

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---



**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
ISMAEL COSIO VILLEGAS

**EFFECTOS DE LOS ANTAGONISTAS DE  
RECEPTORES DE LEUCOTRIENOS EN EL  
DIAGNÓSTICO DE HIPERSENSIBILIDAD A LA  
ASPIRINA MEDIANTE PROVOCACIÓN NASAL**

**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  
ANDREA VÁZQUEZ CORONA

**TUTORES DE TESIS:  
DR. FERNANDO RAMÍREZ JIMÉNEZ DR. LUIS MANUEL TERÁN JUÁREZ**

**CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO**

**AGOSTO 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

Dr. Juan Carlos Vázquez García  
Director de Enseñanza

---

Dra. Margarita Fernández Vega  
Subdirectora de Enseñanza

---

Dra. María del Carmen Cano Salas  
Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

---

Dr. Luis Manuel Terán Juárez  
Profesor Titular de la Especialidad de Inmunogenética y Alergia

---

Dr. Fernando Ramírez Jiménez  
Asesor de Tesis

Esta tesis fue realizada en:

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

Efectos de los antagonistas de receptores de leucotrienos  
en el diagnóstico de hipersensibilidad a la Aspirina mediante  
provocación nasal

# Índice

	Página
Marco teórico	5
Introducción	5
Epidemiología	5
Fisiopatología	7
Papel de los cistenil leucotrienos (CysLT) en la EREA	8
Historia natural de la enfermedad	8
Diagnóstico	9
Mecanismo de acción de los Antagonistas de receptores de leucotrienos (ARLT)	12
Justificación	13
Hipótesis	13
Pregunta de investigación	14
Objetivos	15
Métodos	16
Diseño experimental	16
Consideraciones éticas	16
Sujetos de estudio	16
Diseño de estudio	16
Criterios de inclusión	17
Criterios de exclusión	17
Criterios de eliminación	17
Evaluación fenotipo y datos demográficos	18
Prueba de provocación nasal con Lisin-aspirina (PPN)	18
Rinomanometría anterior	19
Espirometría	20
Evaluación de los síntomas clínicos	20
Análisis estadístico	21
Resultados	22
Mediciones objetivas	23
Mediciones subjetivas	25
Discusión	27
Conclusiones	30
Bibliografía	31

# Marco Teórico

## Introducción

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

Desde su comercialización en 1899, la Aspirina ha sido el medicamento con mayor uso en la historia. En 1922, Widal describió la asociación entre hipersensibilidad a la Aspirina, asma y poliposis rinosinusal, sin embargo, el concepto de EREA se volvió ampliamente conocido hasta 1968 con el trabajo de Samter y Beer, desde entonces, la sintomatología característica de esta enfermedad se conoce como triada de Samter.<sup>1,2</sup>

Actualmente la EREA es reconocida como un fenotipo de asma grave, puesto que comparado con pacientes tolerantes a la aspirina, quienes presentan este síndrome están más propensos a presentar obstrucción fija de la vía aérea, presentar mayor cantidad de exacerbaciones y ser manejados con dosis altas de esteroides inhalados o requerir ingesta diaria de esteroides sistémicos (Paso 4 y 5 de GINA).<sup>3</sup>

## Epidemiología

La prevalencia de hipersensibilidad a la Aspirina en la población general es entre 0.6 a 2.5%, esta prevalencia aumenta cuando hablamos de pacientes con diagnóstico de asma, siendo de 7% en niños y de 19% en adultos, mientras que en pacientes con asma grave, aumenta hasta un 14%; los pacientes que además de asma presentan rinosinusitis crónica con poliposis, pueden presentar reto oral positivo para Aspirina hasta en un 42%.<sup>4-6</sup>

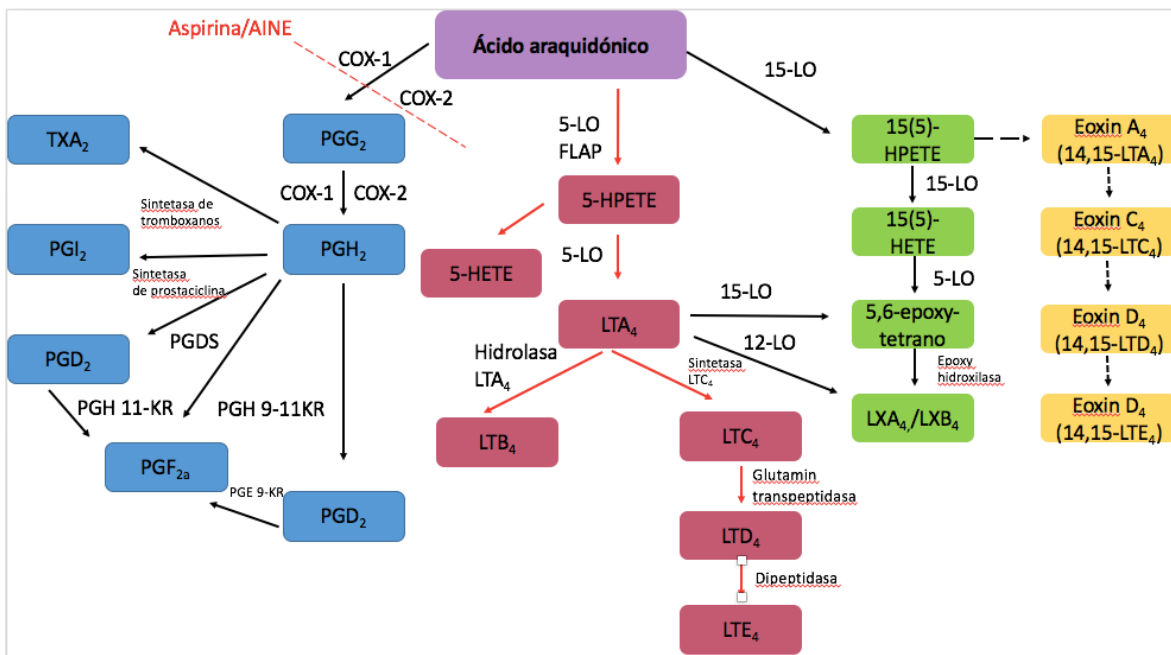
No se ha encontrado predilección racial o étnica; existiendo mayor cantidad de reportes en mujeres que hombres, con una edad promedio de presentación de los síntomas de 30 años.<sup>7-11</sup>

La mayoría de los pacientes carecen de historia familiar de EREA, con solo un 1-6% de pacientes que reportan contar con un familiar con dicho síndrome.<sup>9-12</sup>

## Fisiopatología

Los mecanismos exactos de la fisiopatología de la EREA aún no están completamente descritos, sin embargo, se propone que alteraciones el metabolismo del ácido araquidónico llevan a un desbalance entre sustancias proinflamatorias y anti inflamatorias que pueden explicar como la Aspirina y demás AINE pueden ocasionar las exacerbaciones asmáticas.<sup>8,13-18</sup>

Como lo muestra la **Figura 1**, una vez liberado de la membrana celular por la fosfolipasa A2, el ácido araquidónico se puede metabolizar por dos vías principales: la vía Cox, que produce prostanoideos y la ruta 5-lipoxigenasa (5-LO) que forma el intermediario LTA<sub>4</sub>. La Aspirina y AINE inhiben la acción de la COX1, lo que disminuye la producción de prostaglandinas, entre ellas la PGE<sub>2</sub>, encargada de inhibir la producción de leucotrienos, esto ocasiona una disregulación de la vía de la 5-Lipooxigenasa, llevando a la sobreproducción de leucotrienos.<sup>13,19-24</sup> Así mismo, existe una regulación positiva del receptor cysteinyl leucotrieno 1, teniendo como consecuencia la respuesta mejorada de los órganos blanco a los Leucotrienos.



**Figura 1.** Fisiopatología de la Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina. Inhibición de la COX1 por la aspirina y los AINE con la consecuente disminución de la PGE<sub>2</sub> y desviación hacia la vía de la 5-lipooxigenasa con incremento de cisteinil leucotrienos que conlleva al proceso inflamatorio nasosinusal y bronquial.

La línea roja punteada muestra el sitio de acción de la Aspirina/AINES, las flechas rojas señalan la vía de la 5-Lipooxigenasa, la línea punteada negra muestra la vía de síntesis de Eoxina (aún no confirmada).



La disminución en la síntesis de lipoxinas antiinflamatorias, antagonistas de los CysLTs también se ha identificado en pacientes con EREA.

Es importante hacer énfasis en que, tal como su nombre lo expresa, la EREA es una condición respiratoria exacerbada por la administración de aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos, sin ser estos los responsables del padecimiento.<sup>19,22,25-31</sup>

### Papel de los Cistenil leucotrienos (CysLT) en la EREA

Los CysLT inducen a la broncoconstricción, secreción de moco, e inflamación eosinofílica, que ocasionan la sintomatología de la EREA. Se ha observado que los pacientes con este diagnóstico, presentan mayor expresión de receptores a CysLT y de la Sintetasa de leucotrienos C4, la cual participa en la producción exagerada de leucotrienos, los cuales son responsables de perpetuar la inflamación crónica en esta patología.<sup>21-13, 32</sup> Los leucotrienos C4 (LTC4) y D4 (LTD4) tienen una potencia broncoconstrictora 1,000 a 10,000 veces mayor que la histamina, con una duración de acción tres a cinco veces superior además de que incrementan la permeabilidad vascular. Se ha demostrado que estos mediadores son liberados por el tejido pulmonar en sujetos asmáticos expuestos a alérgenos específicos y que juegan un papel fisiopatológico en reacciones inmediatas de hipersensibilidad como el asma, la rinitis alérgica y la anafilaxia. Se ha encontrado una elevación constante de LTE4 urinario en pacientes con EREA en condiciones basales y sin que los pacientes hayan sido expuestos a aspirina. Evidencia directa de estos mediadores en esta patología deriva de estudios que han mostrado que la exposición a Lisin- aspirina estimula la producción de leucotrienos mientras que en pacientes asmáticos/riníticos tolerantes no se modifica significativamente su liberación local. Todo lo anterior revela la importancia de los CysLT mediadores en EREA.<sup>33</sup>

### Historia Natural de la Enfermedad

La instauración de la triada característica suele presentarse de manera secuencial, con la mayoría de los pacientes cursando inicialmente con sintomatología nasal, caracterizada por congestión, rinorrea, hiposmia o anosmia y estornudos. Descrita en muchas ocasiones como cuadros gripales recurrentes y teniendo como principal manifestación la anosmia, la cual se presenta hasta en un 89% de los pacientes.<sup>10,11,16, 34-36</sup> La rinitis suele progresar a

rinosinusitis crónica con poliposis, sin embargo, debemos tener en cuenta que no todos los pacientes tienen acceso a servicio médico especializado que les permita realizar el diagnóstico de poliposis, por lo que este padecimiento puede pasar desapercibido. Se ha visto también que posterior a 6 meses de seguimiento post polipectomía, los pacientes con EREA presentan mayor reincidencia de poliposis que los pacientes tolerantes a aspirina.<sup>10-12,35</sup>

Las manifestaciones de asma suelen encontrarse dos años posterior a la instauración de la rinitis, esta se caracteriza por ser un asma grave, es decir, requerir altas dosis de esteroide inhalado, o dosis diarias de esteroide sistémico como manejo; presenta mayor cantidad de exacerbaciones y puede llegar a presentar fibrosis pulmonar, disminuyendo así la función pulmonar de manera permanente.

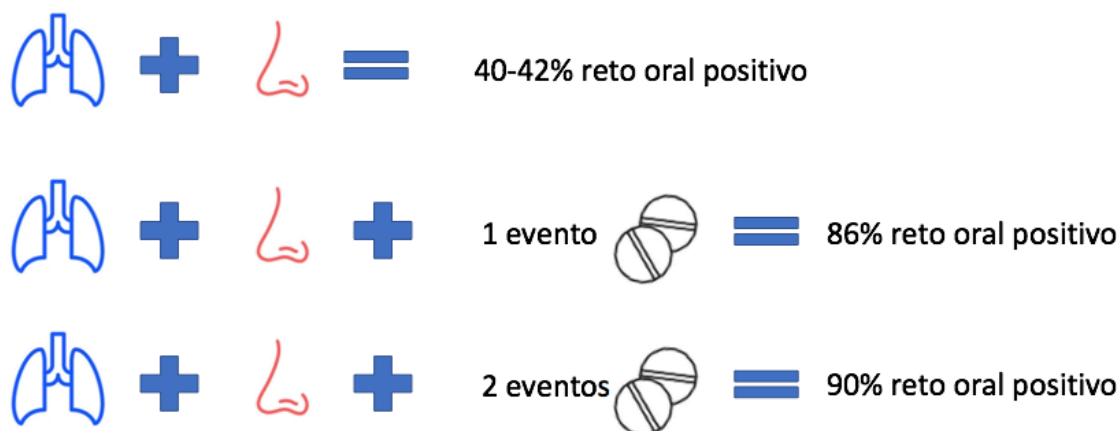
Finalmente, se ha visto que la hipersensibilidad a la aspirina puede presentarse en cualquier momento del curso de esta enfermedad, sin embargo, estudios recientes, reportan que lo más común es la aparición de hipersensibilidad a la Aspirina posterior a 4 años del diagnóstico inicial de rinitis. Para que las reacciones secundarias a la administración de aspirina, puedan agruparse dentro de esta enfermedad, es necesario que causen afectación respiratoria, es decir la presencia de síntomas nasales o broncoespasmo. Esto suele suceder dentro de minutos hasta 3 horas posterior a la administración de la aspirina o AINE.<sup>10,11,35,36</sup>

Una de las complicaciones poco comunes de esta enfermedad es la presencia de vasoespasmo de arteria coronario asociado a eosinofilia, por lo que en todo paciente con síntomas de isquemia cardíaca se debe realizar tamizaje de eosinofilia e iniciar tratamiento con corticoesteroides de manera inmediata.<sup>37</sup>

## Diagnóstico

El estándar de oro para el diagnóstico de EREA es la provocación oral simple-ciego placebo-controlado; sin embargo, se ha visto que en pacientes con presencia de asma, rinosinusitis crónica con poliposis y que refieren un evento de exacerbación de enfermedad respiratoria a la administración de algún AINE, presentan un 86% positividad al momento de realización del reto oral con Aspirina, mientras que aquellos pacientes que

cuenten con dos eventos de hipersensibilidad a la Aspirina presentan hasta un 90% de positividad al momento de realización de reto oral, (**Figura 2**) por lo que un adecuado interrogatorio, puede ser de gran ayuda en los lugares donde no es posible la realización de dicho procedimiento.<sup>3,38,39</sup>



**Figura 2. Porcentaje de positividad de retos orales a aspirina en pacientes con asma y rinosinusitis crónica con poliposis y en aquellos que además cuentan con antecedentes de hipersensibilidad a la Aspirina o algún AINE.**

Debido a la falta de una prueba *in vitro* para realizar diagnóstico de hipersensibilidad a la Aspirina o EREA, se han desarrollado diversos protocolos para la realización de retos de provocación. Inicialmente descritos en 1972, los retos de provocación oral siguen siendo los que presentan mayor sensibilidad. Posteriormente en 1977, se reportan los primeros retos inhalados, mientras que los retos de provocación nasal fueron introducidos hasta 1991, demostrando menor incidencia de broncoespasmo, por lo que en 2007, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) realiza las primeras Guías para la realización de pruebas de provocación en pacientes con sospecha de EREA, en las cuales recomiendan la realización de retos nasales en pacientes con asma grave, en quienes está contraindicado la provocación oral y bronquial.<sup>40-45</sup>

Como se mencionó previamente, dentro de las ventajas del reto nasal, se encuentra que tiene una mayor seguridad, puesto que presenta menor cantidad de eventos de broncoespasmo, reduciendo así gastos, al no requerir hospitalización para su realización. Teniendo como limitantes el ser menos sensible que los retos orales (80-86.7% vs 80-

90%), el no tener utilidad en pacientes con sintomatología exclusivamente bronquial, y el no poder realizarse en pacientes con obstrucción nasal importante secundaria a poliposis, puesto que esta interfiere en la medición de flujos nasales.<sup>42</sup>

Desde la década de los noventa se han publicado diversos protocolos para la provocación nasal con AINE la mayoría realizados con Acetil salicilato de lisina (L-ASA) profármaco de la Aspirina con mayor solubilidad en agua (40% vs 0.3% presentado por Aspirina), en países que no cuentan con dicho medicamento existen protocolos con Ketorolaco en su forma líquida, ya sea intravenosa u oftálmica la cual es administrada de manera nasal, estos protocolos son expuestos en **Tabla 1.**<sup>40, 46-52</sup>

	Milewiski 1998	Llamazares 2002	White 2006	Sowerwine 2009	Lee 2010	Celikel 2013	Miller 2013	INER
<b>Medicamento</b>	L-ASA	L-ASA	Ketorolaco	Ketorolaco oft.	Ketorolaco	Ketorolaco	L-ASA	L-ASA
<b>Dosis máxima mg</b>	16	18	7.3	611mcg/mcL *	16.38	16.38	150	100
<b>Escalonamiento</b>	NE	0.5mg	2.1mg	1mcg/mcL*	1.26mg	1.26mg	10mg	25mg
		2.5mg	5.2mg	10 mcg/mcL*	2.52mg	2.52mg	20mg	25mg
		5mg		100 mcg/mcL*	5.04mg	5.04mg	40mg	25mg
		10mg		500 mcg/mcL*	7.56mg	7.56mg	80mg	25mg
<b>Tiempo entre paso minutos</b>	10	10	120	5	30	30	45	30
<b>Administración de Motelukast</b>	No	No	Si	NE	Si	Si	Si	No
<b>Método FN</b>	Rinomanometría Anterior	Rinomanometría Anterior	Flujo Pico Nasal	Rinometría Acústica	Flujo Pico Nasal	Flujo Pico Nasal	Rinometría Acústica	Rinomanometría Anterior
<b>Criterio de cohorte (% de positivos)</b>	>40% (78)	>40% (80)	>40%	No	>20% (28)	>25%(29)	>40%(15.7)	>40% (94.5%)

**Tabla 1. Protocolos publicados de retos de provocación nasal.**

\*Ketorolaco oftálmico cuantificado en mcg/mcL

De acuerdo a las guías del EAACI, una prueba de provocación nasal se considera positiva cuando existe aparición de sintomatología nasal como rinorrea, congestión nasal, estornudos y un descenso del flujo nasal total del 25% por rinometría acústica o del 40% por rinomanometría anterior o medición del flujo pico nasal.<sup>42</sup>

En el modelo empleado en este instituto desde hace 8 años, se consideran criterios de positividad el descenso del Flujo Nasal Total (FNT)  $\geq 40\%$  un descenso del FEV1  $\geq 20\%$  medido por espirometría y/o un incremento de los síntomas clínicos mayor a 7 puntos.

### Mecanismo de acción de los Antagonistas de Receptores de Leucotrienos (ARLT)

Esta familia de medicamentos son antagonistas hormonales que actúan a nivel de los receptores celulares para leucotrienos; existen dos vías para el bloqueo de la acción de los receptores de leucotrienos, la inhibición de la cascada de la 5-lipooxigenasa y el antagonismo de los receptores cisteinil-leucotrieno tipo 1.

En México el único ARLT disponible es el Montelukast, el cual se une con gran afinidad y selectividad a los receptores de Cisteinil leucotrienos 1e inhibe la acción fisiológica de los leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>.

Teniendo en cuenta el planteamiento en que el principal causante de las exacerbaciones de la EREA por administración de AINE, son secundarios al aumento en la producción de Leucotrienos secundario a la desregulación de 5-lipooxigenasa por disminución de la producción de Prostaglandina E<sub>2</sub>, la administración de dicho medicamento, intervendría directamente en la línea celular mayormente involucrada en la EREA.<sup>19,22,25</sup>

## Justificación

El diagnóstico de hipersensibilidad a Aspirina o AINE solo puede ser realizado por pruebas *in vivo*, es decir por pruebas de provocación o retos; hasta el momento, la prueba de provocación oral sigue siendo el estándar de oro para dicho fin. No obstante, la provocación nasal nos brinda una alternativa segura y recientemente validada por protocolos dentro de este instituto que nos permite clasificar pacientes de manera correcta.

En los protocolos recientes de evaluación de pruebas de provocación se usa de manera indistinta el tratamiento concomitante con ARLT, por lo que es importante encontrar si el uso de los mismos, puede llegar a causar cambios en el resultado final de dichas pruebas, y de esta manera tener un diagnóstico más exacto.

## Hipótesis

La administración diaria de un antagonista de receptores de leucotrienos, en este caso Montelukast 10mg, provoca una disminución en la reactividad nasal medida por rinomanometría anterior, así como modificación de los signos clínicos durante la realización de prueba de provocación, mismos que pudieran dar resultados erróneos, principalmente falsos negativos.

## Pregunta de investigación

¿Existe disminución de la reactividad nasal y sintomatología clínica en retos con L-ASA con administración concomitantes de antagonistas de los receptores de leucotrienos?

# Objetivos

## General

Establecer si la terapia concomitante con ARLT genera diferente desenlace en las provocaciones nasales.

## Específicos

-Establecer si la terapia concomitante con ARLT genera diferencia en la sintomatología del paciente durante una prueba de provocación a L-ASA.

-Establecer si la terapia concomitante con ARLT genera cambios en la reactividad nasal medida por rinomanometría anterior durante la prueba de provocación con L-ASA.

-Establecer si la terapia concomitante con ARLT genera cambios en el resultado final de las provocaciones con L-ASA.



# Métodos

## Diseño experimental

Investigación clínica, transversal y comparativa que se realizó en tres grupos de pacientes, pacientes con enfermedad nasosinusal y asma, tolerantes a aspirina/AINES y pacientes con diagnóstico previo de EREA.

## Consideraciones éticas

Todos los sujetos otorgaron su consentimiento informado por escrito para la realización de la prueba de provocación, la cual es una prueba diagnóstica rutinaria en nuestro servicio.

## Sujetos de estudio

Hombres y mujeres mexicanos, mayores de 18 años, reclutados del Departamento de Alergia e Inmunogenética y la Clínica de IAPA del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) con enfermedad nasosinusal y asma tolerantes a aspirina/AINE y pacientes con diagnóstico previo de EREA.

## Diseño de estudio

Los pacientes se dividieron en tres grupos.

Grupo A: Pacientes con antecedentes de EREA, definidos como pacientes asmáticos con poliposis y con el antecedente de al menos 2 episodios de exacerbación de asma y síntomas nasales con dos o más AINE diferentes y/o reto oral positivo con aspirina, con suspensión de ARLT al menos 7 días previos a prueba de provocación.

Grupo B: Pacientes con antecedentes de EREA, con tratamiento con ARLT al menos una semana previa a la realización de prueba de provocación.

Grupo C: Pacientes con enfermedad nasosinusal y asma, tolerantes a AINE definidos como pacientes asmáticos con o sin poliposis y tolerancia a AINE, la tolerancia a AINE se consideró como la ausencia de exacerbación de síntomas (nasales y/o bronquiales) con la ingesta de 2 o más AINE diferentes en los últimos 6 meses. Sin administración de ARLT en los últimos 7 días previos a prueba de provocación.

**Todos los pacientes continuaron tratamiento controlador del asma inhalado, ya sea corticoesteroide solo o en combinación con broncodilatador de larga acción a la dosis y frecuencia con la que mantenían el control de los síntomas.**

#### Criterios de inclusión

Grupo de estudio (grupo A). Sujetos mayores de 18, con asma y rinosinusitis crónica con pólipos y por lo menos dos episodios de exacerbación de los síntomas nasales o de asma con 2 o más diferentes AINE (incluyendo la aspirina), y/o reto oral positivo. Con suspensión de ARLT 7 días previos a prueba de provocación.

Grupo de estudio (grupo B). Sujetos mayores de 18, con asma y rinosinusitis crónica con pólipos y por lo menos dos episodios de exacerbación de los síntomas nasales o de asma con 2 o más diferentes AINE (incluyendo la aspirina), y/o reto oral positivo. Con administración diaria de ARLT al menos 1 semana previo a prueba de provocación.

Grupo control (grupo C). Sujetos mayores de 18 años, con asma y rinosinusitis crónica con o sin poliposis y el antecedente de tolerancia a la aspirina o AINE, la cual se definió como la ausencia de síntomas de exacerbación (nasal y bronquial) con la ingesta de 2 o mas AINE diferentes (incluyendo la aspirina) en los últimos 6 meses.

#### Criterios de Exclusión

- Pacientes con historia de hipersensibilidad a la aspirina o AINE menores de 18 años.
- Pacientes con poliposis grado 4 de la clasificación de McKay con bloqueo nasal total, perforación septal, infección del tracto respiratorio superior e inferior, o cualquier condición clínica que impidiera la realización del reto nasal.
- Pacientes con antecedente de anafilaxia, urticaria/angioedema a la aspirina u otros AINE, así como aquellos que hayan presentado reacción que sugiera ser mediada por IgE, de aparición en pocos minutos.

#### Criterios de Eliminación

- Aquellos pacientes que presentaron hiperreactividad nasal inespecífica (HNI), definida como un descenso del flujo nasal total (TNF) después de la administración de 100 µL de solución salina 0.9% en cada narina al inicio de la provocación nasal.

- Pacientes que no hayan suspendido tratamiento con esteroide intranasal.
- Pacientes que hayan suspendido tratamiento inhalado controlador del asma
- Pacientes que no firmaron consentimiento informado.

### Evaluación de fenotipo y datos demográficos

A todos los participantes se les realizó exploración física completa e historia clínica detallada por parte de médicos alergólogos, de manera específica se interrogó la duración y la gravedad del asma, los fármacos empleados para su control y se elaboró pruebas de funcionamiento pulmonar.

El diagnóstico de asma se estableció de acuerdo a las guías GINA del 2018.

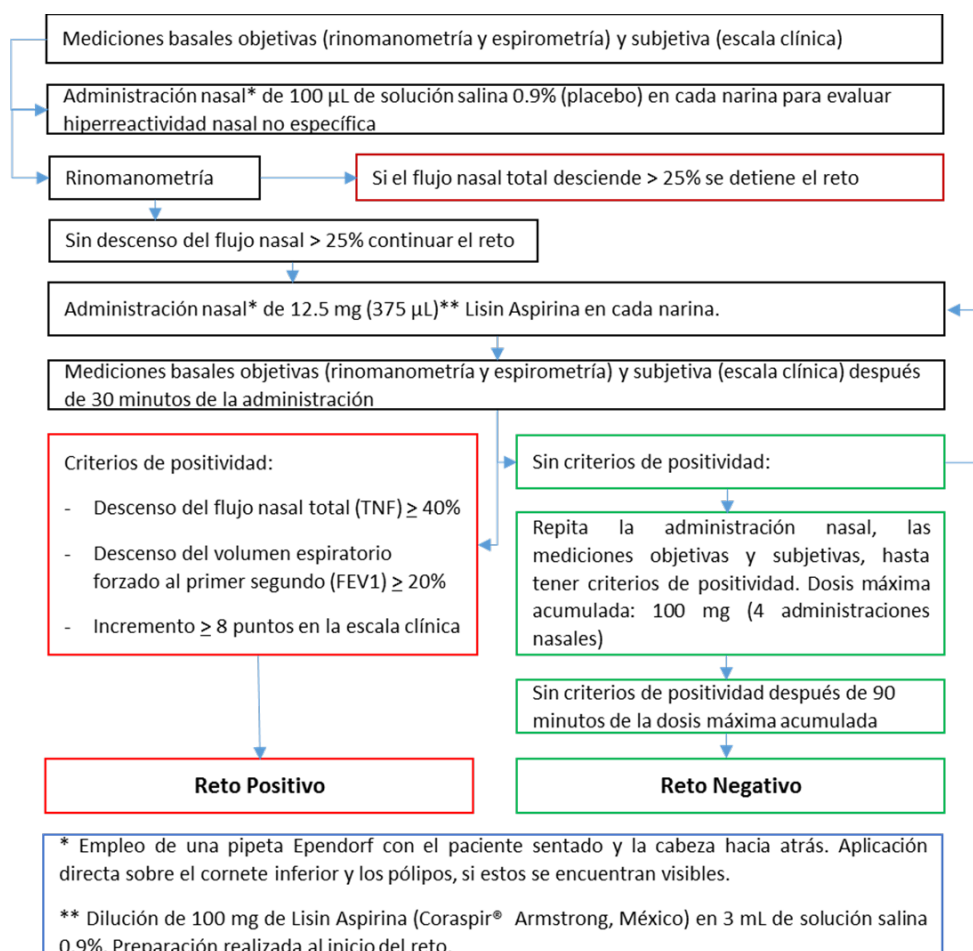
La presencia de poliposis fue confirmada por Tomografía computarizada y/o endoscopia nasal.

### Prueba de provocación nasal con Lisin-Aspirina (PPN)

La prueba de provocación nasal con Lisin-aspirina (Coraspir<sup>®</sup> Armstrong, Mexico) se realizó como se describe en el la **Figura 3** y se enumera a continuación.

1. Mediciones basales objetivas (rinomanometría anterior y espirometría) y subjetivas (escala clínica).
2. Administran 100µL de solución salina al 0.9% (placebo) en cada narina para evaluar hiperreactividad nasal no específica, posterior a 30 minutos se realiza rinomanometría anterior, si el FNT desciende  $\geq 25\%$  se detiene la PPN, de lo contrario, se inicia con la administración de Lisin-aspirina.
3. Aforación de 100mg de Lisin-aspirina en 3 ml de solución salina al 0.9%.
4. Administración nasal de 12.5mg (375 µL) de Lisin-aspirina en cada narina con pipeta Ependorf, directamente sobre el cornete inferior y pólipos si estos son visibles.
5. Mediciones objetivas y subjetiva después de 30 minutos de la administración.
6. Repetir la administración nasal, las mediciones objetivas y subjetiva, hasta tener criterios de positividad o llegar a la dosis máxima acumulada de 100 mg (4 administraciones nasales).

Una PPN positiva se definió como aquella en la que se presentara una disminución  $\geq 40\%$  del FNT medido por rinomanometría anterior, un descenso del FEV1  $\geq 20\%$  medido por espirometría y/o un incremento de los síntomas clínicos mayor a 7 puntos.



**Figura 3.** Diagrama de flujo que muestra la secuencia de pasos para efectuar la prueba de provocación nasal en los pacientes incluidos en el estudio.

### Rinomanometría anterior

El flujo nasal fue medido usando un rinomanometro Jaeger Rinoscreen® basándose en las guías de retos nasales. Se obtuvo una medición del flujo nasal de cada narina por separado, la suma de las dos mediciones representa el flujo nasal total (FNT). Una disminución del 40% de éste, posterior a cada dosis de lisin-aspirina determinaba al reto

como positivo Para todos los grupos, el valor del FNT inicial (FNTi) fue el primer registro rinomanométrico antes de la administración de cualquier sustancia (sol. salina o L-ASA). En el grupo A y B, el FNT final (FNTf) correspondió a la medición obtenida al momento de cumplir criterios de positividad para el reto; en el grupo C se asignó como FNTf al registro rinomanométrico obtenido 90 min posteriores a la última aplicación de L-ASA(dosis acumulada de 100 mg).

### Espirometría

La función respiratoria baja fue evaluada usando un espirometro Jaeger® de acuerdo a las guías NIOSH. Se empearon los valores predichos de Perez-Padilla para población mexicana. La capacidad vital forzada (FVC) [% del predicho], el volumen respiratorio forzado al primer segundo (FEV1) [% del predicho] y la relación FVC/FEV1 [%] fueron registrados. En caso de existir una disminución del FEV1  $\geq 20\%$  con respecto al basal después de cada administración de Lisin-aspirina, el reto se concluiría y se consideraría como criterio de positividad. El valor del FEV1 inicial (FEV1i) se obtuvo del primer registro espirométrico antes de la administración de cualquier sustancia (sol. salina o L-ASA) en los grupos. Para el grupo A y B, El FEV1 final (FEV1f) correspondió al presentado al momento de cumplir criterios de positividad para el reto; en el grupo B se asignó como FEV1f al registro espirométrico obtenido 90 min posteriores a la dosis acumulada de 100 mg de L-ASA.

### Evaluación de los síntomas clínicos

Diez características clínicas fueron evaluados cada 30 minutos después de cada administración de lisin-aspirina, a cada ítem se le otorgaba un puntaje del 0-3. Los ítems incluían: 1. Rinorrea, 2. Estornudos, 3. Prurito, 4. Obstrucción nasal, 5. Color facial, 6. Tamaño del cornete inferior derecho, 7. Color del cornete inferior derecho, 8. Tamaño del cornete inferior izquierdo, 9. Color del cornete inferior izquierdo, 10. Color conjuntival. **(Tabla 2)** Un incremento de 7 puntos en la escala clínica comparado con los valores obtenidos de manera basal se consideró como criterio de positividad, con lo que se concluía el reto. Dos alergólogos realizaron un registro de los síntomas de manera independiente y ciega.

<b>Puntaje:</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>1. Rinorrea*</b>	Ausente	Leve	Moderada	Intensa
<b>2. Estornudos (número)</b>	0	1-5	6-10	11
<b>3. Prurito*</b>	Ausente	Leve	Moderado	Intenso
<b>4. Obstrucción nasal *</b>	Ausente	Leve	Moderado	Intensa
<b>5. Color facial</b>	Rosado	Eritema leve	Eritema moderado	Eritema intenso
<b>6. Tamaño CID</b>	No visible	Visible 1/3	Visible 2/3	Oclusivo (contactante)
<b>7. Color CID</b>	Rosado	Eritema / palidez leve	Eritema / palidez moderada	Eritema / palidez intensa
<b>8. Tamaño CII</b>	No visible	Visible 1/3	Visible 2/3	Oclusivo (contactante)
<b>9. Color CII</b>	Rosado	Eritema / palidez leve	Eritema / palidez moderada	Eritema / palidez intensa
<b>10. Color conjuntival</b>	Rosado	Eritema leve	Eritema moderado	Eritema intenso

*\* Se cuestionó al paciente: En una escala del 0-3 ¿Cómo se siente?*

*Se realizó sumatoria del puntaje de cada una de las características desde el basal y 30 min después de cada administración de L-ASA*

*CID = Cornete inferior derecho, CII = Cornete inferior izquierdo*

**Tabla 2.** Características clínicas evaluadas durante la provocación nasal con su respectivo puntaje

## Análisis estadístico

Se realizó prueba de normalidad a cada variable (Shapiro-Wilk) y de acuerdo al resultado, se empleó estadística paramétrica o no paramétrica, se realizó diferencia de dos medias independientes por medio de la prueba t de Student o U. Mann Whitney. En el caso de variables no cuantitativas, se realizó análisis de proporciones por medio de  $\chi^2$  o exacta de Fisher. Se empleó el programa STATA versión 11.1 y se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0.05$

## Resultados

Ochenta y seis pacientes cumplieron criterios de inclusión para participar en el estudio, los cuales fueron divididos en tres grupos: grupo A, 37 pacientes con EREA y sin administración de ARLT al menos 7 días previos a reto nasal, grupo B, 28 pacientes con EREA con administración de ARLT al menos 7 días previos a reto nasal y grupo C, 21 pacientes asmáticos tolerantes a AINE de los cuales el 76% tenían antecedente de poliposis.

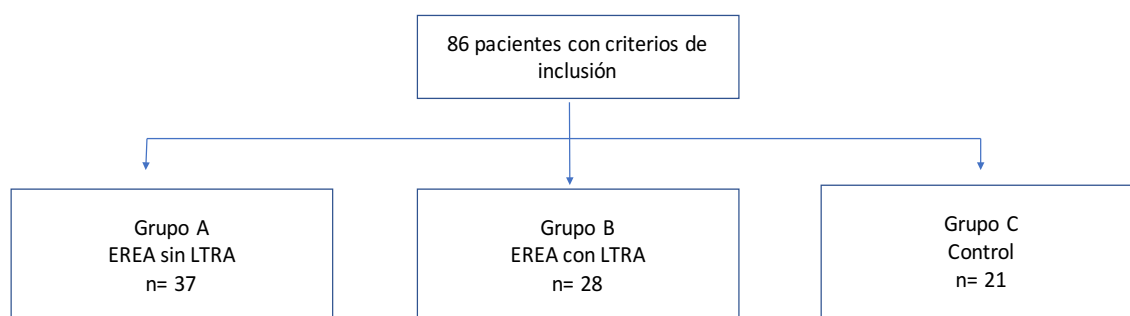


Figura 4. Diagrama de flujo que resume cantidad de pacientes en cada grupo de acuerdo a diseño de estudio.

Las características demográficas se reportan en **Tabla 3**. El grupo A tuvo una edad media de 37 (+11) con diferencia significativa entre el grupo B que presentó una edad media de 49 (+12), no encontrándose en el grupo control en donde la edad fue de 44 (+15).

	Grupo A (n=37) EREA s/ARLT	Grupo B (n=28) EREA c/ARLT	Grupo C (n=21) Control	p=
Edad (años) Media ( $\pm$ SD)	37 ( $\pm$ 11)*	49 ( $\pm$ 12)*	44 ( $\pm$ 15)	0.003
Genero (M/H)	27/10*	19/9	9/12*	0.04
FNTi(ml/s) Mediana (rango)	978 (578-1244)	1172 (836-1836)	835 (698-1372)	NS
VEF1i (%pred) Media ( $\pm$ SD)	99 (12) <sup>‡</sup>	73 (5)* <sup>‡</sup>	92 (13)*	0.0001

**Tabla 3. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio**

En cuanto al género, se encontró diferencia significativa entre el grupo A y el grupo control, más no con el grupo B; el grupo A y el grupo B tuvieron mayormente pacientes del género femenino. El flujo nasal total al inicio del reto medido por rinomanometría anterior no mostro diferencia significativa entre ninguno de los grupos. La función pulmonar, valorada con el Volumen Espiratorio Forzado al primer segundo fue expresada en porcentaje de acuerdo al predicho el, grupo A tuvo una media de 99 (12) con diferencia significativa con el grupo B con media de 73 (5), no mostró diferencia significativa con grupo control con media de 92 (13), sin embargo el grupo B, si tuvo diferencia significativa con el grupo control con  $p= 0.0001$ .

## Mediciones objetivas

### Modificación del FNT

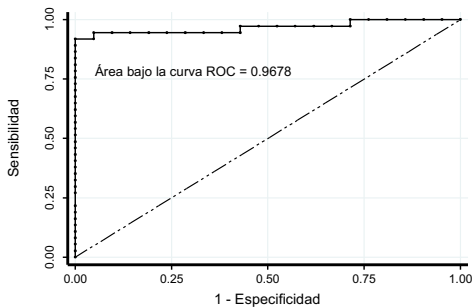
Se evaluaron parámetros de precisión diagnóstica, utilizando el criterio de positividad de disminución de FNT. En pacientes a los que se les realizó suspensión de Montelukast previo a reto de provocación nasal (grupo A) se encontró una sensibilidad en el criterio de positividad de modificación del flujo nasal de 91.89% con especificidad del 100%, clasificando correctamente al 94.8%, mientras que en pacientes del grupo B en los que se continuo con administración de Montelukast previo al reto, se obtuvo una sensibilidad de 53.5% con especificidad del 100%, clasificando correctamente al 73.4% de los pacientes.

**(Figura 5)**



Punto de corte de descenso del FNT > 40%

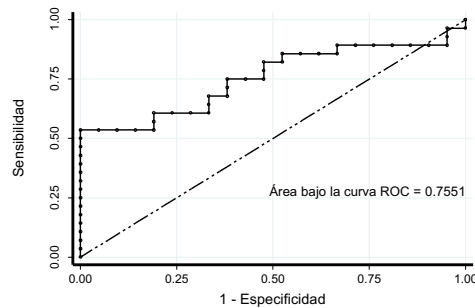
- Sensibilidad 91.89%
- Especificidad 100 %
- Correctamente clasificados 94.83%



Grupo control y sin ARLT

Punto de corte de descenso del FNT > 40%

- Sensibilidad 53.57%
- Especificidad 100 %
- Correctamente clasificados 73.47%

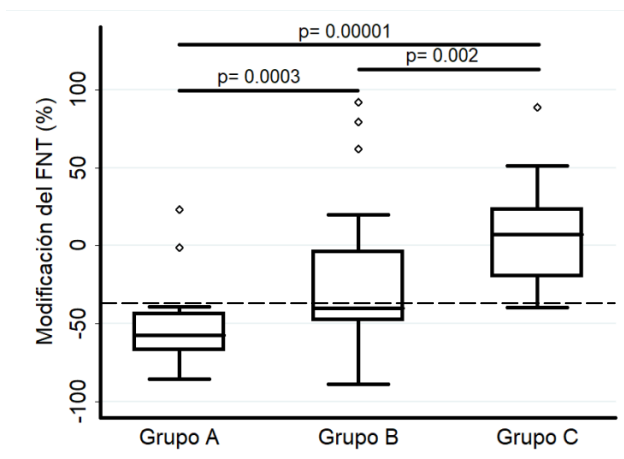


Grupo control y con ARLT

**Figura 5.** Áreas bajo la curva de criterio de positividad por disminución de FNT. Se realiza comparación entre grupo A (sin ARLT) más el grupo control vs el grupo B (con ALT) mas el grupo control. Utilizando como criterio de corte la disminución de FNT  $\geq$  40%.

## Modificación del FNT al final del reto

La modificación del FNT del grupo A presentó una mediana de -57.3%(-43 – -66.6), el grupo B de -39.8%(-3.6 – -47.5) y el grupo Control de -7.3%(-19.2 – 23.7). Se demostró diferencia significativa en la disminución del FNT al final del reto al comparar los tres grupos; a pesar de que la existe una p de 0.002 entre el grupo A y el C, la caída del FNT no es mayor al criterio de positividad establecida en ninguno de los dos grupos.

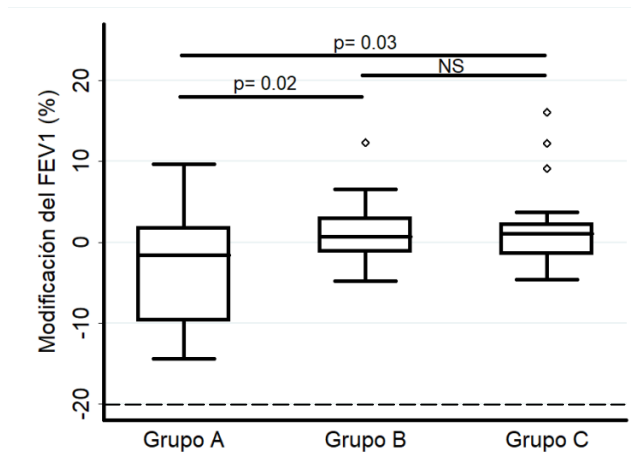


**Figura 6.** Diferencia significativa de la modificación de FNT al final de la prueba de provocación nasal entre los tres grupos. La línea punteada representa el punto de corte como criterio de positividad.

## Modificación del VEF1 al final del reto

La mediana de modificación del VEF1 en el grupo A fue de -1.6 (1.8 – -9.6), mientras que en el grupo B fue de 0.72 (-1.16 – 3.01), el grupo Control tuvo una mediana de 1.1 (-1.4 – 2.3). Se encontró diferencia significativa entre el grupo A y B y entre el grupo A y C, no así entre el grupo B y C.

Ningún reto produjo caída del FEV1 > 20% para ser considerado como positivo por este criterio, tampoco se presentaron síntomas de broncoespasmo en ninguno de los tres grupos estudiados. **(Figura 7)**



**Figura 7.** Modificación del VEF1 al final del reto comparando los tres grupos. Diferencia significativa entre grupo A y B y grupo A y C. No existe diferencia significativa entre grupo B y C. La línea punteada representa el punto de corte como criterio de positividad.

## Mediciones subjetivas

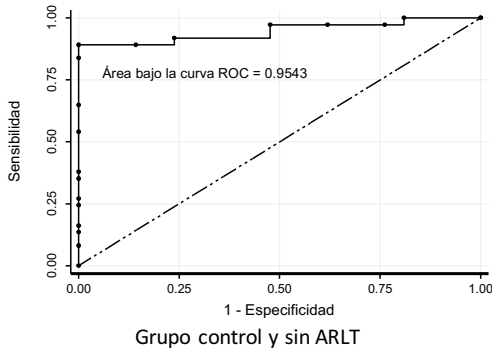
### Modificación de escala clínica

Además de la evaluación por espirometría y rinomanometría se utilizó una escala clínica en todos los pacientes para estudiar el reto con L-ASA. Los síntomas y signos evaluados están descritos en **Tabla 2**.

Al evaluar parámetros de precisión diagnóstica, utilizando como criterio de positividad el aumento de 7 puntos o más en la escala clínica, se encontró en el grupo en que se suspendieron ARLT previo a la prueba de provocación nasal (grupo A) una sensibilidad del 89.1% con una especificidad del 93.1%, con un porcentaje de correctamente clasificados del 93.1%, mientras que en aquellos que continuaron con ARLT (grupo B) la sensibilidad disminuye a 42.8% con especificidad del 100% y un porcentaje de correctamente clasificados del 67.3%. **(Figura 8)**

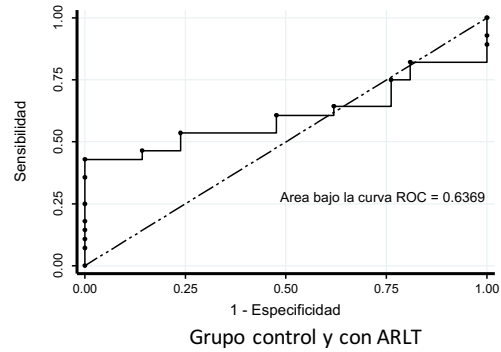
Punto de corte de ascenso mayor a 7 puntos

- Sensibilidad 89.19%
- Especificidad 100 %
- Correctamente clasificados 93.1%



Punto de corte de ascenso mayor a 7 puntos

- Sensibilidad 42.86 %
- Especificidad 100 %
- Correctamente clasificados 67.35%



**Figura 8.** Áreas bajo la curva de criterio de positividad por aumento de puntaje en escala clínica. Se realiza comparación entre grupo Control y grupo A, y grupo control y grupo B. Utilizando como criterio de corte el aumento de 7 puntos o más.

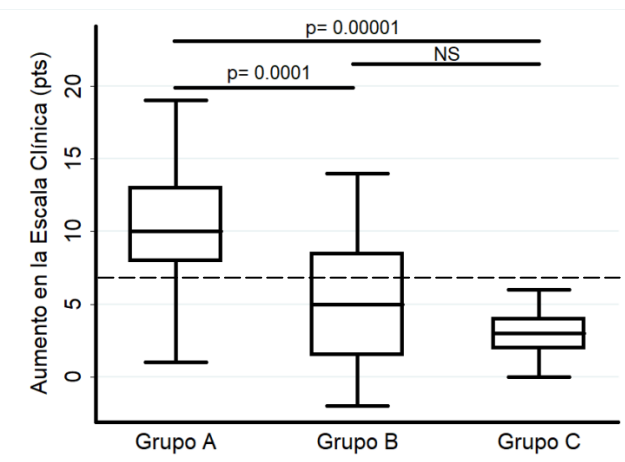
## Modificación de Escala Clínica al final del reto

La modificación de Escala Clínica al final de reto en el grupo A tiene una mediana de 10 puntos (8-13), el grupo B de 5(1-5-8.5) y el grupo C de 3(2-4).

En el grupo A, existe un aumento de 7 o más puntos en la escala clínica en la mayoría de los sujetos, existiendo una diferencia significativa con el grupo B y C, con una  $p = 0.0001$ .

No se encontró diferencia significativa en el aumento de escala clínica al final del reto entre el grupo B y el grupo Control.

**(Figura 9)**



**Figura 9.** Modificación de escala clínica al final del reto comparando los tres grupos. Diferencia significativa entre grupo A y B y grupo A y C. No existe diferencia significativa entre grupo B y C. La línea punteada representa el punto de corte como criterio de positividad.

## Discusión

Analizando los protocolos de retos de provocación nasal previamente publicados (**Tabla 1**) observamos que los modelos empleados por Lee *et al*, Celikel *et al* y Miller *et al*, que continuaban con la administración de ARLT previo a la realización de retos, tenían un porcentaje de positividad menor a aquellos en los que si se realizaba la suspensión de dichos medicamentos, como fue el caso de los modelos propuestos por Milewiski *et al* y Llamazares *et al*. Naciendo así la pregunta de investigación de este estudio, con la finalidad de observar si existía modificación en el resultado final de las pruebas de provocación nasal con la administración de ARLT. <sup>40, 46-51</sup>

La demografía de nuestro grupo de estudio fue concordante con reportes previos de acuerdo al meta-análisis realizado por Morales *et al en 2015*; los pacientes con diagnóstico de EREA son predominantemente del sexo femenino. En este reporte, encontramos una función pulmonar menor en aquellos pacientes que permanecieron con administración de ARLT, esto lo atribuimos a que la realización de la prueba de provocación nasal en este grupo, fue la parte inicial del proceso de desensibilización; siendo un hallazgo esperado puesto que una de las indicaciones para realización de dicho tratamiento es el contar con asma grave o de difícil control. <sup>7-11</sup>

No se encontró diferencia significativa en el FNT basal de los diferentes grupos estudiados, lo que hace nuestro estudio más confiable, ya que se demuestra la homogeneidad de las funciones nasales basales, incluyendo el grupo control.

Nuestro modelo demostró los cambios que produce la administración de ARLT en las pruebas de provocación nasal. Se observó un aumento de la sensibilidad y especificidad diagnóstica en ambos criterios, tanto en la modificación del FNT >40%, como en el aumento del puntaje en escala clínica mayor a 7 puntos. Lo que comprueba la participación de los cisteinil leucotrienos en la fisiopatología de las exacerbaciones de la EREA. Esta hipótesis fue propuesta desde principios de la década de los noventa y fue comprobada por el Doctor Sladek y el Doctor Szczeklik, quienes estudiaron por primera

vez la asociación entre la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa y la producción aumentada de leucotrienos midiendo leucotrieno E4 urinario y 11 dehidro-tromboxano B2 posterior a pruebas de provocación oral con Aspirina e inhalación de metacolina; el aumento de los niveles de leucotrieno E4 urinario se encontró en pacientes con prueba de provocación oral a Aspirina positivo, mientras que en aquellos pacientes que presentaron broncoconstricción comparable con metacolina, no se encontró alteración en los mismos.<sup>52</sup> Nuestro estudio prueba de manera *in vivo* la importancia de la participación de la vía de los leucotrienos en las exacerbaciones de la EREA puesto que al administrar un ARLT al menos 7 días previos a la realización de las pruebas de provocación nasal con lisin-aspirina, logra modificar sus resultados, disminuyendo la sintomatología nasal, comprobándose de manera objetiva y subjetiva.

Así mismo, al evaluar la modificación del FNT al final de reto, se encontró diferencia significativa entre el grupo A y B con una p de 0.0003. A pesar de que también se encontró diferencia significativa entre el grupo A y el grupo control, la disminución en dicho grupo no fue mayor del 40% del FNT, que es valor de corte establecido para un reto positivo, por lo que en pacientes en los que se continua la administración de Montelukast previo al reto, puede no cumplirse este criterio de positividad, aumentando el porcentaje de falsos negativos.

Estos resultados nos indican que la terapia concomitante con ARLT disminuye la reactividad nasal medida por rinomanometría anterior, modificando así los resultados finales de los retos de provocación nasal.

En cuanto al criterio de positividad subjetivo, se utilizó una escala clínica en la que se califican 10 items con un puntaje del 0-3 de acuerdo al grado de gravedad de los síntomas. Este tipo de escalas habían sido empleadas previamente por otros grupos como el de Gonzalez-Perez *et al* y Cook *et al*, para tener una herramienta cuantitativa para calificar los síntomas referidos por el paciente.<sup>54,55</sup>

No se encontró diferencia significativa en el aumento de escala clínica al final del reto entre el grupo con administración de ARLT y el grupo control, por lo que la escala clínica no puede ser utilizada como criterio diagnóstico en pacientes que continúen con toma

diaria de Montelukast. Sin embargo, en nuestro modelo diagnóstico, suspendiendo la administración de Montelukast previo a la realización de prueba de provocación nasal, presenta una alta sensibilidad y especificidad, por lo que podría ser utilizada como criterio de positividad en centros en los que no se cuente con equipo especializado para mediciones objetivas, como lo ha reportado nuestro grupo de investigación, en el estudio realizado dentro del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias para validar esta escala; puesto que las Guías de la EAACI para la realización de pruebas de provocación en pacientes con sospecha de hipersensibilidad a la Aspirina/AINE, solamente mencionan la aparición de sintomatología nasal, sin brindar una herramienta cuantitativa, lo que puede llevar a disminuir el porcentaje de correctamente clasificados.<sup>42,56</sup>

Otro hallazgo importante de este estudio es que en ninguno de los grupos se encontró un descenso de la función pulmonar por VEF1 mayor al 20%, coincidiendo con lo encontrado previamente por Celikel *et al.* no se presentan síntomas bronquiales asociados a síntomas nasales posterior a la administración nasal de Lisin-aspirina, por lo que en nuestro modelo, la disminución de la función pulmonar valorada por VEF1 no debe de considerarse como criterio de positividad, y comprobando a su vez, que esta es una prueba segura, pudiéndose aplicar para desensibilizaciones con rutas nasales iniciales.<sup>50</sup>

A pesar que el tratamiento de desensibilización es un procedimiento relativamente seguro como lo discute Williams *et al*, el principal obstáculo para su realización de manera rutinaria en muchos centros de tratamiento de pacientes con EREA es el requerir hospitalización del paciente por el riesgo de presentar broncoespasmo, por lo que el administrar de manera inicial lisin-aspirina por vía nasal, reduciría los riesgos y gastos hospitalarios, tal como lo presentó previamente Lee *et al* con su protocolo de desensibilización con administración inicial de Ketorolaco intranasal. Así mismo, el uso de ARLT previo a la realización de desensibilización evitaría la presencia de sintomatología nasal.<sup>52,57</sup>

En resumen, en nuestro modelo diagnóstico, es de suma importancia la suspensión de ARLT previo a la realización de pruebas de provocación nasal, para evitar la presencia de falsos negativos.

## Conclusiones

- La terapia concomitante con ARLT genera diferentes desenlaces en las provocaciones nasales, disminuyendo la sensibilidad hasta un 53.5% y disminuyendo el porcentaje de correctamente clasificados hasta en un 21% en comparación con el grupo de pacientes a quienes se le suspende la administración de Montelukast al menos una semana antes de prueba de provocación nasal.
- La terapia concomitante con ARLT disminuye la reactividad nasal medida por rinomanometría anterior y disminuye la modificación del puntaje de la escala clínica.
- El utilizar Montelukast previo a al realización de prueba de provocación nasal evita la disminución del FEV1, siendo un procedimiento seguro, pudiéndose aplicar para desensibilizaciones con rutas nasales iniciales, no así cuando el procedimiento es meramente diagnóstico.

## Bibliografía

- 1.- Widal F, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et Idiosyncrasie. Press Medicale [Internet]. 1922;30:189–93.
- 2.- Samter M, Beers RF. Intolerance to Aspirin. Clinical Studies and Consideration of its Pathogenesis. Ann Intern Med. 1968;68(5):975-83.
- 3.- Choi J-H, Kim J-H, Park H-S. Upper airways in aspirin-exacerbated respiratory disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol [Internet]. 2015;15(1):21–6.
- 4.- Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. NSAID-exacerbated respiratory disease: A meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2015;70(7):828–35.
- 5.- Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. Thorax [Internet]. 2002;57(7):569–74.
- 6.- Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2015;135(3):676–681.
- 7.- Graefe H, Roebke C, Schäfer D, Meyer JE. Aspirin Sensitivity and Chronic Rhinosinusitis with Polyps: A Fatal Combination. J Allergy [Internet]. 2012;2012(1):1–10.
- 8.- Spies JW, Valera FCP, Cordeiro DL, de Mendonça TN, Leite MGJ, Tamashiro E, et al. The role of aspirin desensitization in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82(3):263–8.
- 9.- Szczeklik A. Mechanism of aspirin-induced asthma. Allergy [Internet]. 1997;52(6):613–9.
- 10.- Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann allergy, asthma Immunol [Internet]. 2002;89(5):474–8.
- 11.- Szczeklik a, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol. 2000;16(3):432–6.
- 12.- Szczeklik A, Nizankowska E. Clinical features and diagnosis of aspirin induced asthma. Thorax [Internet]. 2000;55 Suppl 2(Suppl 2):S42-4.



- 13.- Steinke JW, Borish L. Factors driving the aspirin exacerbated respiratory disease phenotype. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(1):35–40.
- 14.- Buchheit KM, Laidlaw TM. Update on the management of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2016;8(4):298–304.
- 15.- Steinke JW, Wilson JM. Aspirin-exacerbated respiratory disease: pathophysiological insights and clinical advances. *J Asthma Allergy [Internet]*. 2016;9:37–43.
- 16.- Simon RA, Dazy KM, Waldram JD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Characteristics and management strategies. *Expert Rev Clin Immunol [Internet]*. 2015;11(7):805–17.
- 17.- Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and Nasal Polyps in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunol Allergy Clin North Am [Internet]*. 2013;33(2):163–76.
- 18.- Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol*. 2006;533(1–3):145–55.
- 19.- Kanaoka Y, Boyce JA, Cysteinyl leukotrienes and their receptors; emerging concepts. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2014;6(4):288-95.
- 20.- Yoshimura T, Yoshikawa M, Otori N, Haruna S, Moriyama H. Correlation between the Prostaglandin D2/E2 Ratio in Nasal Polyps and the Recalcitrant Pathophysiology of Chronic Rhinosinusitis Associated with Bronchial Asthma. *Allergol Int [Internet]*. 2008;57(4):429–36.
- 21.- Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest*. 1998;101(4):834–46.
- 22.- Steinke JW, Bradley D, Arango P, Crouse CD, Frierson H, Kountakis SE, et al. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: Importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):342–9.
- 23.- Pérez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1189–96.
- 24.- Liu T, Laidlaw TM, Katz HR, Boyce J a. Prostaglandin E2 deficiency causes a phenotype of aspirin sensitivity that depends on platelets and cysteinyl leukotrienes. *Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]*. 2013;110(42):16987–92.

- 25.- Beller TC, Friend DS, Maekawa A, Lam BK, Austen KF, Kanaoka Y. Cysteinyl leukotriene 1 receptor controls the severity of chronic pulmonary inflammation and fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2004;101(9):3047–52.
- 26.- Corrigan C, Mallett K, Ying S, Roberts D, Parikh A, Scadding G, et al. Expression of the cysteinyl leukotriene receptors cysLT1 and cysLT2 in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2):316–22.
- 27.- Adamusiak AM, Stasikowska-Kanicka O, Lewandowska-Polak A, Danilewicz M, Wagrowska-Danilewicz M, Jankowski A, et al. Expression of arachidonate metabolism enzymes and receptors in nasal polyps of aspirin-hypersensitive asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(4):354–62.
- 28.- Uematsu S, Matsumoto M, Takeda K, Akira S. Lipopolysaccharide-dependent prostaglandin E(2) production is regulated by the glutathione-dependent prostaglandin E(2) synthase gene induced by the Toll-like receptor 4/MyD88/NF-IL6 pathway. *J Immunol* [Internet]. 2002;168(11):5811–6.
- 29.- Machado-Carvalho L, Martín M, Torres R, Gabasa M, Alobid I, Mullol J, et al. Low E-prostanoid 2 receptor levels and deficient induction of the IL-1 $\beta$ /IL-1 type I receptor/COX-2 pathway: Vicious circle in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):99–107.e7.
- 30.- Murakami M, Nakashima K, Kamei D, Masuda S, Ishikawa Y, Ishii T, et al. Cellular prostaglandin E2 production by membrane-bound prostaglandin E synthase-2 via both cyclooxygenases-1 and -2. *J Biol Chem*. 2003;278(39):37937–47.
- 31.- Ying S, Meng Q, Scadding G, Parikh A, Corrigan CJ, Lee TH. Aspirin-sensitive rhinosinusitis is associated with reduced E-prostanoid 2 receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):312–8.
- 32.- Narayanankutty A, Reséndiz-Hernández JM, Falfán-Valencia R, Teran LM. Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD). *Clin Biochem* [Internet]. 2013;46(7–8):566–78.
- 33.- Fuentes-Beltrán A, Montes-Vizuet R, Valencia-Maqueda E, Negrete-García MC, García-Cruz Mde L, Teran LM. Chemokine CC-ligand 5 production and eosinophil activation into the upper airways of aspirin-sensitive patients. *Clin Exp Allergy*. 2009 Apr;39(4):491-9.
- 34.- Fahrenholz JM. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2003;24(2):113–24.
- 35.- Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(4):773–86.

- 36.- Stevenson DD, White AA. Clinical Characteristics of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunol Allergy Clin NA*. 2016;36(4):643-655.
- 37.- Shah NH, Schneider TR, DeFaria Yeh D, Cahill KN, Laidlaw TM. Eosinophilia-Associated Coronary Artery Vasospasm in Patients with Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2016;4(6):1215–9.
- 38.- Kowalski ML, Makowska JS. Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: How to apply a new classification in real practice? *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2015;7(4):312–20.
- 39.- Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2008;100(5):420–5.
- 40.- 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;43(8):874-80).
- 41.- McDonald J, Mathison DA, Stevenson DD. Aspirin intolerance in asthma detection by challenge. *J Allergy Clin Immunology* 1972;50:198-207.
- 42.- Nizankowska-Mogilnicka Bochenek E. Mastalerz L. Guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. 2007; *Allergy* 2007: 62: 1111–1118.
- 43.- Bianco S, Robushi M, Patrigni G. Aspirin induced tolerance in aspirin-induced asthma detected by a new challenge tests. *J Med Sci* 1977;5:129–130.
- 44.- Patriarca G, Nucera E, DiRienzo V, Schiavino D, Pellegrino S, Fais G. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy*. 1991 Jul;67(1):60-2.
- 45.- Nizankowska E, Bestyn, skaKrypel A, C´miel A, Szczeklik A. Oral and bronchialprovocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15:863–869.
- 46.- White A. Timothy B. Stevenson D. Intranasal ketorolac challenge for the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001; 97 (2): 190-5.
- 47.- Sowerwine K. Petrie K, Baraniuk. J. Ketorolac Nasal Provocation in Aspirin Sensitivity. *J Allergy Clin immunol*. 2009 S236.

- 48.- Bochenek, G., Niz ankowska, E. and Szczeklik, A. (2002), Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy*, 57: 562–565.
- 49.- 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; 101(5):581-6).
- 50.- Celikel S, Stevenson D, Erkorkmaz U, White AA. Use of nasal inspiratory flow rates in the measurement of aspirin-induced respiratory reactions. *Ann Asthma immunol*. 2013; 111: 252-255.
- 51.- Alonso-Llamazares A, Martinez-Cocera C, Dominiguez-Ortega J, Robledo-Echarren T, Cimarra-Alvarez M, Mesa del Castillo M. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy* 2002; 57:632–635).
- 52.- Lee RU, White AA, Ding D, Dursun AB, Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. Use of intranasal ketorolac and modified aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105:130-135.
- 53.- Sladek K, Szczeklik A, Cysteinyl leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma, *Eur Respir J*. 1993; 6(3):391-9.
- 54.-Cook KA, Modena BD, Wineinger NE, Woessner KM, Simon RA, White AA. Use of a composite symptom score during challenge in patients with suspected aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 118(5): 597-602.
- 55.- González-Pérez R, Poza-Guedes P, Vives-Conesa R. The nose as a target organ in the diagnosis of severe aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(3):166-9).
- 56.- Ramírez-Jiménez F. Prueba de provocación nasal modificada para la confirmación de hipersensibilidad a la Aspirina en pacientes con probable EREA. Tesis de Maestría. Universidad Nacional Autónoma de México, México, 2018.
- 57.- Williams AN, Simon RA, Woessner KM, Stevenson DD. The relationship between historical aspirin-induced asthma and the severity of asthma induced during oral aspirin challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:273–277

