los AINE con la consecuente disminución de la PGE2 y desviación hacia la vía de la 5-lipooxigenasa con incremento de cisteinil leucotrienos que conlleva al proceso inflamatorio nasosinusal y bronquial.

Manejo del paciente con EREA

El tratamiento en pacientes con EREA involucra el manejo del asma, la rinosinusitis crónica, el manejo médico y/o quirúrgico de la poliposis nasosinusal, la evitación de fármacos inhibidores de la COX-1 y en ciertos casos la desensibilización con aspirina y su utilización ininterrumpida.^{4,5}

El tratamiento de la rinosinusitis crónica y la poliposis nasosinusal requiere la utilización de esteroides intranasales a dosis máximas, así como tratamiento antibiótico cuando se requiera. Respecto al asma la historia de hipersensibilidad a la aspirina es un

factor de riesgo fuertemente asociado con eventos de asma casi fatal y la presencia de asma grave es más frecuente que en asmáticos sin EREA. El tratamiento se divide en manejo de rescate (beta 2 agonistas de acción corta) y medicamentos controladores, los cuales se utilizan para de mantenimiento. Estos incluyen: esteroides inhalados, los cuales son el pilar del tratamiento del asma; y la combinación con agonistas beta 2 de acción corta y prolongada; antileucotrienos, metilxantinas y esteroides orales. Debido a que existen varias opciones disponibles para el manejo del asma, el tratamiento debe ser individualizado. Cabe destacar que una proporción importante de pacientes con EREA tienen dificultad para el control del asma a pesar del empleo de alta medicación.^{3,4}

Desensibilización con lisin-aspirina

La provocación oral con aspirina sirve para dos motivos: confirmación del diagnóstico de EREA basado en la presencia de síntomas típicos de las vías respiratorias y la desensibilización a la aspirina y todos los AINES inhibidores de la COX-1.¹ En 1922 Widal et al realizó la primera desensibilización en 1 paciente asmático “sensible a aspirina”. Posteriormente en 1976 Zeiss y Lockey desensibilizaron otro paciente con indometacina.⁶

Existen diferentes vías de desensibilización con aspirina: la intravenosa (IV) la cual requiere hospitalización del paciente; la bronquial que ha perdido auge debido a que existen otras vías más seguras; la oral que se introdujo en la práctica clínica en la década de los 70s con una sensibilidad del 80-90%, y también requiere hospitalización del paciente; la nasal que se introdujo en los 80s y se recomienda en pacientes en los cuales la provocación oral, IV o bronquial está contraindicada por la gravedad del asma y la mixta (vía intranasal y oral) que se ha utilizado con mayor frecuencia de manera segura y puede ser realizada en el consultorio médico con equipo de Alergología capacitado.⁴

En E.U.A se realizó un estudio con ketorolaco intranasal seguido de la desensibilización con aspirina oral, la cual acorta el tiempo de diagnóstico (normalmente de 3 a 4 días) a 1.5 días; lo que mostró su seguridad y una alternativa eficaz para el diagnóstico.^{5,7}

A parte de la utilización de aspirina para los protocolos de desensibilización, en Europa la lisin-aspirina se utiliza de manera diagnóstica y terapéutica para desensibilización en pacientes con EREA, con mínimos efectos colaterales ya que es mayormente soluble en agua que la aspirina (40% vs 0.3%), menos irritante y mayormente tolerada cuando se inhala.^{8,9}

Actualmente las indicaciones para desensibilizar son: a) pacientes con EREA que a pesar de un adecuado tratamiento farmacológico persisten con control subóptimo de sus síntomas respiratorios, b) condiciones que requieren terapia con AINE diario, c) pacientes con enfermedades cardiovasculares que requieren tratamiento con aspirina y para el cual no exista sustituto y d) aquellos con indicación de uso intermitente de AINE.

Las condiciones que debe tener un paciente para realizar la prueba de provocación y desensibilización con aspirina es tener una espirometría basal con un VEF₁ >60% del predicho y por lo menos 1.5 litros e iniciar premedicación con antagonistas de leucotrienos de 2-4 semanas antes, si no eran utilizados previamente.^{10,11}

Se puede continuar con el tratamiento a base de esteroides orales o tópicos si son necesarios y broncodilatadores de acción prolongada. Así mismo suspender antihistamínicos y descongestionantes, mínimo 48 horas previas al procedimiento. En el caso de los broncodilatadores de acción corta, se permite su suspensión el mismo día de la prueba. Estas medidas son para evitar enmascarar efectos adversos o el diagnóstico correcto. En pacientes con cirugía de pólipos nasales se recomienda realizar la provocación y desensibilización 4 semanas posteriores a la intervención quirúrgica ya que esta prueba no se puede realizar en pacientes con obstrucción por pólipos nasales debido a la limitación al flujo nasal que existe previo a la provocación.¹

Las contraindicaciones para desensibilización con aspirina no están bien definidas. Entre las recomendadas están: el embarazo, infecciones agudas, asma parcialmente controlada, ingesta de beta bloqueadores y anticoagulantes; enfermedad cardiovascular, hepática o renal severa, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, mastocitosis sistémica, consideraciones del estilo de vida y la falta de consentimiento del

procedimiento por el paciente. Todas estas contraindicaciones se consideran relativas y se deben evaluar e individualizar en cada paciente.

Durante la prueba las reacciones naso-oculares son las más frecuentemente presentadas (90%) seguidas de síntomas bronquiales o laríngeos (43%) y reacciones extrapulmonares (gastrointestinales 23%, cutáneas 10%). Si ocurren reacciones laríngeas o bronquiales, se debe manejar con broncodilatadores de acción corta y suspender el procedimiento. Si la reacción se limita a la mucosa, se utiliza oximetazolina, azelastina o ambas y se continúa con la siguiente dosis de aspirina. Solo se han presentado en estudios previos en un 0.002% síntomas sistémicos que han respondido a adrenalina intramuscular sin requerimiento de hospitalización.^{1,7}

Más de 1,400 pacientes han sido sometidos a protocolos de provocación y desensibilización de manera exitosa en centros de referencia (Scripps Clinic, la Jolla, EUA) sin complicaciones de gravedad.¹² Stevenson y cols. han empleado diversos protocolos de desensibilización con éxito. En la serie de casos más extensa de pacientes desensibilizados de forma exitosa con aspirina y EREA (115), se demostró una reducción significativa de los cuadros de sinusitis infecciosa, escalas de síntomas y del requerimiento de visitas al departamento de urgencias. Así mismo hubo mejoría en las escalas de olfacción y disminución de las dosis de corticoesteroide sistémico e intranasal; la tasa de mejoría a un año de los pacientes con tolerancia a la aspirina fue del 78% y cerca del 90% de éstos, cursaron con una excelente mejoría en su curso clínico. En el 32% de los pacientes con ingesta de prednisona diaria o intermitente, la dosis promedio fue de 10.2 mg al inicio del tratamiento con aspirina y ésta disminuyó a 8.1 mg/día a los 6 meses y a 3.6 mg/día a los 12 meses de ser desensibilizados ($p < 0.0001$). Una mínima proporción de pacientes no toleró la dosis empelada de aspirina por efectos gastrointestinales, ésta fue de 650 mg cada 12 horas.^{13,14}

Frecuentemente se cuestiona sobre la dosis óptima de aspirina oral diaria después de la desensibilización. En términos de eficacia clínica, se ha utilizado como propuso Stevenson et al. desde 1996, una dosis de continuación de 1,300 mg al día (650 mg dos veces al día).¹⁵ Sin embargo, en un estudio realizado en 2003 por Berges-Gimeno et al, después del primer año de tratamiento con aspirina, la mitad de los pacientes disminuyó

su dosis a 325-975 mg/día con mantenimiento de la misma eficacia durante los siguientes 1-4 años adicionales de tratamiento. Así mismo el 14% de los pacientes abandonaron la aspirina, también en el primer año, debido a efectos secundarios como dolor epigástrico. Si la dosis de aspirina se reduce a menor de 650 mg dos veces al día se espera una reducción de los efectos adversos.^{13, 14.}

Recientemente se publicó un estudio en el 2013 donde se utilizó aspirina a dosis de 100 mg de mantenimiento posterior a la desensibilización en 31 pacientes postoperados de poliposis con evaluación a 36 meses, con resultados clínicos favorables.¹⁶ Sin embargo la dosis de mantenimiento óptima de desensibilización para prevenir recurrencia de pólipos y minimizar los efectos adversos secundarios a la ingesta diaria de aspirina sigue siendo aún tema de debate. Por lo tanto no existen recomendaciones internacionales en materia de dosificación en la fase de iniciación o en la dosis diaria de continuación.^{17,18}

La efectividad de la desensibilización en pacientes con EREA ha sido demostrada en otros estudios; encontrando además de la mejoría clínica y de la calidad de vida del paciente, la disminución de la formación de pólipos e infecciones sinusales, con la consecuente disminución del número de cirugías de senos paranasales, así mismo, se han reportado modificaciones en la medición de algunos biomarcadores.^{7,13,19}

En varios estudios se ha realizado la medición de algunos biomarcadores, en el 2006 Michelleto et al. realizó medición de LCE4 en orina en pacientes con EREA posterior a la instilación de lisin-aspirina nasal concluyendo que existe mayor excreción urinaria de LCE4 a las 2 horas del procedimiento en pacientes con intolerancia a la aspirina comparado con pacientes tolerantes.^{20,21}

En el 2010 Katial et al. en 21 pacientes tras la desensibilización oral durante 2 días y con dosis de continuación de 650 mg de aspirina dos veces al día; evaluó concentraciones de algunos biomarcadores resultando en disminución de IL-4, metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9) a los 6 meses de la desensibilización comparado con mediciones basales de los pacientes. Así mismo encontró incremento de un ligando de tirosina cinasa (FLT3-L) que es un marcador de patrón Th1. Concluyendo que la

desensibilización a largo plazo disminuye marcadores proinflamatorios con una desviación hacia patrón Th1.¹⁹

En México no existen reportes de los pacientes desensibilizados con EREA, proponemos un esquema de desensibilización mixto con la aplicación intranasal de lisin- aspirina y continuar con la administración vía oral de la misma de forma continua, debido a sus menores efectos gastrointestinales y su buena tolerancia.

JUSTIFICACIÓN

La EREA es una enfermedad con una amplia repercusión en la calidad de vida de quienes la padecen, la cual se asocia de manera frecuente a asma grave, poliposis recurrente y limitación farmacológica en las opciones terapéuticas para el manejo del dolor y en la profilaxis cardiovascular. La desensibilización con aspirina o análogos es el único tratamiento modificador de la historia natural de la enfermedad, sin embargo su empleo se limita por los efectos secundarios al uso crónico de AINE.

Hasta el momento existen protocolos de desensibilización vía oral con aspirina y otros AINE por vía nasal, sin embargo no se cuenta con recomendaciones globales para las dosis de mantenimiento que corroboren la efectividad de la desensibilización.

HIPÓTESIS

La desensibilización con lisin-aspirina tiene efecto benéfico en el control del EREA, corroborado mediante:

- Parámetros clínicos.
- Pruebas de funcionamiento pulmonar y rinomanométricos.
- Mejoría en la calidad de vida.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es la desensibilización nasal y oral con lisin-aspirina un método eficaz y seguro para la modificación de la historia natural de la EREA?

OBJETIVOS

Objetivo General

1. Evaluar la eficacia clínica de la desensibilización con lisin-aspirina en pacientes con EREA, mediante un nuevo esquema de administración intranasal y oral con seguimiento a las 6 y 12 semanas.

Objetivos Específicos

1. Comparar los valores espirométricos (VEF_1 y FVC) y rinomanométricos (flujo nasal total: FNT) previo a la desensibilización, con los valores presentados a las 6 y 12 semanas post-desensibilización.
2. Demostrar que la dosis diaria de continuación de lisin-aspirina empleada en este protocolo es efectiva, mediante la evaluación del control del asma, síntomas nasales, número y dosis de fármacos para el control de la enfermedad y mejoría de la calidad de vida mediante cuestionarios ya estandarizados.
3. Evaluar la reactividad nasal de la lisin-aspirina con una nueva provocación a las 6 semanas posterior a la desensibilización.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño experimental

Investigación clínica, experimental, longitudinal, prospectiva que se realizó en pacientes con EREA e hipersensibilidad a AINE comprobada con reto nasal. Se realizó desensibilización con lisin-aspirina previa premedicación con duración de 2 días. Nueva provocación a las 6 semanas así mismo, valoración clínica general, incluyendo grado de poliposis nasosinusal; evaluación de la función pulmonar y rinomanométrica y calidad de vida mediante cuestionarios de manera basal, 6 y 12 semanas. *Figura 2.*



Figura 2. Diseño del estudio.

Universo del estudio

Pacientes con Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) con hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos previamente comprobada.

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de EREA, corroborado por la presencia de asma, poliposis nasosinusal e historia de hipersensibilidad a aspirina u otro AINE corroborada por prueba de provocación de forma previa.
- Cualquiera de las indicaciones para desensibilización: Control subóptimo a pesar de tratamiento farmacológico adecuado en dosis máximas del asma y rinosinusitis crónica. Poliposis recurrente (2 o más cirugías de polipectomía o nasalización), condiciones que requieren terapia con AINE de manera diaria. Enfermedades

cardiovasculares o presencia de factores de riesgo cardiovascular que requieren tratamiento antiplaquetario con ácido acetil salicílico.

Criterios de exclusión

- VEF₁ basal menor al 60% del predicho.
- Flujo nasal total menor a 250 ml.
- Poliposis nasosinusal grado IV (debido a que dará flujos nasales subóptimos).
- Pacientes sin consentimiento informado.
- Pacientes sin premedicación a la desensibilización de antileucotrienos.
- Pacientes con dosis mayores a 10 mg de prednisona vía oral o su equivalente.

Criterios de eliminación

- Infección reciente de vía respiratoria tanto superior como inferior, 15 días previos a la realización de la desensibilización.
- Inasistencia a cualquiera de las visitas de seguimiento.
- Falta de apego al tratamiento controlador del asma y rinosinusitis crónica (además de la lisin-aspirina vía oral una vez instaurada).

Proceso de desensibilización

Se proporcionó cita al paciente con diagnóstico de EREA y que cumplió criterios de inclusión para desensibilización con aspirina con duración de dos días. Se indicó la no suspensión de su tratamiento de base así como la premedicación adecuada con Montelukast 2 semanas previas con la finalidad de disminuir los efectos adversos durante la prueba. La elaboración de la desensibilización estuvo a cargo de uno de los investigadores principales, quienes realizaron la evaluación y captura de los datos en un formato específico (*Anexo 1*), ésta incluía los datos generales del paciente, medicación y dosis de los mismos, grado de poliposis nasosinusal, medición de la función respiratoria y flujos nasales obtenidos por espirometría y rinomanometría respectivamente.

Se empleó un espirómetro-rinomanómetro Jaeger modelo Flowscreen calibrado diariamente y programado con los valores predichos para espirometría referidos por Pérez-Padilla. Una vez que se evaluó la condición clínica del paciente, a través de

interrogatorio dirigido; se procedió a efectuar la desensibilización con lisin-aspirina previa firma de consentimiento informado (*Anexo 2*). Se realizó espirometría basal hasta obtener criterios de repetibilidad y aceptabilidad que justificaran un grado de calidad A. En caso de presentar Capacidad Vital Forzada (FVC) o VEF₁ (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo) menores al 60% del predicho, la desensibilización no sería realizada.^{10,11} Así mismo se efectuó medición de flujos nasales, considerándolos aceptables cuando éstos fueran mayores de 250 ml.

Antes del inicio de la desensibilización se solicitó al paciente contestar cuestionarios de la calidad de asma (AQLQ) y Rinitis (RQLQ) con el fin de evaluar la sintomatología presente antes del procedimiento.

Para poder instilar lisin-aspirina a nivel nasal se elaboró una concentración en estado líquido mediante la dilución de un sobre de Coraspir^{MR} (Acetil Salicilato de Lisina) 100 mg (equivalentes a 50 mg de ácido acetilsalicílico) en 3 ml de solución salina al 0.9%. Se instiló con una pipeta Eppendorf en cada cornete inferior 375 microlitros de la solución previamente descrita, que equivalen a 12.5 mg de lisin-aspirina dando una dosis total de 25 mg, posterior a 20-30 minutos se realizó rinomanometría y espirometría respectivamente, si existía un descenso del VEF₁ mayor al 20% o síntomas de broncoespasmo se instauraría tratamiento y la desensibilización se interrumpe. Rinomanométricamente la provocación se considera positiva cuando el flujo nasal disminuye >40% del FNT basal aunado a la presencia de sintomatología clínica, en tal caso se trataba médicamente y 20-30 minutos posteriores se continuaba con la administración de la siguiente dosis ascendente. La secuencia consistía en aplicación de lisin-aspirina con dosis acumulada de 25 mg, 50 mg, 75 mg y 100 mg de manera intranasal. Con realización de rinomanometría y espirometría 20-30 minutos después de la administración de cada dosis ascendente.

El procedimiento es seguro, sólo se han presentado en estudios previos en un 0.002% síntomas sistémicos que han respondido a adrenalina intramuscular sin requerimiento de hospitalización.

Durante la prueba, las reacciones naso-oculares son las más frecuentes, éstas se presentan en un 90% de los pacientes; mucho menos frecuentes son los síntomas bronquiales o laríngeos y las reacciones extrapulmonares (gastrointestinales y cutáneas). Si la reacción se limita a la mucosa, es decir naso-ocular se utiliza oximetazolina, azelastina o ambas y se continúa con la siguiente dosis de aspirina, es decir, la desensibilización no es interrumpida. En caso de presentar otro tipo de síntomas además de los naso-oculares (urticaria, vómito, broncoespasmo) con la administración de lisin-aspirina, se administrarían corticoesteroides sistémicos de manera inmediata, prednisona a razón de 1 mg/kg por vía oral y la desensibilización se interrumpe. Si la reacción presentada es broncoespasmo se inician micronebulizaciones con beta-agonista de corta acción, salbutamol 0.5 mg en tres ocasiones con espacio de 20 minutos entre cada una y se egresa al paciente hasta que hayan cesado sus síntomas.⁴ En esta condición, no se continuaría la desensibilización. El paciente se cita al a las 24 horas siguientes y a los días 7 y 14 para revisión realizando espirometría y evaluación clínica.

Una vez que se llegaba a la dosis intranasal acumulada de 100 mg de lisin-aspirina, se procedía a la administración de la primera dosis vía oral de 50 mg de lisin-aspirina con valoración 90 minutos posteriores a la toma de la misma, realizando rinomanometría y espirometría. Posteriormente se administró dosis de 100 mg de lisin-aspirina llevando a cabo el mismo procedimiento. El día 1 se completó con una dosis acumulada de 150 mg vía oral de lisin-aspirina.

El día 2 consistía en realizar de nuevo rinomanometría y espirometría basal del paciente y administrar inicialmente 100 mg de lisin-aspirina vía oral y posteriormente 200 mg de lisin-aspirina vía oral llevando a cabo el mismo procedimiento descrito. Con una dosis acumulada de 300 mg en el segundo día.

Si la secuencia se llevaba a cabo sin complicaciones, se indicaba al paciente la administración oral de 200 mg de lisin-aspirina cada 12 horas de manera continua, con vigilancia estrecha de efectos adversos.

Las medidas de seguridad que se realizaron durante la desensibilización con lisin-aspirina son: monitorización de tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia

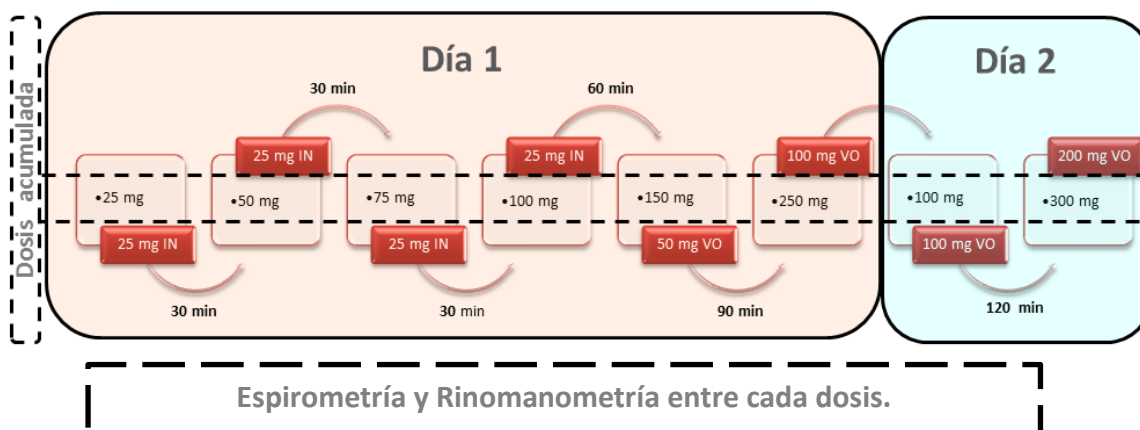
respiratoria, así como saturación de oxígeno durante la prueba. Se contraindica el procedimiento en pacientes con Infarto de miocardio, dolor isquémico reciente, arritmia severa y/o insuficiencia cardiaca. Así mismo se contraindicaba la prueba con VEF₁ basal <60% con respecto al teórico o VEF₁ <1.5 litros.

Seguimiento 6 semanas

Una vez que el paciente se encontraba con la administración continua de lisin-aspirina oral, se evaluó la reactividad nasal a ésta con una nueva provocación a las 6 semanas posteriores a la desensibilización llevando a cabo el mismo procedimiento antes descrito con instilación intranasal de 100 mg de lisin-aspirina como dosis máxima acumulada. También se realizó evaluación clínica general, valoración de grado de poliposis nasosinusal, ajuste de medicamentos para llevar el control de la enfermedad y se aplicaron cuestionarios de calidad de vida de rinitis (RQLQ) y asma (AQLQ).

Seguimiento 12 semanas

Se realizó valoración clínica general, grado de poliposis nasosinusal, ajuste de medicamentos para llevar el control de la enfermedad y se aplicaron cuestionarios de calidad de vida a las 12 semanas de administración continua de lisin-aspirina, tanto de asma (AQLQ) y de rinitis (RQLQ), así mismo se realizaron espirometría y rinomanometría. A continuación en la *Figura 3* se describe el proceso de desensibilización y el seguimiento.



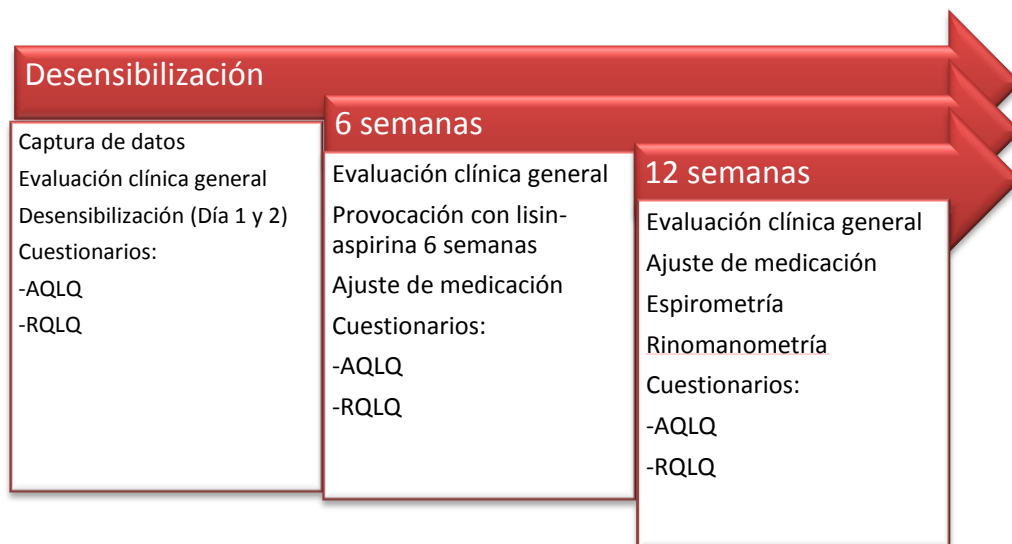


Figura 3. Procedimiento de desensibilización y seguimiento a 6 y 12 semanas.

Cuestionarios de calidad de vida

El Cuestionario de Calidad de Vida en Rinoconjuntivitis y Rinitis Alérgica (RQLQ) contiene 28 reactivos divididos en siete áreas: actividades (tres), sueño (tres), síntomas generales (siete), problemas prácticos (tres), síntomas nasales (cuatro), síntomas oculares (cuatro) y estado emocional (cuatro). *Anexo 3.*

El Cuestionario de la Calidad de Vida del Asma (AQLQ) contiene 32 reactivos divididos en cuatro áreas: síntomas (doce), limitación de actividades (once), función emocional (cinco) y estímulo ambiental (cuatro). *Anexo 4.*

Tamaño de la muestra

Se estableció un tamaño de muestra a conveniencia de 10 pacientes al tratarse de un estudio piloto con un nuevo esquema de desensibilización con administración nasal y oral de lisin-aspirina.

Análisis estadístico

Debido al tamaño de la muestra se empleó estadística no paramétrica, se realizó diferencia de dos medidas independientes (comparación de medianas) por medio de la prueba U de Mann Whitney 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 χ^2 . Se empleó el programa STATA versión 11.1.

RESULTADOS

Características demográficas

Se reclutaron 11 pacientes con diagnóstico de EREA que cumplieron los criterios de inclusión, 6 hombres y 5 mujeres; un paciente abandonó el protocolo posterior a infección de vía respiratoria que condicionó crisis asmática. Los 10 pacientes restantes concluyeron el tiempo establecido con ingesta de lisin-aspirina (400 mg al día dividido en 2 tomas) con seguimiento a las 6 y 12 semanas, permaneciendo con la ingesta continúa de 400 mg/día de lisin-aspirina. La *Figura 4* muestra el diagrama del estudio.

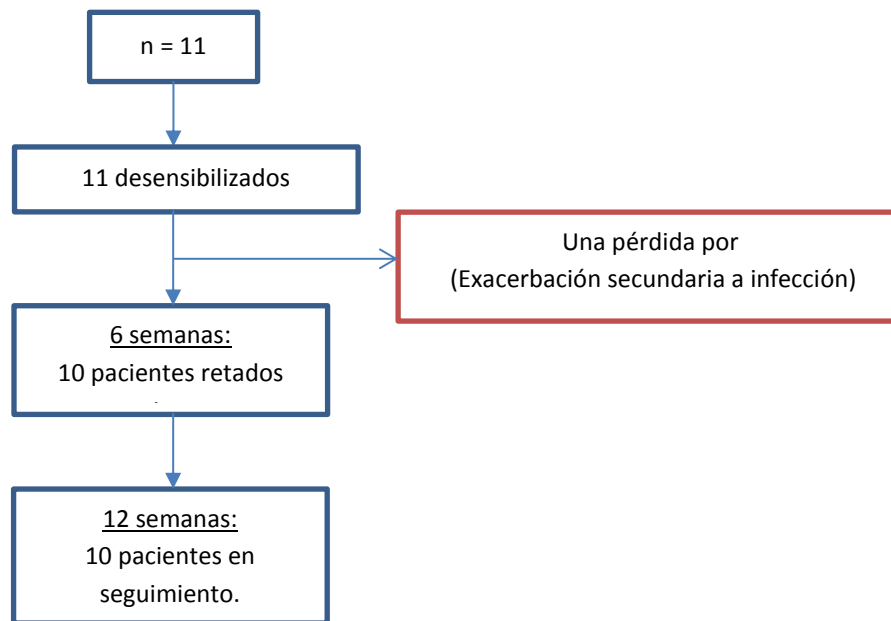


Figura 4. Diagrama del estudio

La edad promedio fue 43.7 años (25-67). El diagnóstico de EREA se realizó a los 40 años en promedio y el 80% de los pacientes tienen diagnóstico de asma grave (definida como asma que requiere alta medicación para su control); de éstos, el 37% se encontraba en paso 5 del GINA (alta medicación inhalada y requerimiento de corticoesteroide vía oral de manera continua para su control). La indicación más frecuente para desensibilización fue poliposis recurrente (80%). Las características basales de los participantes se muestran a continuación en la *Figura 5*.

Características demográficas n = 10	
Edad promedio (min – máx)	43.7 (25 – 67)
Genero masculino n (%)	5 (50%)
Eosinófilos promedio (células/mm ³)	596
IgE total promedio (UI/ml)	154.57
Mestizo mexicano (%)	100%
Edad de inicio de asma (promedio)	28
Edad de inicio de poliposis (promedio)	36
Edad de inicio de intolerancia (promedio)	34
Diagnóstico de EREA (promedio)	40
Asma grave	8 (80%)
- Paso 5 de tratamiento de asma (GINA)	3 (30%)
Indicación para desensibilización n (%):	
- Poliposis recurrente	8 (80%)
- Factores de riesgo cardiovascular	5 (50%)
- Tratamiento máximo sin respuesta	3 (30%)

Figura 5. Características demográficas de la población.

Resultados clínicos y calidad de vida

La evaluación clínica se llevó a cabo mediante la elaboración de cuestionarios de calidad de vida para Asma (AQLQ) y Rinitis (RQLQ) de manera basal y con seguimiento a las 6 y 12 semanas; y mediante la realización de espirometría y rinomanometría en las visitas del paciente.

Se mostró mejoría significativa en la calidad de vida de rinoconjuntivitis (RQLQ) a las 6 y 12 semanas posterior a la desensibilización ($p= 0.01$ y $p= 0.005$ respectivamente). *Figura 6.* Las áreas en las que se encontró significancia estadística a las 12 semanas fueron: a) Los problemas prácticos ($p= 0.005$), b) Síntomas oculares ($p= 0.007$), c) Actividades ($p= 0.01$) d) Síntomas generales ($p= 0.03$). No se encontró diferencia significativa en el área de sueño ni emocional.

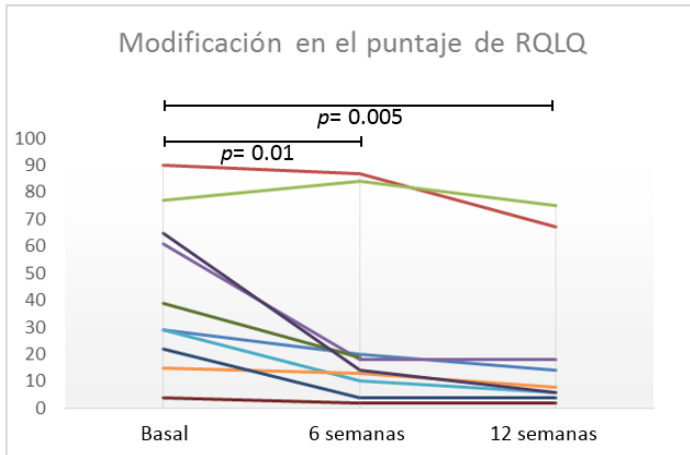


Figura 6. Modificación en el puntaje RQLQ total a las 6 y 12 semanas posterior a desensibilización. Se encontró en ambas mediciones descenso significativo en el puntaje RQLQ, lo que traduce mejoría clínica (Prueba de Wilcoxon)

En relación a la modificación de los valores en el flujo nasal total (FNT) no existió diferencia significativa, la mediana basal fue de 1466 mL/s (344.88-5922) a las 6 semanas 1696 mL/s (1270-6400, $p= 0.16$) y a las 12 semanas 1430 mL/s (630-9279, $p= 0.44$). Con respecto al asma, no se encontró modificación significativa en el VEF₁ a las 6 y 12 semanas en comparación al basal. La medición basal del VEF₁ tuvo una mediana de 87.65% (61-111%), mientras que a las 6 y 12 semanas se encontró una mediana de 89.35% (63.4-11.4%, $p= 0.93$) y 86 % (67.3-112%, $p= 0.54$), respectivamente (Figura 7). Por su parte, el AQLQ mostró mejoría significativa en el puntaje a las 6 semanas ($p= 0.04$), no siendo así a las 12 semanas ($p= 0.1$) Figura 8.

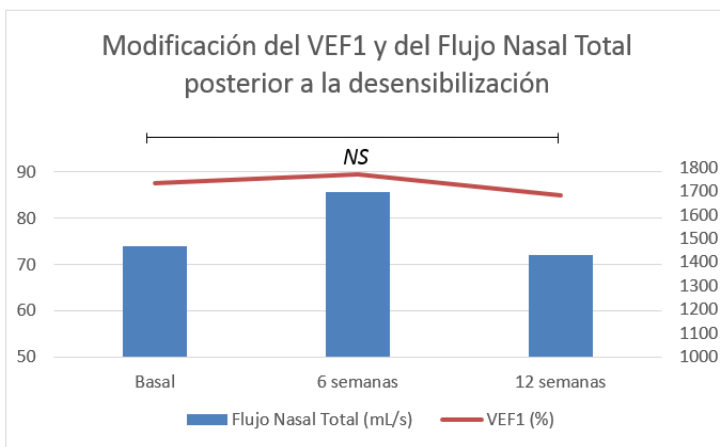


Figura 7. Modificación del VEF₁ y del Flujo Nasal Total a las 6 y 12 semanas posterior a desensibilización. No se encontró diferencia significativa durante el seguimiento en los parámetros rinomanométricos y espirométricos. (Prueba de U de Mann Whitney)

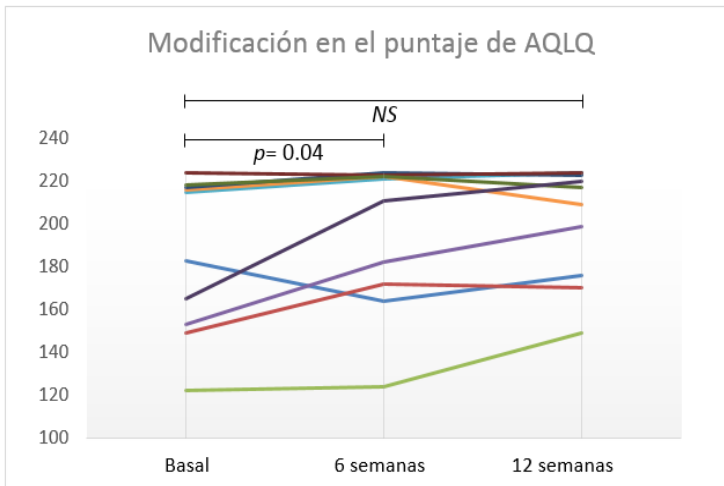


Figura 8. Modificación del puntaje AQLQ a las 6 y 12 semanas posterior a desensibilización. Se encontró incremento en el puntaje (lo que traduce mejoría) con diferencia significativa a la semana 6, no siendo así a las 12 semanas. (Prueba de Wilcoxon)

Con la finalidad de comprobar la efectividad de la desensibilización con respecto a la respuesta a la lisin-aspirina, se realizó un reto nasal a las 6 semanas, se comparó la caída del flujo nasal total entre ambos retos. Durante la provocación basal se presentó una modificación de -33% (-9.5 – -87) vs -9% (-18.8 – 18.5) a las 6 semanas. La desensibilización disminuye la presencia de síntomas en el 70 % de los pacientes que se sometieron a la segunda provocación a las 6 semanas ($p= 0.0016$). *Figura 9.*

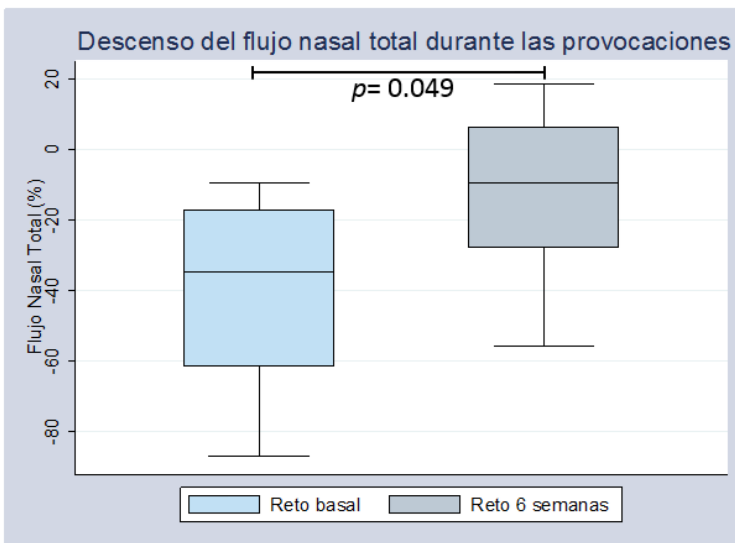


Figura 9. Comparación del descenso del flujo nasal total en el reto basal y a las 6 semanas. La reactividad nasal se encontró disminuida en el reto a las 6 semanas post-desensibilización, se comparó el porcentaje de descenso del flujo nasal total en ambos retos, encontrando significancia estadística. (Prueba U de Mann Whitney)

Grado de Poliposis

No hubo modificación en la poliposis nasosinusal a las 6 y 12 semanas, sin embargo todos los pacientes se mantuvieron en poliposis con grado menor a 3.

Reducción en la medicación

No se encontró disminución de la medicación tanto para la rinosinusitis como para el asma de acuerdo al paso de GINA. El 100 % de los pacientes con requerimiento de esteroide sistémico, disminuyó la dosis inicial de prednisona de 9.1 mg a 4.1 mg en promedio sin presentar descontrol del asma, no obstante la diferencia no fue significativa con respecto a la dosis, pero mostró tendencia ($p= 0.07$).

Efectos adversos

No se presentaron eventos de broncoespasmo ni anafilaxia en ninguno de los pacientes durante el procedimiento y los síntomas se limitaron a la mucosa nasal. Por otro lado el consumo crónico de lisin-aspirina ameritó el uso concomitante de un inhibidor de bomba de protones en todos los pacientes por síntomas intermitentes como pirosis y dolor epigástrico. Ninguno presentó datos de hemorragia gastrointestinal.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio desensibilizamos a 10 pacientes con lisin-aspirina iniciando vía intranasal y posteriormente oral. Demostramos su seguridad ya que no existió modificación del VEF₁ ($p= 0.93$ y 0.54) durante el procedimiento, no tuvimos eventos de anafilaxia y las reacciones fueron limitadas a la mucosa nasal.

Stevenson y cols. han utilizado previamente dosis de continuación tras la desensibilización de 650 mg dos veces al día y 325 mg dos veces al día, modificando su dosis de acuerdo a el control de los síntomas y efectos adversos gastrointestinales.¹¹ Posteriormente en el 2013 Fruth et al. administró dosis de aspirina de 100 mg al día vía oral (la más baja utilizada hasta el momento) obteniendo mejoría en los scores de calidad de vida.¹⁶

Nosotros utilizamos dosis de 400 mg al día de lisin-aspirina de manera empírica (una dosis intermedia a lo publicado) la cual equivale a 200 mg de aspirina diarios, con el fin de obtener tolerancia gastrointestinal a largo plazo, que es el principal motivo de suspensión pero al mismo tiempo eficaz como tratamiento aunque existe todavía controversia al respecto. En este estudio no se encontró motivo de suspensión con la dosis establecida en el curso de 12 semanas. Sin embargo debemos continuar seguimiento para conocer si existen efectos adversos a largo plazo con esta dosis.

El número de estudios aleatorizados doble ciego placebo controlados es limitado, Stevenson et al. fue el primero que realizó uno en 25 pacientes con EREA donde evaluaron la mejoría de los síntomas y de pruebas de funcionamiento pulmonar con una dosis de mantenimiento de 1300 mg al día.²² Al igual que nosotros no encontraron mejoría en los síntomas de asma (AQLQ) ni modificación en el VEF₁ durante el seguimiento. Es importante comentar que en nuestro estudio, los pacientes se encontraban controlados del asma para ser candidatos a desensibilización, lo cual indica que durante el procedimiento y comparando a 12 semanas de seguimiento permanecieron estables.

Recientemente Esmailzadeh et al. publicó un estudio doble ciego placebo controlado donde evaluaron el efecto de la desensibilización en 34 pacientes con EREA

con dosis de mantenimiento de 625 mg dos veces al día. Los scores de síntomas y el requerimiento de medicación fueron significativamente menores comparado con el grupo placebo después de 6 meses.²³

Para poder evaluar la disminución en la medicación de control, tanto del asma como de la rinosinusitis; se requiere mayor tiempo de seguimiento que solo 12 semanas, en el caso del asma, la reducción de los medicamentos se recomienda sea cada 3 meses de acuerdo a las guías internacionales.²⁴ Por otra parte, todos nuestros pacientes con requerimiento de prednisona vía oral, tuvieron reducción en la dosis, sin embargo por el tamaño de muestra los datos no presentaron significancia estadística.

Respecto a los síntomas de rinitis, utilizamos un cuestionario validado para rinoconjuntivitis (RQLQ) en cada visita, ya que no existen cuestionarios para evaluar la sintomatología en pacientes con EREA publicados. La desensibilización con lisin-aspirina demostró mejoría significativa en la calidad de vida y mejoría de los síntomas.

Otro hallazgo importante es la efectividad de la desensibilización con respecto a la reactividad nasal a la lisin-aspirina. Durante el primer reto los pacientes disminuyeron su flujo nasal total en un 33%. Posteriormente a las 6 semanas se realizó una segunda provocación donde el FNT tuvo caída de solo el 9%. Se demostró significativamente que los pacientes desensibilizados tienen menor reactividad nasal a lisin-aspirina a corto plazo. Sería interesante conocer la reactividad nasal a largo plazo con provocaciones subsecuentes.

Además, la reducción de la poliposis y la disminución del requerimiento quirúrgico es uno de los beneficios que se han observado con la desensibilización. En nuestro estudio en cada visita se realizó endoscopía nasal a cada paciente para determinar el grado de poliposis. De manera basal, 2 pacientes se encontraban con poliposis grado 3. A las 12 semanas de seguimiento, hubo reducción del grado de poliposis en ambos a grado 2 y 1 respectivamente. El resto de los pacientes (8) permanecieron sin cambios a la exploración endoscópica. Se requiere incremento del número de muestra y seguimiento a largo plazo para evaluar si este hallazgo es consistente.

Los pacientes desensibilizados permanecieron con su tratamiento inhalado, e intranasal sin cambios, sin embargo, de los pacientes que se encontraban en paso 5 de GINA (3/10, 30%) con ingesta de prednisona oral para su control, 2 lograron disminuir la dosis durante el seguimiento y un en un paciente fue posible la suspensión permaneciendo en control de síntomas. Se requiere incremento en el número de muestra de los pacientes con requerimiento de esteroide sistémico para poder evaluar si la tendencia encontrada en este estudio se torna estadísticamente significativa. Berges-Gimeno ya había documentado descenso significativo de la dosis de prednisona vía oral a corto plazo (4 semanas) tras la desensibilización, pero con dosis alta de aspirina.²⁵

Confirmamos que la desensibilización con lisin-aspirina es un procedimiento seguro y que la dosis de continuación de 400 mg/día obtuvo eficacia clínica y mejoría de la calidad de vida en los pacientes tras seguimiento a 12 semanas. La lisin-aspirina tiene mayor solubilidad en agua (40% vs 0.3%), confiere menor efecto irritativo gastrointestinal que la aspirina y en estudios previos nunca había sido utilizada como mantenimiento.^{26, 27} Nuestra principal limitante es el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento, se deberá incrementar el número de participantes y evaluar los pacientes a largo plazo para determinar si los hallazgos encontrados son consistentes.

CONCLUSIONES

- El esquema de desensibilización propuesto en este trabajo resultó ser eficaz con relación a la mejoría de la calidad de vida por los síntomas nasoculares a corto plazo y a la menor reactividad nasal a la lisin-aspirina demostrada significativamente con la segunda provocación a las 6 semanas.
- Este esquema de desensibilización es seguro debido a que no se presentaron efectos adversos durante su realización, salvo los síntomas nasales esperados por la exposición local a la lisin-aspirina. Además, no se reportó modificación significativa del VEF₁ durante la fase nasal, oral y de mantenimiento.
- Entre las principales ventajas de este protocolo es su viabilidad ya que no requiere hospitalización y el monitoreo de los pacientes puede ser llevado a cabo de manera ambulatoria.
- Las principales limitantes de nuestro estudio fueron el tamaño de muestra y el tiempo de seguimiento. Es probable que incrementando el número de participantes se alcance mejoría significativa sostenida de la calidad de vida con respecto al asma.
- Es indispensable mantener un seguimiento mayor a un año para conocer los beneficios y efectos secundarios a largo plazo. Entre los beneficios a largo plazo se espera disminuir el grado de poliposis nasosinusal, el paso de tratamiento para el control del asma y mantener la mejoría de la calidad de vida tanto en el asma como en la rinosinusitis.
- Este estudio piloto puede servir para encaminar nuevas líneas de investigación, en las que se incluyan medición de biomarcadores para evaluar la modificación de receptores, citocinas y/o quimiocinas.
- La evidencia científica del beneficio y seguridad de nuestro esquema puede verse incrementada con la realización de ensayos clínicos controlados.

REFERENCIAS

1. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, Kowalski ML, Setkowicz M, Ring J, Brockow K, Bachert C, Wöhrl S, Dahlén B, Szczeklik A. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2007 Oct;62(10):1111-8.
2. Stevenson DD. Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009 Mar;9(2):155-63.
3. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, Brockow K, Campo P, Celik G, Cernadas J, Cortellini G, Gomes E, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Szczeklik A, Testi S, Torres MJ, Wöhrl S, Makowska J. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013 Oct;68(10):1219-32.
4. Woessner KM, White AA. Evidence-based approach to aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jan;133(1):286-7.
5. White AA, Bigby T, Stevenson DD. Intranasal ketorolac challenge for the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Aug;97(2):190-5.
6. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jan;111(1):180-6.
7. Lee RU, White AA, Ding D, Dursun AB, Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. Use of intranasal ketorolac and modified oral aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Aug;105(2):130-5.
8. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 May;101(5):581-6.

9. Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013 May;33(2):163-76.
10. Klimek L, Dollner R, Pfaar O, Mullol J. Aspirin desensitization: useful treatment for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014 Jun;14(6):441.
11. Stevenson DD, Simon RA. Selection of patients for aspirin desensitization treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Oct;118(4):801-4.
12. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011 Jan;3(1):3-10.
13. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Oct;98(4):751-8.
14. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jan;111(1):180-6.
15. Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb;123(2):406-10.
16. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtman I, Springer J, Fennan N, Fraessdorf N, Boessert A, Schaefer D, Gosepath J, Mann WJ. Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy*. 2013;68(5):659-65.
17. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011 Jan;3(1):3-10.
18. Lee JY, Simon RA, Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jan;119(1):157-64.
19. Katial RK, Strand M, Prasertsuntarasai T, Leung R, Zheng W, Alam R. The effect of aspirin desensitization on novel biomarkers in aspirin-exacerbated respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;126(4):738-44.

20. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The effect of leukotriene-modifier drugs on aspirin-induced asthma and rhinitis reactions. *Clin Exp Allergy*. 2002 Oct;32(10):1491-6.
21. Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Trevisan F, Dal Negro RW. Changes in urinary LTE4 and nasal functions following nasal provocation test with ASA in ASA-tolerant and -intolerant asthmatics. *Respir Med*. 2006 Dec;100(12):2144-50.
22. Stevenson DD, Pleskow WW, Simon RA, Mathison DA, Lumry WR, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin. *J Allergy Clin Immunol*. 1984 Apr;73(4):500-7.
23. Esmaeilzadeh H, Nabavi M, Aryan Z, Arshi S, Bemanian MH, Fallahpour M, Mortazavi N. Aspirin desensitization for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin Immunol*. 2015 Jun 14.
24. Global Strategy for asthma management and prevention. Update 2015.
25. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Mar;90(3):338-41.
26. Miller B, Mirakian R, Gane S, Larco J, Sannah AA, Darby Y, Scadding G. Nasal lysine aspirin challenge in the diagnosis of aspirin - exacerbated respiratory disease: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013.
27. Barranco P, Bobolea I, Larco JI, Prior N, López-Serrano MC, Quirce S. Diagnosis of aspirin-induced asthma combining the bronchial and the oral challenge tests: a pilot study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(6):446-52.

ANEXO 1. HOJA DE CAPTURA DE DATOS DESENSIBILIZACIÓN

Fecha: _____
Nombre: _____ Edad: _____ Género: _____
Dirección: _____ Teléfono: _____
Lugar de nacimiento: _____ Ocupación: _____
Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

Comorbilidades: _____
Tabaquismo: _____ IT: _____

Edad de inicio de síntomas sugerentes de:

Asma: _____
Rinosinusitis crónica: _____
Tratamiento Rinosinusitis crónica: _____
Poliposis nasosinusal: _____
Número de cirugías de pólipos: _____
Hipersensibilidad a Aspirina/AINE: _____
Síntomas referidos con Aspirina/AINE: _____

Edad de diagnóstico de EREA: _____

No. de medicamentos para el control del asma: _____

Esteroides inhalados/dosis: _____

Otros tratamientos para el control del asma (medicamento/dosis/frecuencia): _____

Necesidad de Beta-agonista de rescate/semana: _____

No. Exacerbaciones/último año _____ Total de exacerbaciones en los últimos 10 años: _____

Uso de esteroide oral: Continua _____ Ciclos _____ No. de ciclos/año: _____

Continuo: dosis, presentación, tiempo de utilización: _____

Peor FEV1 desde su diagnóstico (Fecha y tratamiento): _____

Mejor FEV1 desde su diagnóstico (Fecha y tratamiento): _____

Antecedente de intubación o admisión a UTI: _____

Alergia a medicamentos: _____ ¿Cuál? _____

Desensibilización:

Espirometría: FVC/FEV1: _____ FEV1: _____ Grado de obstrucción: _____

Respuesta al broncodilatador: _____ Porcentaje: _____

Niveles séricos de IgE total basal: _____

Número absoluto de eosinófilos en sangre: _____

Grado de pólipos basal: _____

FNT basal: _____

6 semanas post-desensibilización:

Espirometría: FVC/FEV1: _____ FEV1: _____ Grado de obstrucción: _____

Respuesta al broncodilatador: _____ Porcentaje: _____

Grado de pólipos: _____

FNT basal: _____

12 semanas post-desensibilización:

Espirometría: FVC/FEV1: _____ FEV1: _____ Grado de obstrucción: _____

Respuesta al broncodilatador: _____ Porcentaje: _____

Grado de pólipos: _____

FNT basal: _____

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

EFFECTO TERAPÉUTICO DE LA DESENSIBILIZACIÓN CON LISIN-ASPIRINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA

México D. F. a ____ de _____ del 201__

Señor (a): _____

Le invitamos a participar en este proyecto concerniente al EFECTO DE LA DESENSIBILIZACIÓN CON LISIN-ASPIRINA A DOSIS BAJAS DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RESPIRATORIA EXACERBADA POR ASPIRINA. Esta enfermedad se caracteriza por asma bronquial, pólipos nasales e hipersensibilidad a la aspirina. La meta principal del proyecto es evaluar la eficacia de un nuevo protocolo de desensibilización con lisin-aspirina en dos fases, la primera incluye la administración inicial por vía intranasal y posteriormente la administración por vía oral y continuar con dosis bajas diariamente por vía oral.

Este estudio se realizará según las reglas de la Declaración de Helsinki. Su participación es **VOLUNTARIA y CONFIDENCIAL**, no alterará los cuidados médicos que podría necesitar. *El resultado del estudio solo será entregado a usted como paciente. NO PODRÁ PARTICIPAR EN EL PROYECTO SI USTED SE ENCUENTRA EMBARAZADA, SI EMPLEA BETABLOQUEADORES (UN GRUPO DE MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS PARA LA HIPERTENSIÓN) Y/O PRESENTA SÍNTOMAS GRAVES DE ALERGIA, ASMA DESCONTROLADA O ANGINA INESTABLE*

¿Qué pasa si tomo la decisión de participar?

La EREA o enfermedad de Samter es una enfermedad con una amplia repercusión en la calidad de vida de quienes la padecen, la cual se asocia de manera frecuente a asma grave, poliposis recurrente y la limitación farmacológica en las opciones terapéuticas para el manejo del dolor y en la profilaxis cardiovascular. La desensibilización con Aspirina es el único tratamiento modificador de la historia natural de la enfermedad comprobado y contribuye al control de asma, los síntomas nasales y a la reducción de medicamentos. Si esta es exitosa puede encontrar dichos beneficios en su enfermedad. El principal problema con la desensibilización y por lo que no se realiza con todos los pacientes con la misma enfermedad, es que por los efectos gastrointestinales de la Aspirina no todos la toleran. Por lo que evaluaremos si dosis más bajas son suficientes para lograr los efectos benéficos, sin presentar los síntomas adversos.

INDICACIONES PREVIAS AL ESTUDIO.

- No debe suspender su tratamiento de base (incluye medicamento intranasal, inhalado y vía oral) con el que se encuentra en control.
- Todos los pacientes deben tener premedicación con Montelukast 10 mg al día desde 2 semanas previas al procedimiento.

DEBO AVISAR CON ANTICIPACIÓN AL ESTUDIO SI PRESENTO:

- Infección respiratoria (3-6 semanas)
- Consumo de Tabaco o exposición pasiva a este
- Tendrá que evitarse el ejercicio intenso por lo menos 4 horas antes de la prueba y preferiblemente no deberá realizarse ese día.

Antes del estudio se le realizará una valoración clínica por un médico Alergólogo e Inmunólogo, con la finalidad de conocer si está en condiciones de realizarle dicho procedimiento. Además se le citará 24 horas y a los 7 y 14 días posteriores al procedimiento para su control y seguimiento, estas revisiones son independientes a las programadas a las 6 y 12 semanas.

¿Qué riesgos están presentes?

Los riesgos para la realización de desensibilización con lisin-aspirina pueden ser los siguientes: reactivación de los síntomas de su enfermedad como moco transparente, constipación nasal, estornudos, ojos llorosos y con mucho menos probabilidad, crisis de asma; estos síntomas se revierten con uso de descongestionantes nasales, broncodilatadores y corticoesteroides. Los efectos secundarios generalmente se tratan en el consultorio, sin necesidad de hospitalización y durante la desensibilización es muy poco probable que se presenten, ya que no habrá suspendido su medicación para el control y tomará medicamentos para prevenir estos síntomas. El riesgo de reacción grave que requiera hospitalización es prácticamente nulo, ya que es menor al 0.002%. El manejo de las reacciones atribuibles a la desensibilización no tendrá costo para usted y se realizarán por los médicos adscritos al departamento.

¿Existe un beneficio para mí?

Por supuesto, ya que al recibir este tratamiento modificará la historia natural de su enfermedad, logrando mejor control de ésta y disminuyendo el empleo de tratamiento controlador.

¿Este ensayo tiene algún costo?

Los estudios y revisiones son totalmente gratuitos para usted.

¿Quién recibirá los resultados de este ensayo?

Los resultados se le darán a conocer mediante una carta al finalizar el estudio exclusivamente al paciente. El departamento de Inmunogenética y Alergia es responsable del tratamiento de sus datos personales, está obligado a cumplir con los principios de licitud, consentimiento, información, calidad, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad establecidos en la ley; por tal motivo, el departamento se compromete a guardar estricta confidencialidad de sus datos personales, así como mantener las medidas de seguridad administrativas técnicas y físicas que permitan protegerlos contra cualquier daño, pérdida, alteración, accesos o tratamiento no autorizado. El departamento protegerá sus datos personales en los términos de la ley y le comunicará los elementos contenidos en las fracciones del artículo 16 de la Ley.

Si tomo la decisión de empezar el estudio, ¿Puedo cambiar de opinión?

Puede Usted rechazar de participar en este estudio, darse de baja en cualquier momento, sin justificarse y nadie podrá oponerse a su voluntad. No existe ninguna obligación de participar y tiene toda la libertad para rechazar cualquier prueba.

Antes de firmar este consentimiento, haga Usted las preguntas que le parecen necesarias al médico, el cual está en la disposición para cualquier información adicional o aclaración relativa a dicho estudio.

CONSENTIMIENTO

Certifico haber leído este documento (o que alguien me lo ha leído). Todas las explicaciones que me fueron dadas me han satisfecho y tuve la oportunidad de hacer preguntas. Entendí perfectamente lo que va a pasar, los riesgos y el beneficio. Soy libre de darme de baja de este estudio en cualquier momento. Mi decisión de participar o no en el estudio no cambiará los cuidados médicos que me están proporcionando.

**ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO
EN LAS CONDICIONES ANTES MENCIONADAS**

Nombre y apellido del Voluntario _____	Nombre y apellido del Testigo _____
Fecha: _____	Fecha: _____

Nombre y apellido del Testigo _____	Dr. Luis Manuel Terán Juárez Investigador responsable (Tel: 54871740)
Fecha: _____	Fecha: _____
	_____ Dra. Rocío Chapela Mendoza, Presidenta del Comité de Ética Teléfono 54 87 17 00 ext. 5110 y 5254.

ANEXO 3. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA RQLQ

CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA EN RELACIÓN CON LA RINOCONJUNTIVITIS CON ACTIVIDADES ESTANDARIZADAS (RQLQ(S))

PARA LLENAR UNO MISMO
(SELF-ADMINISTERED)
SPANISH VERSION FOR MEXICO

© 2013
QOL TECHNOLOGIES LTD.



N.B. THE ORDER OF THE QUESTIONS
HAS BEEN CHANGED
FROM THE ORIGINAL 1990 VERSION

Para más información dirijase a:

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex
PO18 8NA, England
Telephone: +44 1243 572124
Fax: +44 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible through a
grant from MERCK & Co., Inc.
Translated by MAPI INSTITUTE
Senior Translator: Juan Bernal

© El Cuestionario de la Calidad de Vida en Relación con la Rinoconjuntivitis con Actividades Estandarizadas (RQLQ(S)) tiene los derechos de autor y todos los derechos reservados. No puede venderse (en papel o en forma computarizada), alterarse, traducirse o adaptarse por otro medio sin la autorización expresa de Elizabeth Juniper (QOL Technologies Limited).

ABRIL 2013

**CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA EN
RELACIÓN CON LA RINOCONJUNTIVITIS (RQLQ(S))**

IDENTIF. DEL/A
PACIENTE: _____

(SPANISH VERSION FOR MEXICO)

PARA LLENAR UNO MISMO

FECHA: _____

Página 1 de 4

Por favor complete **todas** las preguntas encerrando en un círculo el número que describa mejor las molestias que ha sentido durante la **última semana** como consecuencia de sus síntomas de la nariz/los ojos.

ACTIVIDADES

¿Cuánto le ha **molestado** cada una de las siguientes actividades durante la **última semana** como consecuencia de sus síntomas de la nariz/los ojos?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
1. REALIZAR SUS ACTIVIDADES EN CASA Y EN EL TRABAJO (su ocupación o tareas que tiene que hacer regularmente en su casa)	0	1	2	3	4	5	6
2. ACTIVIDADES SOCIALES (por ejemplo, actividades con su familia y amigos, jugar con los niños y mascotas, vida sexual, pasatiempos)	0	1	2	3	4	5	6
3. ACTIVIDADES AL AIRE LIBRE (por ejemplo, jardinería, cortar el pasto, sentarse al aire libre, deportes, caminar)	0	1	2	3	4	5	6

SUEÑO

¿Cuanto le ha **molestado** cada uno de los siguientes problemas del sueño durante la **última semana** como consecuencia de sus síntomas de la nariz/los ojos?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
4. Dificultad para dormirse	0	1	2	3	4	5	6
5. Despertarse durante la noche	0	1	2	3	4	5	6
6. No dormir bien durante la noche	0	1	2	3	4	5	6

RQLQ(S)-SA - Mexico/Spanish - Version of 16 Apr 13 - MAPI Institute.
 037103 / RQLQ(S)-SA_AJ11.0_spa_Mexico

OTROS SÍNTOMAS

¿Cuánto le han **molestado** los siguientes problemas durante la **última semana** como consecuencia de estos síntomas ?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
7. Falta de energía o decaimiento físico	0	1	2	3	4	5	6
8. Sed	0	1	2	3	4	5	6
9. Productividad baja	0	1	2	3	4	5	6
10. Cansancio	0	1	2	3	4	5	6
11. Dificultad para concentrarse	0	1	2	3	4	5	6
12. Dolor de cabeza	0	1	2	3	4	5	6
13. Sentirse rendido o agotado o sin fuerzas	0	1	2	3	4	5	6

PROBLEMAS PRÁCTICOS

¿Cuánto le ha **molestado** cada uno de los siguientes problemas durante la **última semana** como consecuencia de sus síntomas de la nariz/los ojos?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
14. Incomodidad de tener que llevar pañuelos desechables o pañuelo	0	1	2	3	4	5	6
15. Tener que frotarse la nariz/los ojos	0	1	2	3	4	5	6
16. Tener que sonarse o soplar la nariz repetidamente	0	1	2	3	4	5	6

SÍNTOMAS NASALES

¿Cuánto le ha **molestado** cada uno de los siguientes síntomas durante la **última semana**?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
17. La nariz tapada o congestionada	0	1	2	3	4	5	6
18. Le gotea la nariz	0	1	2	3	4	5	6
19. Estornudar	0	1	2	3	4	5	6
20. Le gotea o le baja líquido de la nariz a la garganta	0	1	2	3	4	5	6

SÍNTOMAS DE LOS OJOS

¿Cuánto le ha **molestado** cada uno de los siguientes síntomas durante la **última semana**?

	No me ha molestado nada	No me ha molestado casi nada	Me ha molestado poco	Me ha molestado regular	Me ha molestado bastante	Me ha molestado mucho	Me ha molestado muchísimo
21. Le pican los ojos, tiene comezón en los ojos	0	1	2	3	4	5	6
22. Tiene los ojos llorosos, le lagrimean los ojos	0	1	2	3	4	5	6
23. Le duelen los ojos	0	1	2	3	4	5	6
24. Los ojos hinchados	0	1	2	3	4	5	6

EMOCIONAL

¿Cuánto tiempo durante la última semana le han molestado las siguientes emociones como consecuencia de sus síntomas de la nariz/los ojos?

	Nunca	Casi nunca	Poco tiempo	Parte del tiempo	Gran parte del tiempo	Casi siempre	Siempre
25. Sentirse frustrado	0	1	2	3	4	5	6
26. Impaciente o inquieto	0	1	2	3	4	5	6
27. Irritable	0	1	2	3	4	5	6
28. Avergonzado o abochornado o incómodo por sus síntomas	0	1	2	3	4	5	6

ANEXO 4. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA AQLQ

**CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA PARA
PACIENTES ASMÁTICOS CON ACTIVIDADES
ESTANDARIZADAS (AQLQ(S))**

**PARA LLENAR UNO MISMO
(SELF-ADMINISTERED)
SPANISH VERSION FOR MEXICO
(≥12 años)**

© 2000
QOL TECHNOLOGIES Ltd.



Para mayor información dirijase a:

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex
PO18 8NA, England
Telephone: +44 1243 572124
Fax: +44 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible through a
grant from ASTRAZENECA R&D Limited
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior translator: Dr Mario Cardile

© El cuestionario de la calidad de vida en pacientes con asma con actividades estandarizadas es propiedad intelectual registrada. No puede alterarse, venderse (en papel o en forma computarizada), traducirse o adaptarse por otro medio sin la autorización de Elizabeth Juniper.

SEPTIEMBRE 2000

CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA
EN PACIENTES CON ASMA (S)
(SPANISH FOR MEXICO)
PARA LLENAR UNO MISMO

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE _____

FECHA _____

Página 1 de 5

Por favor responda **todas** las preguntas encerrando en un círculo el número que mejor describe cómo ha estado durante **las últimas 2 semanas** a causa de su asma.

¿QUÉ TAN LIMITADO HA ESTADO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS AL REALIZAR LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES A CAUSA DE SU ASMA?

	Totálmente Limitado/a	Extremadamente Limitado/a	Muy Limitado/a	Con limitación moderada	Con algo de limitación	Con poca limitación	Nada Limitado/a
1. ACTIVIDADES AGOTADORAS (como ir de prisa, hacer ejercicio, subir comiendo las escaleras, hacer deporte)	1	2	3	4	5	6	7
2. ACTIVIDADES MODERADAS (como caminar, hacer el quehacer, arreglar el jardín, ir de compras, subir escaleras)	1	2	3	4	5	6	7
3. ACTIVIDADES SOCIALES (como platicar, jugar con mascotas/niños, visitar amigos/parientes)	1	2	3	4	5	6	7
4. ACTIVIDADES RELACIONADAS CON SU TRABAJO O ESCUELA (labores que tiene que realizar en su trabajo o en la escuela*)	1	2	3	4	5	6	7
*Si usted no es empleado o trabaja por su cuenta, reférase a las labores que debe realizar casi todos los días.							
5. DORMIR	1	2	3	4	5	6	7

¿CUÁNTO MALESTAR FÍSICO O EMOCIONAL HA SENTIDO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS?

	Muchísimo	Mucho	Bastante	Regular	Un poco	Casi nada	Nada
6. ¿Cuánto malestar físico o emocional ha sentido durante las últimas 2 semanas a causa de LA OPRESIÓN EN EL PECHO?	1	2	3	4	5	6	7

EN GENERAL, ¿CUÁNTO TIEMPO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS...

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
7. se ha sentido PREOCUPADO/A PORQUE TIENE ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
8. ha sentido FALTA DE AIRE por el asma?	1	2	3	4	5	6	7
9. ha tenido síntomas de asma por EXPONERSE AL HUMO DEL CIGARRO?	1	2	3	4	5	6	7
10. ha sentido un SILBIDO O CHIFLIDO en el pecho?	1	2	3	4	5	6	7
11. le ha parecido que tenía que EVITAR UNA SITUACIÓN O LUGAR POR EL HUMO DEL CIGARRO?	1	2	3	4	5	6	7

¿CUÁNTO MALESTAR FÍSICO O EMOCIONAL HA SENTIDO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS?

	Muchísimo	Mucho	Bastante	Regular	Un poco	Casi nada	Nada
12. ¿Cuánto malestar físico o emocional ha sentido durante las últimas 2 semanas por la TOS?	1	2	3	4	5	6	7

**¿CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA
 EN PACIENTES CON ASMA (S)
 (SPANISH FOR MEXICO)
 PARA LLENAR UNO MISMO**

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE _____

FECHA _____

Página 3 de 5

EN GENERAL, ¿CUÁNTO TIEMPO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS...

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
13. se ha sentido FRUSTRADO por el asma?	1	2	3	4	5	6	7
14. ha sentido PESANTEZ en el pecho por el asma?	1	2	3	4	5	6	7
15. se ha sentido PREOCUPADO/A POR LA NECESIDAD DE USAR MEDICAMENTOS para el asma?	1	2	3	4	5	6	7
16. ha sentido la necesidad de CARRASPEAR Y SACAR flema?	1	2	3	4	5	6	7
17. ha tenido síntomas de asma por EXPONERSE AL POLVO?	1	2	3	4	5	6	7
18. ha tenido DIFICULTAD PARA INHALAR a causa del asma?	1	2	3	4	5	6	7
19. le ha parecido que tenía que EVITAR UNA SITUACIÓN O LUGAR POR EL POLVO?	1	2	3	4	5	6	7
20. se ha DESPERTADO POR LA MAÑANA CON SÍNTOMAS DE ASMA?	1	2	3	4	5	6	7
21. ha tenido MIEDO DE NO TENER SU MEDICAMENTO PARA EL ASMA A LA MANO?	1	2	3	4	5	6	7
22. le ha molestado la DIFICULTAD PARA RESPIRAR?	1	2	3	4	5	6	7

EN GENERAL, ¿CUÁNTO TIEMPO DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS...

	Siempre	Casi siempre	Gran parte del tiempo	Parte del tiempo	Poco tiempo	Casi nunca	Nunca
23. ha tenido síntomas de asma por el CLIMA O LA CONTAMINACIÓN?	1	2	3	4	5	6	7
24. lo/la ha DESPERTADO POR LA NOCHE el asma?	1	2	3	4	5	6	7
25. HA EVITADO SALIR O HA LIMITADO SUS SALIDAS POR EL CLIMA O LA CONTAMINACIÓN?	1	2	3	4	5	6	7
26. ha tenido síntomas de asma por EXPONERSE A OLORES O PERFUMES FUERTES?	1	2	3	4	5	6	7
27. HA TENIDO MIEDO DE QUEDARSE SIN AIRE O RESPIRACIÓN?	1	2	3	4	5	6	7
28. le ha parecido que tenía que EVITAR UNA SITUACIÓN O LUGAR POR LOS OLORES O PERFUMES FUERTES?	1	2	3	4	5	6	7
29. el asma LE HA IMPEDIDO DORMIR BIEN?	1	2	3	4	5	6	7
30. ha tenido la sensación de estar BATALLANDO PARA RESPIRAR?	1	2	3	4	5	6	7

AHORA VAMOS A PREGUNTARLE SOBRE TODAS LAS ACTIVIDADES (LAS QUE ELIGIÓ ANTES Y OTRAS) QUE HIZO O QUE HUBIERA QUERIDO HACER DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS.

¿CUÁNTO LO/LA HA LIMITADO EL ASMA DURANTE LAS ÚLTIMAS 2 SEMANAS?

	La mayoría	Muchas	Varias	Algunas	Muy pocas	Casi ninguna	Ninguna (es decir, he hecho todas las actividades que quería)
31. Piense en la TOTALIDAD DE LAS ACTIVIDADES que le hubiera gustado hacer durante las últimas 2 semanas. ¿Cuántas de estas actividades ha dejado de hacer a causa del asma?	1	2	3	4	5	6	7

	Totalmente	Muchísimo	Mucho	Regular	Un poco	Casi nada	Nada
32. En general, de TODAS LAS ACTIVIDADES que usted ha hecho durante las últimas 2 semanas, ¿cuánto lo/la ha limitado el asma?	1	2	3	4	5	6	7

CLAVE DE LOS DOMINIOS:

Síntomas: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 29, 30
 Limitación de actividades: 1, 2, 3, 4, 5, 11, 19, 25, 28, 31, 32
 Función emocional: 7, 13, 15, 21, 27
 Estimulo ambiental: 9, 17, 23, 26