

Aspirin-exacerbated respiratory disease. Case-based review

Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.

Revisión a partir de casos clínicos

Karen Estefanía Hernández-Moreno,^{1,2} Ricardo Cardona^{1,2}

Abstract

Aspirin-exacerbated respiratory disease comprises a series of signs and symptoms mainly involving the upper and lower posterior airway after the consumption of cyclooxygenase enzyme inhibitors. Adverse reactions that occur are not considered to be an allergy and are common to all non-steroidal anti-inflammatory drugs, and cross-reactivity between these agents is therefore common. The description of 3 clinical cases serves to review key aspects of this condition, such as epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and management. Adequate diagnosis and education on the use or elimination of all different NSAIDs is essential, as well as availability of different analgesic options, verified with challenge tests. Aspirin-exacerbated respiratory disease management includes surgical procedures for nasal polyp control, pharmacological treatment for asthma control and desensitization with aspirin in selected individuals.

Keywords: Hypersensitivity reaction; Cyclooxygenase enzyme; Non-steroidal anti-inflammatory drug; Chronic rhinosinusitis; Asthma; Nasal polyps; Aspirin desensitization

Este artículo debe citarse como: Hernández-Moreno KE, Cardona R. Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Situación actual y casos clínicos. Rev Alerg Mex. 2018;65(1):78-91

ORCID

Karen Estefanía Hernández-Moreno, 0000-0002-4603-3735; Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413

¹Universidad de Antioquia, Servicio de Alergología Clínica, Medellín, Colombia

²Universidad de Antioquia, Grupo Alergología Clínica y Experimental, Medellín, Colombia

Correspondencia: Ricardo Cardona. rcv2016udea@gmail.com

Recibido: 2017-10-10

Aceptado: 2017-11-03

DOI: 10.29262/ram.v65i1.315



Resumen

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina comprende un conjunto de signos y síntomas que involucran principalmente la vía aérea superior e inferior posterior al consumo de inhibidores de la enzima ciclooxigenasa. Las reacciones adversas que se presentan no se consideran una alergia y son comunes a todos los antiinflamatorios no esteroideos, por lo que la reactividad cruzada entre estos es común. La descripción de tres casos clínicos con diferentes situaciones sirve para revisar aspectos clave de la enfermedad como la epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo. El adecuado diagnóstico y educación en el uso o eliminación de los diferentes AINE es fundamental, al igual que la disposición de opciones analgésicas alternativas, comprobadas mediante pruebas de provocación. El manejo de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina incluye procedimientos quirúrgicos para el control de los pólipos nasales, tratamiento farmacológico para el control del asma y desensibilización con aspirina en individuos seleccionados.

Palabras clave: Reacción de hipersensibilidad; Enzima ciclooxigenasa; Antiinflamatorio no esteroideo; Rinosinusitis crónica; Asma; Pólipos nasales; Desensibilización a la aspirina

Abreviaturas y siglas

5-LOX, lipooxigenasa-5

AA, ácido araquidónico

AINE, antiinflamatorio no esteroideo

COX, ciclooxigenasa

CRTH₁, receptor tipo 1 de prostaglandina D

CVF, capacidad vital forzada

cysLT, cisteinil leucotrieno

EREA, enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina

IgE, inmunoglobulina E

IL, interleucina

LT, leucotrieno

LTC₄S, LTC₄ sintetasa

LXA₄, lipoxina A₄

LXB₄, lipoxina B₄

PCE, proteína catiónica del eosinófilo

PG, prostaglandina

PGD₂M, 9α11β prostaglandina F₂

RSC, rinosinusitis crónica

STAT6, transcripción 6

TC, tomografía computarizada

TSLP, linfopoyetina estromal tímica

VEF₁, volumen espiratorio forzado al primer segundo

Introducción

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA) es una entidad crónica comúnmente caracterizada por asma bronquial, rinosinusitis crónica (RSC) con pólipos nasales y reacción de hipersensibilidad de la vía aérea a la aspirina, así como a otros inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa (COX).^{1,2,3} Se encuentra dentro del amplio espectro de reacciones de hipersensibilidad inducida por los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como se lista en el cuadro 1. Definida por primera vez por Widal *et al.*⁴ en 1922, no fue reconocida hasta 1968

cuando Samter y Beer⁵ describieron un grupo de pacientes con pólipos nasales, asma y sensibilidad a la aspirina; síntomas conocidos como la tríada de Samter.

El consumo de AINE en estos pacientes desencadena síntomas como rinitis, conjuntivitis, laringoespasmos y broncoespasmo en los minutos posteriores a la administración del fármaco. Se ha asociado con atopia y se puede encontrar niveles altos de inmunoglobulina E (IgE) total,⁶ sin embargo, estos hallazgos no reflejan una enfermedad mediada por IgE. La fisiopatología no está completamente explicada: dentro

Cuadro 1. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad inducida por los AINE				
Tiempo de reacción	Síntomas	Reactividad cruzada entre AINE*	Enfermedad de base	Mecanismo
Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (EREA)				
Aguda	Congestión nasal, rinorrea, sibilancias y broncoespasmos	Reactividad cruzada	Asma, rinitis, pólipos nasales	Inhibición COX-1
Urticaria/angioedema exacerbada por múltiples AINE				
Aguda	Urticaria, angioedema	Reactividad cruzada	Urticaria crónica	Inhibición COX-1
Urticaria/angioedema inducida por múltiples AINE				
Aguda	Urticaria, angioedema	Reactividad cruzada	Ninguna	Probable inhibición COX-1
Anafilaxia inducida por un único AINE				
Aguda	Compromiso de al menos dos órganos, por ejemplo, piel (urticaria, angioedema) y pulmón (sibilancias, broncoespasmo)	Inducido por un único medicamento	La atopía es común	Mediado por la IgE
Reacciones tardías secundaria a AINE				
Tardía	Erupción fija por medicamento, reacciones ampollasas graves, eritema micropapular	Reactividad cruzada o inducido por un único medicamento	Ninguna	Varios: Mediado por LT, células citotóxicas, células asesinas naturales, otras

IgE = inmunoglobulina E, COX-1 = ciclooxigenasa, LT = linfocitos T. AINE de diferentes grupos según su estructura química. Tomado y traducido de Laidlaw TM, Cahill KN. current knowledge and management of hypersensitivity to aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):537-545.

de lo reportado se ha encontrado presencia de infiltración eosinofílica en la vía aérea y alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico.⁷

Descripción de casos clínicos

Caso 1

Hombre de 56 años remitido a la Unidad de Alergología Clínica de la Universidad de Antioquia por cuadro de un año de evolución consistente en rinorrea, estornudos en salva, obstrucción, cefalea frontal, dolor en maxilares y escurrimiento posterior. Al momento de la consulta se encontraba en tratamiento con esteroide nasal, antihistamínico y antibiótico oral, sin mejoría clínica. Había presentado un mes atrás un episodio de broncoespasmo, con exacerbación de los síntomas nasales posterior al consumo de naproxeno (derivado del ácido propiónico). Con cuadros similares pre-

vios con ibuprofeno (derivado del ácido propiónico) y diclofenaco (derivado del ácido acético), toleraba 1 g de acetaminofén (para-aminofenol). Entre sus antecedentes se encontraba una polipectomía (dos meses atrás) y una hospitalización por síndrome de Stevens-Johnson secundario a piroxicam (oxicam, derivado del ácido enólico). Al examen físico se observó mucosa nasal eritematosa, hipertrofia de cornetes, escurrimiento posterior seroso escaso y sin evidencia de nuevos pólipos nasales. Se realizó diagnóstico de EREA, por lo que se cambió el esteroide nasal y el antihistamínico; el paciente fue integrado a un protocolo de desensibilización con aspirina (derivado del ácido acetilsalicílico) de nueve horas de duración hasta llegar a una dosis total de 650 mg de aspirina.⁸ Se continuó dosis de mantenimiento de 650 mg cada 12 horas y disminución gradual.

Seis años después de la desensibilización, el paciente continuaba con una dosis de 81 mg de aspirina cada 12 horas, con seguimiento clínico anual, adecuado control de los síntomas, sin evidencia de crecimiento de nuevos pólipos ni reacciones adversas al medicamento.

Caso 2

Mujer de 30 años, atendida en la Unidad de Alergología Clínica de la Universidad de Antioquia por episodio de angioedema en párpados, labios, lengua y paladar asociado con tos y disnea minutos después del consumo de ácido acetilsalicílico, por lo que requirió adrenalina intramuscular, con mejoría a los 30 minutos. En la anamnesis refirió eventos similares con el consumo de diclofenaco y dipirona (pirazolona, derivado del ácido enólico), así como erupciones con el consumo de naproxeno; toleraba 1 g de acetaminofén. En la revisión por sistemas describió rinorrea, obstrucción, prurito nasal, cefalea frontal, escurrimiento posterior de tres años de evolución y asma de inicio un año atrás; en tratamiento con esteroide bronquial con control parcial. Entre los antecedentes personales refirió enfermedad por reflujo gastroesofágico y gastritis crónica de difícil control.

Al examen físico presentó mucosa nasal pálida, hipertrofia bilateral de cornetes sin evidencia de pólipos y escurrimiento posterior espeso. La espirometría reveló capacidad vital forzada (CVF) de 96 %, volumen espiratorio forzado al primer segundo (VEF₁) pre de 97 % y post de 97 %, cambio de 0 y relación VEF₁/CVF de 102 %. La tomografía computarizada mostró sinusitis crónica y en el reporte de otorrinolaringología se consideró necesario realizar cirugía endoscópica funcional de senos paranasales. Se diagnosticó anafilaxia y EREA. Se decidió no iniciar desensibilización por contraindicación de patología gastroesofágica de difícil control. Se inició la prescripción de 300 mg de omalizumab cada mes y estudios para establecer alternativa analgésica.

Se llevó a cabo prueba de provocación oral con meloxicam (oxicam derivado del ácido enólico), la cual fue negativa. El reporte quirúrgico indicó resección de pólipo en seno maxilar izquierdo. Al momento de concluir esta investigación se encontraba en seguimiento cada seis meses, con buena respuesta clínica, asintomática y sin evidencia de crecimiento de nuevos pólipos nasales.

Caso 3

Mujer de 33 años atendida en la Unidad de Alergología Clínica de la Universidad de Antioquia, con antecedentes de rinitis crónica desde la infancia, quien indicó empeoramiento de los síntomas nasales de seis meses de evolución. Refirió rinorrea hialina abundante, prurito nasal intenso, estornudos en salva y obstrucción nasal cíclica diaria asociados con anosmia y tos nocturna diaria. Negaba tos diurna, intolerancia al ejercicio o crisis asmáticas. Además, indicó que los síntomas se exacerbaban con el consumo de ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y 1000 mg de acetaminofén. Toleraba etoricoxib (inhibidor COX-2 selectivo) y nimesulida (sulfonanilida).

Al momento del examen físico se observó mucosa nasal violácea, rinorrea abundante, hipertrofia bilateral de cornetes, sin evidencia de pólipos nasales; con la espirometría se registró CVF de 83 %, VEF₁ pre de 64 %, post de 71 %, con cambio de +14 y relación VEF₁/CVF de 78 %. La prueba de provocación fue negativa para todos los aeroalérgenos probados. Se diagnosticó EREA, por lo que se prescribió un antihistamínico oral, un esteroide nasal y un bronquial. Posteriormente se realizó prueba de provocación con meloxicam, la cual fue negativa. En el seguimiento, la paciente refirió buen control de los síntomas, sin crisis asmáticas, evidencia de crecimiento de nuevos pólipos nasales o desarrollo de nuevas intolerancias a algún AINE.

Epidemiología

El consumo de AINE se ha asociado con diferentes eventos adversos como el sangrado gastrointestinal y alteraciones en la función renal si la administración del fármaco es crónica. Las reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas con menor frecuencia, llegando a ser de aproximadamente de 1.9 %.⁹ Para Latinoamérica, los inhibidores de la COX-1 son la primera causa de eventos adversos tipo B (no predecibles), aproximadamente de 52.5 % según Járes *et al.*¹⁰ Dependiendo de la metodología empleada se estima que la EREA puede afectar entre 5.5 y 12.4 % de la población general, prevalencia que aumenta a 7.5 % en pacientes con asma,¹¹ llegando hasta 14.8 % en asma grave. Entre los pacientes con RSC crónica con pólipos nasales se calcula que puede ser de 8.7 %.¹¹ La prevalencia de atopia se ha reportado en 84 %, según lo encontrado por Stevens *et al.*¹²

No se conoce la prevalencia exacta de los pólipos nasales en el EREA, ya que estos pueden ser pequeños, delgados y localizarse alrededor del meato medio y su visualización en la rinoscopia anterior puede dificultarse por la presencia de cornetes edematizados y por la aplicación de esteroides tópicos que puede contraerlos, sin embargo, se considera que es de aproximadamente 100 %.^{7,13} Cuando se compararon pacientes asmáticos se encontraron pólipos en 10 % de los tolerantes y aproximadamente en 60 a 70 % de los no tolerantes.¹⁴ Las polipectomías y cirugía de senos paranasales fueron dos veces más frecuentes en los pacientes con EREA, con una edad al momento de la primera cirugía de 40 años contra 43 años cuando se compararon con pacientes con RSC con pólipos nasales tolerantes a la aspirina.¹² Generalmente, los síntomas iniciaron entre la tercera y cuarta décadas de la vida, con predominio en el sexo femenino, aunque fueron más graves en los hombres. El curso de la enfermedad es crónica, con síntomas de difícil manejo y resistentes al tratamiento farmacológico.⁷

Fisiopatología

Actualmente, la fisiopatología de la enfermedad no está completamente entendida y aunque la identificación de un desequilibrio en un único mecanismo patológico pareciera ser poco probable,¹⁵ se ha sugerido un papel importante en la alteración de

la regulación del metabolismo del ácido araquidónico (AA), por lo observado en grupos de individuos con asma y reacciones de hipersensibilidad *versus* individuos con asma, tolerantes y sin asma.¹⁶ Los pacientes con EREA muestran incremento basal en los niveles de los productos de la activación de mastocitos (histamina, triptasa y leucotrieno [LT] E₄) en fluidos nasal y urinario cuando se contrastan con pacientes asmáticos tolerantes.¹⁷ Adicionalmente, la administración de aspirina o de otros AINE lleva a incremento en las diferentes aminas vasoactivas, como también en el LTE₄.¹⁸

Se conoce que la prostaglandina (PG) E₂, producto de la acción enzimática de la COX-1, actúa como un inhibidor de los eosinófilos y estabiliza los mastocitos mediante su receptor (receptor 2 de la PGE₂).^{3,6} Aunque los inhibidores de la COX lleven a depleción de esta, el factor responsable de la alteración en la activación de los mastocitos y la producción de los cisteinil leucotrienos (cysLT) en la EREA continúa siendo desconocido.

El metabolismo del AA lleva a la producción de cysLT (LTC₄, LTD₄, LTE₄) mediante la lipooxigenasa-5 (5-LOX) en presencia de la proteína activadora de la 5-LOX (FLAP) junto con la LTC₄ sintetasa (LTC₄S). Su acción es contrarrestada por el efecto de las lipoxinas, en especial lipoxina A₄ (LXA₄) y lipoxina B₄ (LXB₄), mediado por 12-LOX al antagonizar el receptor de leucotrienos¹⁶ (figura 1). La alteración

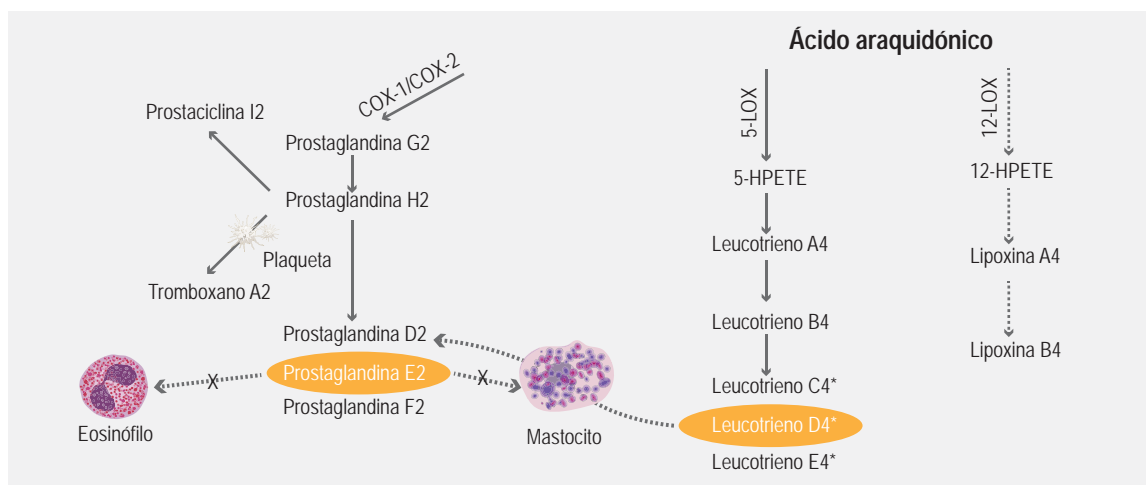


Figura 1. Metabolismo del ácido araquidónico. 5-HPETE = 5-ácido hidroperoxi eicosatetraenoico, 5-LOX = 5-lipooxigenasa, 12-LOX = 12-lipooxigenasa, COX = ciclooxigenasa, cysLT = cisteinil leucotrienos.

en esta homeostasis, con cambio en el balance hacia los mediadores proinflamatorios, lleva a disminución de la PGE_2 , con incremento en la producción de leucotrienos, cysLT y PGD_2 , con aumento de la broncoconstricción.

El leucocito a través de la LCT_4S , las plaquetas y las células endoteliales puede producir directamente cysLT a través de un proceso conocido como biosíntesis celular. Debido a que las plaquetas carecen de 5-LOX y FLAP, al unirse a los neutrófilos, toman el LTA_4 proveniente de los leucocitos y rápidamente lo convierten a LTB_4 o LTC_4 mediante la LTA_4 hidrolasa (LTA_4H) y la LTC_4S , respectivamente.¹⁶ La hidrólisis secuencial de los aminoácidos en medio extracelular transforma el LTC_4 a LTD_4 (un broncoconstrictor más potente que la histamina) y a LTE_4 (el metabolito más estable de los cysLT).⁶ En los pacientes con EREA, la producción de cysLT en el tejido bronquial se incrementa hasta cinco veces más al compararse con la de pacientes con asma tolerantes y 18 veces mayor cuando se compara con la de individuos sanos,¹⁹ similar a lo observado en orina. Christie *et al.*¹⁷ han reportado niveles 10 veces mayores del LTE_4 urinario en pacientes con EREA respecto a los pacientes asmáticos tolerantes. Además, el grado del incremento basal del LTE_4 urinario se ha asociado con el grado de disminución del VEF_1 durante la provocación oral.^{15,20}

El efecto de los cysLT , principalmente LTC_4 y LTD_4 , se ejerce a través de la interacción con sus dos receptores, cysLT_1R y cysLT_2R , y recientemente se ha descrito un tercero denominado GPR99, al cual se une el LTE_4 .²¹ Se ha observado que los pacientes con EREA tienen mayor reactividad de la vía aérea a este leucotrieno y pareciera que el GPR99 tuviera un papel importante en la secreción mucosa de la vía respiratoria.²² Aún no se conoce la ubicación exacta de este receptor en el humano.¹⁶

Como se mencionó, las prostaglandinas, principalmente la PGE_2 , son fundamentales para mantener el balance antiinflamatorio, sin embargo, la sobreproducción de la PGD_2 se ha asociado con patogénesis de la enfermedad.

La interacción de la PGD_2 con los diferentes receptores puede generar vasodilatación a través del receptor tipo 1 de prostaglandina D (CRTH_1) y quimiotaxis de eosinófilos, basófilos, linfocitos del sistema inmune innato tipo 2, por medio del receptor tipo 2 de prostaglandina D (CRTH_2); también oca-

siona broncoespasmos mediante la interacción con el receptor de prostanooides T.²³ Al igual que el LTE_4 , los metabolitos urinarios basales de la PGD_2 se encuentran aumentados en los pacientes con EREA y se incrementan hasta cuatro veces después de la provocación oral, cuando se comparan con controles y sujetos asmáticos tolerantes.²⁴ Este incremento se correlaciona positivamente con la caída del VEF_1 y la presencia de síntomas nasosinusales. Los niveles extremadamente altos de PGD_2 también se han encontrado en el sistema cutáneo y gastrointestinal de los pacientes con síntomas después del reto oral.²⁴ La causa de este desequilibrio no se conoce, aunque se habla de una posible alteración en la respuesta inmune innata. La interleucina (IL) 33 y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) pueden activar los mastocitos, dirigir la inflamación eosinofílica y la producción de IgE en ausencia de una respuesta inmune adaptativa.^{25,26} Buchheit *et al.*²⁶ reportaron mayor activación de la TLSP en el tejido polipoide de los pacientes con EREA cuando la compararon con la de pacientes con pólipos tolerantes a la aspirina, activación que se correlaciona fuertemente con la expresión de la PGD_2 sintetasa.

Aun cuando los mastocitos son una fuente importante de producción de leucotrienos en la enfermedad, pareciera necesitarse una fuente adicional que desencadene la activación de estas células. Actualmente hay evidencia que involucra la activación plaquetaria en la patogénesis de la enfermedad. En el tejido nasal-polipoide y sanguíneo de los pacientes con EREA se ha encontrado aumento de los agregados de leucocitos-plaquetas cuando se compara con el de los individuos asmáticos tolerantes y los controles. Estos agregados se correlacionan positivamente con el nivel urinario de LTE_4 .²⁷ Además, Mitsui *et al.*²⁸ han reportado aumento en la expresión de los marcadores de activación de las plaquetas de sangre periférica en estos pacientes al compararlos con los asmáticos tolerantes y los pacientes con neumonía eosinofílica crónica; tanto la P-selectina como el CD63 se correlacionan positivamente con el porcentaje de adhesión plaqueta-eosinófilo y la concentración urinaria de LTE_4 . En cuanto a los eosinófilos, parecieran estar más en relación con su capacidad de cambiar el perfil antiinflamatorio de las células cuando actúan en sinergismo con los mastocitos, como lo reportan Steinke *et al.*³ Aunque no se ha observado un papel significativo de los basófilos

como prueba diagnóstica debido a su baja sensibilidad, un estudio *in vitro* registró activación de estos por mecanismos diferentes a la IgE.²⁹

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con EREA generalmente experimentan una variedad de síntomas que pueden ir desde congestión nasal, rinorrea, sibilancias y broncoespasmo, incluso síntomas cutáneos y gastrointestinales en un subgrupo de pacientes.³⁰ Usualmente se presentan entre 30 y 60 minutos (cuando se alcanza la concentración sistémica) y hasta tres horas después de la ingesta de dosis terapéuticas de aspirina o AINE³ tipo ibuprofeno, naproxeno, ketorolaco o de dosis altas de acetaminofén (> 1000 mg).¹⁵ En la mayoría de los casos, los inhibidores selectivos de la enzima COX-2 son bien tolerados, no obstante, existe un riesgo teórico con los inhibidores duales tipo meloxicam, especialmente a dosis altas.⁵

Los síntomas nasales pueden iniciar como rinitis leve relacionada con anosmia, la cual progresa a pansinusitis persistente grave y pólipos nasales con crecimiento rápido posterior a la polipectomía.³¹ Los primeros síntomas nasales son la obstrucción y la rinorrea crónica, generalmente de inicio en la tercera década de la vida.¹ También pueden ocasionar dolor facial, goteo posnasal, cefalea, rinorrea purulenta, dolor dental, sensación de presión ótica y halitosis. Por la alteración del sueño, los pacientes pueden referir además somnolencia diurna.³² Se considera una enfermedad de la vía aérea superior grave cuando no se logra un adecuado control de los síntomas a pesar de un adecuado tratamiento médico.³³

Los pólipos nasales de estos pacientes pueden protruir anterior en fosas nasales o posterior a nasofaringe.³² La histología generalmente reporta abundante infiltrado eosinofílico, al igual que la citología de secreción nasal, en la que además se puede encontrar productos de la activación de eosinófilo como la proteína catiónica del eosinófilo (PCE). Típicamente estos pacientes requieren múltiples intervenciones quirúrgicas.³⁴

El asma no siempre está presente, generalmente se inicia en la vida adulta, es persistente, grave y difícil de tratar. Se manifiesta entre uno a tres años después del desarrollo de los síntomas nasales, aunque puede aparecer concomitantemente o antes de estos. Las exacerbaciones son frecuentes y están relacionadas con los episodios de sinusitis.³⁴ La fun-

ción pulmonar muestra aumento del volumen residual con disminución de la capacidad de difusión, producto del incremento del remodelamiento bronquial.^{35,36} Estos pacientes se caracterizan por mayor número de visitas a los servicios de urgencias, hospitalizaciones y uso de esteroides orales.^{11,34}

Es importante resaltar que se ha asociado hipersensibilidad al alcohol en EREA; 77 a 83 % de los pacientes reportó síntomas respiratorios de vía aérea superior o inferior asociados con el consumo del alcohol,⁹ generalmente posterior al inicio de la enfermedad. Esta característica clínica puede aumentar el índice de sospecha.³⁷

Diagnóstico

Una historia clínica de reacción de hipersensibilidad tipo exacerbación del asma o rinitis secundaria al consumo de AINE es altamente sugestiva de EREA, especialmente si hay anosmia y pólipos nasales, que se visualizan en la rinoscopia anterior, fibronasolaringoscopia o tomografía computarizada (TC). La probabilidad de tener un reto positivo es de 42 % en pacientes con historia de asma y pólipos nasales tolerantes a la aspirina, que aumenta a 80 % cuando se asocia con reacciones de hipersensibilidad y hasta a 82 % si hay dos o más reacciones, pero puede ser hasta de 100 % si las reacciones han sido graves.³⁸ Sin embargo, 16 % de los asmáticos puede reportar EREA por broncoespasmo secundario a la ingesta de aspirina,³⁸ así como 15 % de los pacientes puede no ser consciente de su intolerancia.⁹ Pacientes con pólipos y asma puede que nunca hayan consumido algún AINE o su consumo sea ocasional, de forma que no perciban los efectos adversos. El uso de modificadores de los leucotrienos puede inhibir por completo las manifestaciones clínicas. Además, pacientes con una enfermedad grave pueden tener dificultades para percibir un cambio agudo de la función pulmonar tras el consumo de los medicamentos.⁹

A la fecha no existen pruebas *in vitro* que permitan confirmar el diagnóstico;^{1,35} por lo tanto, la prueba de oro confirmatoria continúa siendo la provocación con inhibidores de la COX-1.^{1,2,32,35} Esta prueba de provocación se realiza principalmente con aspirina, aunque también existen protocolos con otros AINE como ketorolaco.³⁰ La vía de administración puede ser oral, inhalación nasal, bronquial e intravenosa.^{34,39} La sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de estas pruebas

varían según el método utilizado. La provocación oral tiene una sensibilidad de 89 % y una especificidad de 93 %, con un valor predictivo negativo de 77 %.⁴⁰ En la provocación nasal, estos valores cambian según el medicamento usado. La sensibilidad se encuentra entre 78 y 80 %, la especificidad entre 64 y 92.5 % y el valor predictivo negativo entre 64 y 89 % (cuadro 2).^{30,41,42}

Para el reto oral, en el método de Stevenson³⁹ se inicia con dosis baja de aspirina (30 mg), la cual se va incrementando cada dos a tres horas por 72 horas hasta completar los 1000 mg. Actualmente existen protocolos de menor duración en los cuales se administran cuatro dosis, con incremento cada 90 minutos hasta llegar a una dosis de 325 mg.^{9,8} Antes de la administración de las dosis incrementales se evalúa la función pulmonar. El paciente debe presentar un adecuado control del asma, con un VEF₁ mínimo de 1.5 L o > 70 % del predicho^{35,39} para la realización de la prueba. Debe haber suspendido los antihistamínicos y los medicamentos modificadores de los leucotrienos siete días antes. La prueba se considera positiva si hay una caída del VEF₁ > 15 % con respecto al basal o aumento o presencia de al menos dos de los siguientes síntomas: congestión nasal, rinorrea, sibilancias, prurito nasal u ocular. La dosis inmediatamente por debajo de la dosis de reacción en la provocación puede ser usada como de inicio en una posterior desensibilización, si se requiere³⁵ (cuadro 2).

La provocación nasal con ketorolaco es otra opción diagnóstica, especialmente si hay contraindicaciones para el reto oral o bronquial,⁴¹ este último es mejor y más rápido. No debe realizarse en pacientes con obstrucción nasal grave, incluyendo poliposis significativa. Se considera el método más seguro, sin embargo, existe el riesgo de reacciones sistémicas y broncoespasmo.^{30,41}

Manejo

El manejo de la EREA es multidisciplinario y depende del estado y la gravedad del paciente;³² incluye educar al paciente, evitar los AINE, tratamiento médico o quirúrgico para el control de los pólipos nasales, tratamiento farmacológico para el control del asma y desensibilización con aspirina en individuos seleccionados.^{1,7,32}

Es importante que el paciente reconozca la naturaleza de su enfermedad. El médico debe asegurar que se comprenda la relación temporal de las exa-

Cuadro 2. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las diferentes pruebas de provocación, según la vía utilizada

Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo negativo
Oral		
89 %	93 %	77 %
Bronquial		
77 %	93 %	64 %
Nasal		
80 % (78 %*)	92.5 % (64 %*)	89 % (64 %*) VPP: 78 %*

*Provocación nasal con ketorolaco.

cerbaciones de la rinitis y el asma y el deterioro de la función pulmonar con el consumo de AINE, por lo cual es necesaria su evitación. Medicamentos como antigripales también deben evitarse. El asma puede tener otros exacerbantes, por lo cual se debe garantizar el uso continuo del tratamiento controlador. Además, al paciente se le debe ofrecer alternativas analgésicas seguras a través de pruebas de provocación,⁴³ como acetaminofén (< 1000 mg), inhibidores parciales de COX (meloxicam, nimesulida) o inhibidores selectivos de la COX-2 (cuadro 3).^{7,39,44,45,46}

Antes de la polipectomía es necesario que el paciente haya recibido tratamiento farmacológico,^{32,47} que comprende lavados nasales, esteroides tópicos y en ocasiones ciclos cortos de esteroides orales. Los modificadores de los leucotrienos, por interactuar en la vía del AA, tienen impacto en el tratamiento del asma como también en la RSC con pólipos nasales.⁴⁸ Tanto los antagonistas del cysLT₁R (montelukast, zafirlukast y pranlukast) como los inhibidores de la 5-LOX (ziluetón) mejoran la función pulmonar, disminuyen la necesidad de medicamentos de rescate, mejoran la puntuación de síntomas y de la calidad de vida.^{25,35} El montelukast (único disponible en Colombia) ha demostrado mejoría de los síntomas nasales con aumento en la escala de síntomas de 72 %, ⁴⁸ aunque no se ha observado mayor impacto en la reducción de los pólipos.^{32,49} La respuesta en la función pulmonar es similar a la encontrada en los pacientes asmáticos tolerantes.

Actualmente existen algunos reportes de casos^{50,51} y ensayos clínicos que han evaluado el efecto de anticuerpos monoclonales como el omalizumab en la EREA. Philips-Angles *et al.*⁵² han reportado disminución en el número de exacerbaciones, mejo-

Cuadro 3. Clasificación de los AINE basada en el porcentaje de inhibición de las enzimas COX-1 y COX-2^{39,44,45,46}

Inhibidores COX-1 selectivos (inhibidores de COX-2 a dosis altas)

Ketorolaco*

Flurbiprofeno*

Ketoprofeno*

Indometacina*

Ácido acetilsalicílico*

Naproxeno*

Tolmetina*

Piroxicam*

Sulindaco*

Diclofenaco*

Etodolaco*

Fenoprofeno*

Ibuprofeno*

Diflunisal

Ácido mefenámico*

Inhibidores débiles COX-1 (inhibición parcial de COX-1 a dosis altas; sin inhibición de COX-2)

Acetaminofén*

Salsalato

Inhibidores COX-2 preferencial (inhibidores de COX-1 a dosis altas)

Nimesulida*

Meloxicam*

Inhibidores COX-2 preferencial (sin inhibición de COX-1)

Celecoxib*

Lumiracoxib

Etoricoxib*

Rofecoxib*

Valdecoxib

*Disponible en Colombia. Tomado y traducido de Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3(1):3-10.

ría de la calidad de vida y restauración de la tolerancia a la aspirina en pacientes con asma grave de difícil control. Gevaert *et al.*⁵³ encontraron mejoría de los síntomas nasales y reducción significativa en la puntuación total de pólipos nasales por endoscopia,

confirmada en la tomografía mediante la puntuación de Lund-Mackay luego de 16 semanas de tratamiento, si bien la reducción evaluada en la tomografía no fue estadísticamente significativa en el grupo de asma no alérgica.

El mecanismo del efecto del omalizumab en estos pacientes no está claro. Se habla de una posible producción local policlonal de IgE desencadenada por la enterotoxina del *Staphylococcus aureus* en la mucosa nasal.^{53,54} Hayashi *et al.*⁵⁵ han encontrado reducción urinaria del LTE₄, el metabolito urinario de la PGD₂, el 9α11β prostaglandina F₂ (PGD₂M) después de 12 meses de tratamiento, por lo que este anticuerpo monoclonal podría inhibir la activación del mastocito y la sobreproducción de leucotrienos en estos pacientes.⁵⁵ Aún se requieren estudios que confirmen estos hallazgos y respalden su uso en el EREA.

A pesar de los tratamientos mencionados, numerosos pacientes no logran el control de sus síntomas, presentan progresión de la enfermedad y requieren múltiples intervenciones quirúrgicas.^{31,56,57} La desensibilización con aspirina ha mostrado ser efectiva para el control a largo plazo de los pólipos nasales,^{58,59} hay evidencia suficiente que demuestra mejoría en la calidad de vida, el olfato y la puntuación de síntomas nasales y bronquiales, además reduce la necesidad de uso de esteroides sistémicos, así como los episodios de sinusitis infecciosa.^{57,58,60} Su objetivo es inducir un estado temporal de tolerancia al medicamento, sin embargo, la aspirina debe ser administrada diariamente para conservar ese estado.^{56,61} La suspensión del medicamento mayor a 72 horas requiere una nueva desensibilización. El mecanismo fisiopatológico por medio del cual ejerce sus efectos aún no es entendido, pero estudios recientes han sugerido inhibición directa de la tirosina cinasa y de las señales del transductor de señal y activador de la transcripción 6 (STAT6), llevando a inhibición de la producción de IL-4.^{18,62}

Las indicaciones para su realización son las siguientes:^{7,56,57}

- Pacientes con RSC con pólipos nasales resistentes al tratamiento farmacológico que requieran más de una intervención quirúrgica. La evidencia es menor para el control de los síntomas bronquiales.
- Pacientes con necesidad de aspirina para el manejo de la enfermedad cardiovascular.

- Pacientes que requieran AINE en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como las reumatológicas.

Idealmente, la desensibilización debe llevarse a cabo entre dos y cuatro semanas después de la polipectomía. Es un procedimiento con riesgo potencial de producir broncoespasmo, laringoespasmo, síntomas cutáneos y gastrointestinales, por lo que debe ser ejecutado por un médico especialista en el área y en un lugar adecuadamente equipado. Existen varios protocolos que se diferencian por los tiempos de intervalo entre dosis,⁵⁹ generalmente se inicia con 20 a 40 mg de aspirina, la cual se va incrementando cada 90 minutos, durante un periodo de nueve horas hasta llegar a 325 mg sin que se presenten reacciones,^{8,39,47,56,63} dosis en la que el protocolo de desensibilización se completa como se ve en la figura 2. La dosis óptima de mantenimiento no se ha establecido, pero debe ser individualizada en cada paciente.^{8,39} Se recomienda que se alcance una dosis inicial de 1300 mg de aspirina (650 mg dos veces al día) durante un mes, al término del cual si hay mejoría de los síntomas se puede comenzar un descenso. Existen diferentes esquemas de reducción progresiva: se puede disminuir a una tableta de 325 mg mensualmente, pudiendo ser 650 mg en la mañana y 350 mg en la noche o 350 mg dos veces

al día.^{8,39,56} Los pacientes que no toleren el descenso presentarán empeoramiento de los síntomas en las dos semanas siguientes.⁹ Dosis de 81 mg pueden ser suficientes para mantener el estado de tolerancia en los pacientes que requieran cardioprotección, sin embargo, es una dosis subóptima para el control de la inflamación en la vía respiratoria.⁸

Los efectos secundarios de la aspirina, como la epigastralgia, el sangrado gastrointestinal, el sangrado de otro origen (epistaxis) y la urticaria constituyen las principales causas de suspensión de la dosis de mantenimiento. Se han presentado en 14 % de los pacientes que continuaron con dosis de 650 mg dos veces al día durante un año.⁶⁰

Conclusiones

La EREA es una enfermedad crónica, compleja, que requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico, especialmente en los pacientes con asma grave resistente al tratamiento. Su fisiopatología aún no se comprende del todo, hay amplia evidencia que soporta una sobreproducción de cysLT y PGD₂ al presentarse los síntomas. Nuevos datos señalan el papel clave de la respuesta inmune innata en el desarrollo de la enfermedad, así como la influencia celular en la persistencia de la inflamación crónica.

Los inmunomoduladores tipo omalizumab han mostrado una respuesta favorable en el control de

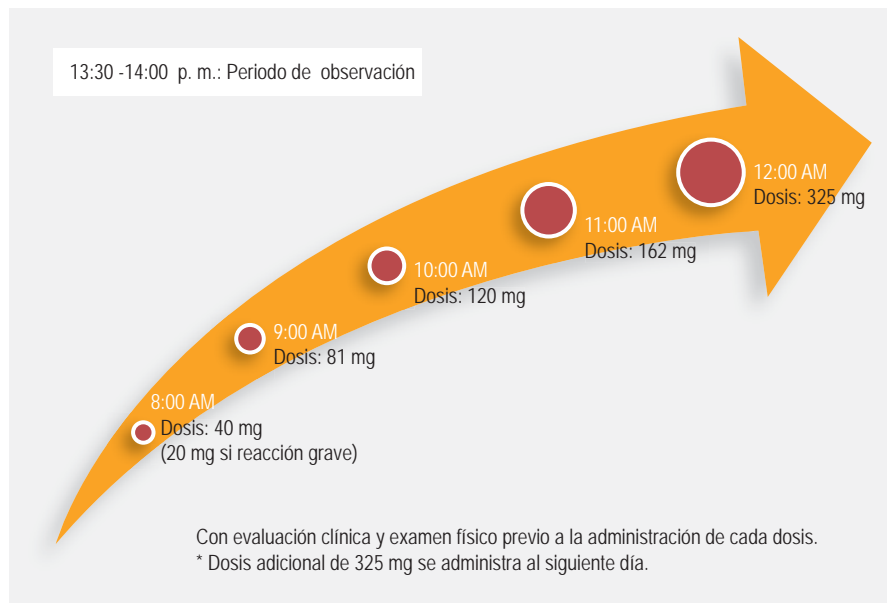


Figura 2. Protocolo de desensibilización de 9 horas para pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. Se realiza evaluación clínica y examen físico antes de la administración de cada dosis. Se administra una dosis adicional de 325 mg al siguiente día.

los síntomas, con un efecto prometedor en la progresión de los pólipos nasales. Se necesitan estudios adicionales que permitan ampliar estos hallazgos y establecer nuevas opciones terapéuticas. La provocación con aspirina y otros AINE continúa siendo la prueba diagnóstica confirmatoria. La desensibilización es una herramienta útil y eficaz en el manejo de estos pacientes, sin embargo, debe ser empleada

cuando ya no existan otras opciones terapéuticas y en pacientes seleccionados, debido al riesgo a largo plazo del uso crónicos de inhibidores de la COX-1.

Agradecimientos

A Manuela Tejada Giraldo, integrante del Grupo Alergología Clínica y Experimental (GACE), por la edición de este manuscrito.

Referencias

1. Sakalar EG, Muluk NB, Kar M, Cingi C. Aspirin-exacerbated respiratory disease and current treatment modalities. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(3):1292-1300. DOI: 10.1007/s00405-016-4273-1
2. Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory diseases-new prime suspects. *N Engl J Med.* 2016;374(5):484-488. DOI: 10.1056/NEJMcibr1514013
3. Steinke JW, Negri J, Liu L, Payne SC, Borish L. Aspirin activation of eosinophils and mast cells: Implications in the pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Immunol.* 2014;193(1):41-47. DOI: 10.4049/jimmunol.1301753
4. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(4):773-786. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.07.024
5. Samter M, Beers R. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its Pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1968;68(5):975-983. DOI: 10.7326/0003-4819-68-5-975
6. Cahill KN, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Mediators and mechanisms of a clinical disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):764-766. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.025
7. Mullol J, Picado C. Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin NA.* 2017;33(2):163-176. DOI: 10.1016/j.iac.2012.11.002
8. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, Settipane RA, et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: A practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(2):172-174. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60692-8
9. Laidlaw TM, Cahill KN. Current knowledge and management of hypersensitivity to aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):537-545. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.10.021
10. Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(3):282-289. DOI: 10.1016/j.anai.2014.06.019
11. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):676-681. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.020
12. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1061-1070. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.027
13. Vento SI, Ertama LO, Hytönen ML, Wolff CH, Malmberg CH. Nasal polyposis: Clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85(3):209-214. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62468-4
14. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;59(1):17-21. Disponible en: [http://www.jacionline.org/article/0091-6749\(77\)90171-3/pdf](http://www.jacionline.org/article/0091-6749(77)90171-3/pdf)
15. Cahill KN, Laidlaw TM. Pathogenesis of aspirin-induced reactions in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(4):681-691. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.005
16. Parker AR, Ayars AG, Altman MC, Henderson WR. Lipid mediators in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(4):749-763. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.009

17. Christie PE, Tagari P, Ford-hutchinson AW, et al. Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects 1-3. *Am Rev Respir Dis.* 1990;143(5 Pt 1):1025-1029.
18. Hill J, Burnett T, Katial R. Mechanisms of benefit with aspirin therapy in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(4):735-747. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.011
19. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Lam K, Austen ST, et al. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest.* 1998;101(4):834-846. DOI: 10.1172/JCI620
20. Tanaka W, Tozzi CA, Reiss TF, Green SA, Malice MP. Increase in urinary leukotriene LTE4 levels in acute asthma: correlation with airflow limitation. *Thorax.* 2004;59(2):100-104. DOI: 10.1136/thx.2004.006825
21. Kanaoka Y, Maekawa A, Austen KF. Identification of GPR99 protein as a potential third cysteinyl leukotriene receptor with a preference for leukotriene E4 ligand. *J Biol Chem.* 2013;288(16):10967-10972. DOI: 10.1074/jbc.C113.453704
22. Bankova LG, Lai J, Yoshimoto E, Boyce JA, Austen KF, Kanaoka Y, et al. Leukotriene E4 elicits respiratory epithelial cell mucin release through the G-protein-coupled receptor, GPR99. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(22):6242-6247. DOI: 10.1073/pnas.1605957113
23. Monneret G, Gravel S, Diamond M, Rokach J, Powell WS. Prostaglandin D2 is a potent chemoattractant for human eosinophils that acts via a novel DP receptor. *Blood.* 2001;98(6):1942-1949. DOI: 10.1182/blood.V98.6.1942
24. Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D2: A dominant mediator of aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;135(1):245-252. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.031
25. Liu T, Kanaoka Y, Barrett NA, Feng C, Lai J, Boyce JA, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease involves a cysteinyl leukotriene-driven IL-33-mediated mast cell activation pathway. *J Immunol.* 2015;195(8):3537-3545. DOI: 10.4049/jimmunol.1500905
26. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, Murphy KC, Feng C, Lee-Sarwar K, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;137(5):1566-1576. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.020
27. Laidlaw TM, Kidder MS, Bhattacharyya N, Xing W, Shen S, Milne GL, et al. Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes. *Blood.* 2012;119(16):3790-3798. DOI: 10.1182/blood-2011-10-384826
28. Mitsui C, Kajiwara K, Hayashi H, Ito J, Mita H, Ono E, et al. Platelet activation markers overexpressed specifically in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):400-411. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.041
29. Celik GE, Schroeder JT, Hamilton R, Saini S, Adkinson F. Effect of in vitro aspirin stimulation on basophils in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy.* 2010;39(10):1522-1531. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03277.x
30. Lee RU, White AA, Ding D, Dursun AB, Woessner KM, Simon RA, et al. Use of intranasal ketorolac and modified oral aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):130-135. DOI: 10.1016/j.anai.2010.05.020
31. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(5):474-478. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)62084-4
32. Graefe H, Roebke C, Schäfer D, Meyer JE. Aspirin sensitivity and chronic rhinosinusitis with polyps : a fatal combination. *J Allergy (Cairo).* 2012;2012(1):817910. DOI: 10.1155/2012/817910
33. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Lockey RJ, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). *J Allergy Clin Immunol.* 2017;124(3):428-433. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.06.027
34. Fahrenholz JM. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003;24(2):113-124. DOI: 10.1385/CRIAI:24:2:113

35. Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(6):407-413. DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4370
36. Schmidt JT, De-Bruïne FT, Van-Buchem MA Van, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(4):621-626. DOI: 10.1067/mai.2002.122458
37. Woessner KM. Update on aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(1):2. DOI: 10.1007/s11882-017-0673-6
38. 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*. 2008;100(5):420-425. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60465-6
39. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(1):3-10. DOI: 10.4168/aaair.2011.3.1.3
40. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA2LEN guideline: Aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy*. 2007;62(10):1111-1118. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01409.x
41. Miller B, Mirakian R, Gane S, Larco J, Sannah AA, Darby Y, et al. Nasal lysine aspirin challenge in the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):874-880. DOI: 10.1111/cea.12110
42. White A, Bigby T, Stevenson D. Intranasal ketorolac challenge for the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(2):190-195. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60012-9
43. Herrera-Morales CI, Cardona-Villa R, Gómez-Henao C, Holguín-Gómez RM, Ramírez-Giraldo RH, Chinchilla-Mejía CF, et al. Safety of meloxicam oral provocation challenge in patients with NSAID reaction. *World Allergy Organ J*. 2015;8(Suppl 1):777. DOI: 10.1186/1939-4551-8-S1-A265.
44. Patrono C, FitzGerald GA. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*. 2001;345(6):433-442. DOI: 10.1056/NEJM200108093450607
45. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(13):7563-7568. DOI: 10.1073/pnas.96.13.7563
46. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*. 2008;11(2):81-110. Disponible en: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/jpps/article/viewFile/4128/3358>
47. Walgama ES, Hwang PH. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2017;50(1):83-94. DOI: 10.1016/j.otc.2016.08.007
48. Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2000;79(1):18-20:24-25.
49. Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: A meta-analysis and systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(6):482-489. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3976
50. Bergmann KC, Zuberbier T, Church MK. Omalizumab in the treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(3):459-460. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.01.012
51. Porcaro F, Di-Marco A, Cutrera R. Omalizumab in patient with aspirin exacerbated respiratory disease and chronic idiopathic urticaria. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(5):E26-E28. DOI: 10.1002/ppul.23615
52. Phillips-Angles E, Barranco P, Lluch-Bernal M, Dominguez-Ortega J, López-Carrasco V, Quirce S. Aspirin tolerance in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease following treatment with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):842-845. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.013.
53. Gevaert P, Calus L, Van-Zele T, Blomme K, De-Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):110-116. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.047

54. Zhang N, Holtappels G, Gevaert P, Patou J, Dhaliwal B, Gould H, et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. *Allergy*. 2011;66(9):141-148. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02448.x
55. Hayashi H, Mitsui C, Nakatani E, Fukutomi Y, Kajiwara K, Watai K, et al. Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and $9\alpha11\beta$ prostaglandin F2 overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1585-1587. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.09.034
56. Cardona-Villa R, Diez-Zuluaga LS, Ramírez-Giraldo RE, Sánchez-Caraballo JM. Desensibilización al ácido acetil-salicílico como tratamiento para la enfermedad respiratoria exacerbada por antiinflamatorios no esteroides. *Iatreia (Medellín)*. 2014;27(3):299-308.
57. Cardona-Villa R, Ramírez RH, Reina Z, Escobar MF, Morales E. Alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroides: desensibilización exitosa en tres casos y revisión de la literatura. *Biomédica*. 2009;29:181-190. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v29n2/v29n2a03.pdf>
58. Cho K, Soudry E, Psaltis AJ, Nadeau KC, McGhee SA, Nayak JV, et al. Long-term sinonasal outcomes of aspirin desensitization in aspirin exacerbated respiratory disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151(4):2-8. DOI: 10.1177/0194599814545750.
59. Cortellini G, Caruso C, Romano A. Aspirin challenge and desensitization: How, when and why. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):247-254. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000374
60. 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;111(1):180-186. DOI: 10.1067/mai.2003.7
61. Waldram JD, Simon RA. Performing aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(4):693-703. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.006
62. Steinke JW, Culp JA, Kropf E, Borish L. Modulation by aspirin of nuclear phospho-signal transducer and activator of transcription 6 expression: Possible role in therapeutic benefit associated with aspirin desensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(4):724-730. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.031
63. Chen JR, Buchmiller BL, Khan DA. An hourly dose-escalation desensitization protocol for aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(6):926-931. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.06.013