

Curso 2004/05
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/4
I.S.B.N.: 84-7756-624-0

RUPERTO GONZÁLEZ PÉREZ

**Test de provocación nasal
con acetil-salicilato de lisina:
nuevo método diagnóstico en la intolerancia
a anti-inflamatorios no esteroideos**

Directores

**RAMÓN VIVES CONESA
ARTURO HARDISSON DE LA TORRE**



**SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales**

*“ Existen dos clases de hombres:
aquellos que duermen y sueñan de noche
y aquellos que sueñan despiertos y de día...
Estos son peligrosos,
porque no cederán hasta ver sus sueños
convertidos en realidad...”*

DEDICATORIA

A Paloma y Elena,

mi luz y guía en el camino de cada día.

A mis padres y Merche,

por dar sentido a la palabra Familia.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ramón Vives,

amigo, maestro y director de esta Tesis, por regalarme su cariño y experiencia durante todos estos años, además de inculcarme el gusto por el trabajo bien hecho.

A los Drs. Fernando De la Torre, Arturo Hardisson, y Ricardo Gutiérrez

por su consejo, confianza y apoyo constante.

A la Dra. Julia Rodríguez,

por su confianza y rigor ejemplar en el trabajo científico.

A Lola y Concha,

por su dedicación y profesionalidad demostrada en todo momento.

A la Dra. Ana Rosado,

por su generosidad y capacidad de trabajo en equipo.

A todo el personal del Servicio de Alergia del Hospital "Doce de Octubre",

su labor diaria ha hecho posible que este trabajo sea una realidad.

A Marce,

toda mi gratitud por su inestimable dedicación y colaboración.

A Quique y Tomás,

por hacer fácil lo difícil.

Y a todos los pacientes por su desinteresada participación en este estudio.

ABREVIATURAS:

AAS: Ácido acetil-salicílico

AMPc: Adenosin-monofosfato cíclico

AIA: Asma inducido por analgésicos

AIANE: European Network of Aspirin Induced Asthma

AINES: Anti-inflamatorios analgésicos no esteroideos

ASL: Acetil-salicilato de lisina

ATA: Asma/asmáticos tolerante/s a analgésicos

BALT: Tejido linfopitelial asociado a mucosa bronquial

COX: Ciclo-oxigenasa

CPA: Células presentadoras de antígenos

EBF: Espirometría bronquial forzada

FEM: Flujo espiratorio máximo

FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FID: Flujo aéreo inspiratorio en la fosa nasal derecha

FII: Flujo aéreo inspiratorio en la fosa nasal izquierda

FIN: Flujo aéreo inspiratorio nasal

GALT: Tejido linfopitelial asociado a mucosa intestinal

IA: Intolerancia a anti-inflamatorios analgésicos no esteroideos

ICSR: Comité Internacional para la Estandarización de la Rinomanometría

IL: Interleukinas

L-ASA: (ver ASL)

5-LO: 5-Lipo-oxigenasa

LTs: Leucotrienos

Pa: Pascales

PEF/PFEM: (ver FEM)

PFIN: Pico flujo inspiratorio nasal

PGs: Prostaglandinas

PODCCP: Provocación oral doble ciego controlada con placebo

POASC: Provocación oral abierta en simple ciego

Qx: cirugía

RAA: Rinomanometría anterior activa

RCP: Reanimación cardiopulmonar

RIN: Resistencia aérea inspiratoria nasal

RID: Resistencia aérea inspiratoria en la fosa nasal derecha

RII: Resistencia aérea inspiratoria en la fosa nasal izquierda

RMN: Rinomanometría

SS o SSF: Suero salino fisiológico

TAC: Tomografía axial computerizada

TNF: Factor de necrosis tumoral

TPB-ASL: Test de provocación bronquial con acetil salicilato de lisina

TPN-ASL: Test de provocación nasal con acetil salicilato de lisina

TPO: Test de provocación oral

VEMS: (ver FEV1)

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. AINES: Generalidades	2
1.1.1. Antecedentes históricos	2
1.1.2. Consumo mundial de analgésicos.....	5
1.1.3. Clasificación de los AINES	6
1.1.4. Farmacología de los AINES.....	6
1.1.4.1. Actividad analgésica, antitérmica y Antiinflamatoria.....	6
1.1.4.2. Actividad metabólica	7
1.1.4.3. Otras actividades.....	7
1.1.5. Metabolismo del ácido araquidónico.....	8
1.1.5.1. Eicosanoides.....	8
1.1.5.1.1. Química y biosíntesis.....	9
1.1.5.1.1.1. Vía de la ciclo-oxigenasa	9
1.1.5.1.1.2. Vía de la lipo-oxigenasa	10
1.1.5.1.1.3. Productos del citocromo P ₄₅₀	10
1.1.6. Mecanismo de acción de los AINES	12
1.1.6.1. Enzima ciclo-oxigenasa	15
1.1.6.1.1. COX-1	16
1.1.6.1.2. COX-2	16
1.1.6.1.3. Otras isoformas	18
1.1.6.2. Diferencias estructurales-funcionales de isoformas COX...	18

1.2. REACCIONES ADVERSAS A LOS AINES	21
1.2.1. Reacciones mediadas inmunológicamente	21
1.2.2. Reacciones idiosincráticas: Intolerancia a AINES	24
1.2.2.1. Definición	24
1.2.2.2. Tipos de reacciones en la IA	24
1.2.2.2.1. Reacciones de tipo respiratorio	25
1.2.2.2.1.1. Asma inducido por AINES	25
1.2.2.2.1.2. Rinosinusitis	27
1.2.2.2.1.3. Poliposis nasal	28
1.2.2.2.1.4. ASA Triada	30
1.2.2.2.2. Reacciones cutáneas	31
1.2.2.2.3. Reacciones mixtas	33
1.2.2.2.4. Reacciones anafilactoides	33
1.2.2.3. Patogénesis del AIA	34
1.2.2.3.1. Teoría de la ciclo-oxigenasa	34
1.2.2.3.2. Otras teorías.....	38
1.2.2.3.3. Genética del AIA	40
1.2.2.4. Diagnóstico de la Intolerancia a AINES.....	43
1.2.2.4.1. Test de provocación oral (TPO).....	43
1.2.2.4.2. Test de provocación bronquial (TPB).....	45
1.2.2.4.3. Test de provocación nasal (TPN).....	45
1.3. NARIZ: RECUERDO ANATOMICO Y FUNCIONAL	49
1.3.1. Recuerdo embriológico	49
1.3.2. Anatomía topográfica de fosas nasales y senos paranasales....	49

1.3.2.1. Complejo nasosinusal	49
1.3.2.2. Vascularización	51
1.3.2.3. Inervación	52
1.3.2.4. Glándulas	53
1.3.3. Histología nasal	54
1.3.4. Fisiología nasal	55
1.3.4.1. Función olfatoria	55
1.3.4.2. Función defensiva	55
1.3.4.3. Función fonatoria	58
1.3.4.4. Acondicionamiento del aire	58
1.3.4.5. Función respiratoria	59
1.3.4.5.1. Aerodinámica y flujo aéreo nasal	59
1.3.4.5.2. Válvulas nasales	63
1.3.4.5.2.1. Fisiología de la válvula nasal	64
1.3.4.6. Ciclo nasal.....	65
1.4. RINOMANOMETRIA	67
1.4.1. Generalidades	67
1.4.2. Modelo matemático	68
1.4.3. Métodos rinomanométricos: ventajas e inconvenientes	73
1.4.4. Rinomanometría anterior activa	74
1.4.4.1. Definición	74
1.4.4.2. Metodología	75
1.4.4.3. Aplicaciones clínicas	78

3.1.2.3.4. Sustancias empleadas en la provocación	102
3.2. MÉTODOS	103
3.2.1. Test de Provocación Oral (TPO)	103
3.2.1.1. Protocolo diagnóstico del TPO.....	103
3.2.1.2. Interpretación del TPO	105
3.2.1.3. Criterios de exclusión para el TPO	106
3.2.1.4. Supresión de la medicación	106
3.2.1.5. Tratamiento de las reacciones	107
3.2.2. Provocación Nasal con ASL (TPN)	109
3.2.2.1. Procedimiento	109
3.2.2.1.1. Estudio rinológico inicial	109
3.2.2.1.2. Rinomanometría Anterior Activa	110
3.2.2.1.3. Provocación nasal con ASL.....	110
3.2.2.1.3.1. Dilución utilizada y dosis acumulada	112
3.2.2.1.3.2. Metodología de la provocación nasal	112
3.2.2.2. Interpretación del TPN	115
3.2.2.3. Criterios de exclusión para el TPN	116
3.2.2.4. Supresión de la medicación	116
3.2.2.5. Tratamiento de las reacciones	116
3.2.3. Metodología estadística	117
4. RESULTADOS.....	120
4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS POBLACIONALES.....	121
4.1.1. Casos.....	121

4.1.2. Controles.....	123
4.2. INDICES ANALÍTICOS DEL TPN.....	124
4.2.1. Medidas de validez del TPN.....	124
4.2.2. Medidas de seguridad del TPN.....	124
4.3. ANÁLISIS DEL PATRON DE RESPUESTA NASAL.....	125
4.4. ANÁLISIS DE LA SINTOMATOLOGÍA PRODUCIDA POR EL TPN-ASL.....	126
4.4.1. Estudio descriptivo de la clínica producida por el TPN-ASL..	126
4.4.2. Estudio comparativo de la clínica producida por el TPN-ASL.	129
4.4.2.1. Contrastes de hipótesis sobre el <i>score</i> clínico.....	129
4.5. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MEDICACIÓN UTILIZADA DURANTE LA REALIZACIÓN DEL TPN-ASL.....	130
4.6. ANÁLISIS DE PARAMETROS FUNCIONALES DEL TPN.....	130
4.6.1. Variables de función nasal: FIN Y RIN.....	130
4.6.1.1. Estudio descriptivo.....	130
4.6.1.2. Estadística analítica: análisis comparativo	132
4.6.1.2.1. Contrastes de hipótesis sobre el FIN.....	132
4.6.1.2.2. Contrastes de hipótesis sobre la RIN.....	142
4.6.2. Variables de función bronquial: VEMS.....	149
4.6.2.1. Estudio descriptivo de la variable VEMS.....	149
4.6.2.2. Estadística analítica: análisis comparativo	150
4.6.2.2.1. Contrastes de hipótesis sobre el VEMS.....	150

5. DISCUSIÓN	160
5.1. DIAGNÓSTICO DE LA INTOLERANCIA A AINES	161
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	164
5.2.1. Datos generales poblacionales.....	164
5.2.2. Características de las reacciones adversas a AINES.....	167
5.3. TEST DE PROVOCACION NASAL CON ASL	170
5.3.1. Comparación de resultados: TPN versus TPO.....	170
5.3.2. Resultados del TPN-ASL: comparación con otros protocolos desarrollados hasta la actualidad	172
5.3.2.1. Características metodológicas.....	173
5.3.2.2. Índices analíticos.....	178
5.3.2.3. Sintomatología producida por el TPN-ASL.....	181
5.3.2.4. Requerimientos de tratamiento y asistencia médica de las reacciones adversas a AINES.....	183
5.3.2.5. Patrones de respuesta nasal a la provocación con ASL.....	185
5.3.2.6. Parámetros funcionales del TPN.....	186
5.3.2.6.1. Análisis de las variables FIN y RIN.....	186
5.3.2.6.2. Análisis de la variable flujo aéreo bronquial.....	191
6. CONCLUSIONES	193
7. APENDICES	197
7.1. Tabla de clasificación de los principales grupos de AINES...	198
7.2. Evitación de fármacos previo a la realización del TPN-ASL..	198

7.3. Base de datos utilizada en el estudio.....	202
7.4. Respuestas rinomanométricas durante la realización del TPN-ASL.....	204
7.5. Comunicaciones previas a la presentación de esta Tesis.....	207
8. BIBLIOGRAFÍA.....	210

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS: Generalidades

1.1.1. Antecedentes históricos

La búsqueda de sustancias capaces de calmar el dolor físico ha sido una constante a lo largo de la existencia de la humanidad. En un principio, los remedios más antiguos eran tomados directamente de la propia naturaleza. Se han descubierto tallas en piedra del periodo sumerio que confirman que los asirios ya utilizaban por entonces para tratar los dolores músculo-esqueléticos extractos de sauce y mirto¹, conocidos con posterioridad por sus propiedades analgésicas. Los egipcios también empleaban el sauce para aliviar la inflamación y el dolor en heridas y articulaciones, y en la Grecia clásica Dioscórides e Hipócrates recomendaban masticar hojas de sauce y mirto para el dolor del parto.²

En 1638, la condesa de Chinchón, mujer del gobernador del Perú aquejada de intensas fiebres recibió un desesperado tratamiento con el extracto de un árbol local con sorprendente mejoría. El éxito de esta nueva sustancia obtenida de la corteza del árbol de la quina³, tuvo amplia repercusión en toda Europa, donde fue introducida por los Jesuitas para tratar la malaria y todo tipo de fiebres.⁴ También en el sur de Irlanda se han encontrado referencias acerca de un monje católico llamado San Kevin de Glendalough que trataba dolores musculoesqueléticos con extractos de sauce.¹ Hasta bien entrado el siglo XVIII las propiedades de la corteza de sauce quedaron en el olvido y el opio fue la sustancia más utilizada como analgésico. La primera descripción *cuasi*-científica del sauce como sustancia antiinflamatoria, se atribuye al reverendo Edmund Stone, en Inglaterra en 1763.^{5,6} Stone describe en una carta dirigida al conde de Macclesfield, su éxito al tratar pacientes con fiebre, posiblemente malaria, con una preparación a base de *Salix alba*.

El primer ensayo clínico con aspirina se atribuye a un médico escocés llamado Thomas MacLagan⁵ que comprobó en él mismo y en varios pacientes reumáticos, como al administrar 2gr de salicina conseguía hacer remitir la fiebre y la inflamación articular. En 1898, Johann Buchner, profesor de Farmacología en Munich, extrae salicina de la corteza del sauce, y un año más tarde Henry Leroux obtiene salicina cristalina. El ácido salicílico, un glucósido derivado de la salicina fue inicialmente obtenido por el químico italiano Raffaele Piria, mientras que su estructura fue identificada y sintetizada por Hermann Kolbe en 1859 en Alemania.²

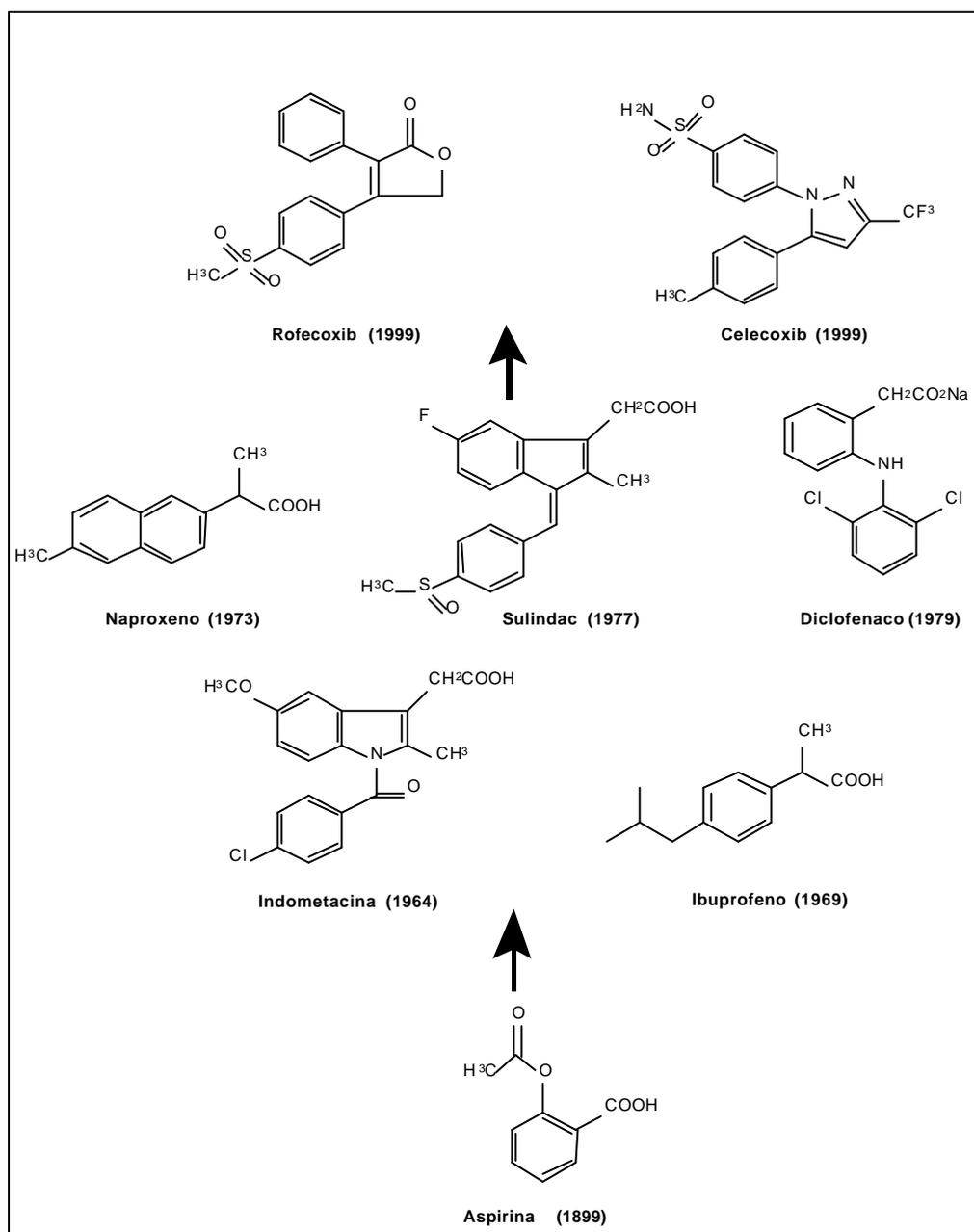


Fue el padre de Felix Hoffmann, un químico de la compañía alemana Bayer dedicada a la fabricación de tintes, quien pidió a su hijo un compuesto de sabor más agradable y menos irritante para el estómago para aliviar sus dolores reumáticos. Hoffmann lo logró en 1897, sintetizando el conocido *ácido acetilsalicílico*. Anteriormente a los experimentos de Hoffmann, los estudios para mejorar sus propiedades se habían dirigido hacia cambios en el grupo carboxílico. Hoffmann obtuvo el ácido acetilsalicílico en una forma pura y estable al acetilar el grupo fenol^{1,4}, mejorando su tolerancia y favoreciendo su consumo.

Sin embargo, treinta años antes, en 1853, Charles Friedrich Gerhardt ya había obtenido en Estrasburgo este mismo compuesto aunque en una forma impura e inestable que no llegó a suscitar el interés de su tiempo.⁷

El ácido salicílico está constituido por un anillo benceno simple con un grupo fenol en la posición 1 y un grupo carboxílico en posición 2 (Figura 1), a partir del cual con posterioridad, se ha continuado realizando modificaciones y obteniendo los diversos derivados existentes actualmente en el mercado.

Figura 1: Estructura química de los AINEs



El nombre comercial de *Aspirina*® fue registrado por Bayer el 6 de Marzo de 1899: "A" de *acetil-* y "spir" de *Spirea ulmania*, la planta del cual fue inicialmente aislado.^{2,7} Bayer hizo llegar rápidamente la información sobre su nuevo producto a más de 30.000 médicos, siendo ésta la primera operación de marketing comercial a gran escala. Curiosamente la Oficina de Patentes en Berlín rechazó patentar esta acetilación del ácido salicílico, por no encontrarlo suficientemente novedoso. Este hecho tuvo importantes repercusiones económicas para Hoffmann, en cuyo contrato sólo se estipulaban comisiones por los productos "*patentados*" y no por los "*inventados*".



En la segunda mitad del siglo XX, se acuñó el término de "antinflamatorios no esteroideos" por dos motivos: designar a un nuevo grupo de medicamentos con similares propiedades farmacológicas y diferente estructura química (tales como la fenacetina, fenilbutazona, fenamato, paracetamol, indometacina y naproxeno), y para diferenciarlos de otro grupo de antinflamatorios descubiertos en 1949, los corticoides.

1.1.2. Consumo mundial de analgésicos

Se calcula que cada día se consumen alrededor de 216 millones de AINES en todo el mundo¹. La proporción de antinflamatorios no esteroideos (AINES) prescritos varía según los diferentes países. En Europa en 1999 osciló desde el 4-5% del Reino Unido hasta el 11% en Italia, con un 7% en nuestro país y una media general de 7,7%.⁸ Se estima que alrededor del 80% de los españoles tienen aspirina de forma habitual en el botiquín. Sólo en 1999 se consumieron en España 635 millones de unidades, con una media de 17 aspirinas/año por habitante, cantidad que a pesar de su importancia se

encuentra aún alejada de los 100 comprimidos/año y habitante calculados en Estados Unidos, principal consumidor mundial. Se trata además del producto más consumido como automedicación en nuestro país.⁹ Este consumo ha hecho que desde su síntesis en 1899 se hayan fabricado más de 350 billones de comprimidos de AAS en todo el mundo.¹⁰

1.1.3. Clasificación de los AINES

Los fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos constituyen un grupo heterogéneo de compuestos con frecuencia no relacionados químicamente, si bien muchos de ellos son ácidos orgánicos. A pesar de ello comparten ciertas acciones terapéuticas y efectos colaterales. El prototipo es la Aspirina, por lo tanto, a estos compuestos a menudo se les menciona como *drogas tipo aspirina* o *drogas antiinflamatorias no esteroideas* (AINE).

1.1.4. Farmacología de los AINES

1.1.4.1. Actividad analgésica, antitérmica y antiinflamatoria

Todas las *drogas tipo aspirina* comparten propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, lo cual motiva su amplio espectro de utilización y consumo. Sin embargo, a pesar de su amplio rango de acción, actualmente estas drogas siguen encontrando su principal aplicación clínica como agentes antiinflamatorios en el tratamiento de los trastornos musculoesqueléticos reumatológicos, la analgesia postquirúrgica, el dolor oncológico y en patología obstétrica diversa.¹¹

Los analgésicos sólo son efectivos frente al dolor de intensidad baja a moderada y carecen de los efectos indeseados de otros más potentes (opiáceos) sobre el sistema nervioso central, como la depresión respiratoria y la el desarrollo de dependencia física. los AINEs son muy eficaces como antipiréticos, reduciendo la temperatura corporal en procesos febriles de cualquier origen.

1.1.4.2. Actividad metabólica

Dentro del metabolismo de los glúcidos hay que destacar su importante repercusión alterando por diversas vías el metabolismo de la glucosa, principalmente aumentando el consumo de glucosa y la producción de lactato; además inhiben las deshidrogenasas y la 6-fosfofructoquinasa de la glicólisis y la vía de las pentosas, reducen la producción de ATP mitocondrial y AMPc. Interfiere además en la actividad de diversas reacciones anabólicas relacionadas con la síntesis de glicosaminoglicanos, glicoproteínas y colágeno del tejido conjuntivo. En cuanto a su influencia sobre la respiración y el equilibrio ácido-base, los salicilatos estimulan directamente el centro respiratorio a concentraciones elevadas, favoreciendo la alcalosis respiratoria. La estimulación del centro respiratorio va seguida de depresión respiratoria, con lo que dicho centro no puede responder al aumento de CO₂ tisular y eliminarlo, produciendo en consecuencia una acidosis mixta, metabólica y respiratoria.

1.1.4.3. Otras actividades

Asimismo, otra propiedad inicialmente poco utilizada de la aspirina es como inhibidor particularmente efectivo de la función plaquetaria. Este efecto, en un principio considerado como "colateral", es ampliamente explotado actualmente en el tratamiento

profiláctico de los trastornos tromboembólicos de cualquier origen. Sólo durante el año 2001, la aspirina fue objeto de más de 3500 artículos en revistas médicas de todo el mundo que avalan y confirman mediante numerosos ensayos clínicos su eficacia como fármaco antiagregante plaquetario, y su papel profiláctico en el infarto de miocardio, accidentes cerebro-vasculares, migraña, demencia, pre-eclampsia e incluso en el cáncer de colon.^{4,5,11,12}

1.1.5. Metabolismo del ácido araquidónico

Para conocer el mecanismo de acción de estos fármacos es necesario hacer referencia al metabolismo del ácido araquidónico, ya que de la interacción resultante entre ésta y los AINEs resultaran los efectos tanto terapéuticos como adversos. Se han identificado dos familias diferentes de autacoides que derivan de los fosfolípidos de membrana: los *eicosanoides*, que se forman a partir de ciertos ácidos grasos poli-insaturados (principalmente ácido araquidónico) que incluyen prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano A₂, y leucotrienos; y *fosfolípidos modificados* representados por el factor activador plaquetario (FAP). Los eicosanoides han sido detectados en casi todos los tejidos y líquidos orgánicos, mientras que el FAP se forma en un menor número de células (leucocitos circulantes, plaquetas y células endoteliales); sin embargo, debido a la amplia distribución de estas células sus acciones pueden manifestarse virtualmente en cualquier tejido y órgano de la economía.

1.1.5.1. Eicosanoides

Alrededor de 1930, Goldblatt en Inglaterra y Euler¹³ en Suecia informaron de forma independiente sobre una sustancia con capacidad de contracción del músculo liso y

vasodepresión situada en el líquido seminal y en las glándulas reproductoras accesorias. Euler identificó el material activo como un ácido liposoluble al que denominó “prostaglandina”. Pasaron más de 20 años antes de que se demostrara que la prostaglandina era en realidad una familia formada por diferentes compuestos con características estructurales y funcionales muy similares.

1.1.5.1.1. Química y biosíntesis

Se ha denominado “eicosanoides” al conjunto formado por las familias de prostaglandinas, leucotrienos y compuestos relacionados, porque derivan de ácidos grasos esenciales de 20 carbonos, que contienen tres, cuatro o cinco enlaces dobles: ácido 8,11,14-eicosatrienoico, ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico, y ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico. En el hombre, el araquidonato es el precursor más abundante y deriva del ácido linoleico de la dieta. El araquidonato es esterificado a los fosfolípidos de las membranas celulares o a otros lípidos complejos. Su producción está regulada de forma estrecha, produciéndose en respuesta a una amplia variedad de estímulos físicos, químicos y hormonales, produciendo un amplio espectro de efectos biológicos.^{14,15}

1.1.5.1.1.1. Vía de la ciclo-oxigenasa

La síntesis de las prostaglandinas se lleva a cabo de forma escalonada, mediante un ubicuo complejo de enzimas microsomales. La primera enzima en esta vía es la *prostaglandina endoperoxidasa sintasa*, también llamada *ciclo-oxigenasa* (o COX).

La enzima tiene dos actividades precisas: una actividad *endoperoxidasa sintasa*, que oxigena y cicla el ácido graso no esterificado para formar la PGG endoperoxidasa cíclica, y una actividad *peroxidasa* que convierte la PGG en PGH (Figura 2). Las

endoperoxidasas son químicamente inestables y pueden sufrir una transformación enzimática, convirtiéndose en diversos productos incluyendo prostaciclina (PGI), TXA, y prostaglandinas (PGE, PGF, PGD). Aunque la mayoría de los tejidos^{15,16} pueden sintetizar los intermediarios de la prostaglandina-endoperoxidasa a partir del araquidonato libre, su destino varía en cada tejido y depende del complemento de las enzimas que estén presentes y de su abundancia relativa. (Figura 2)

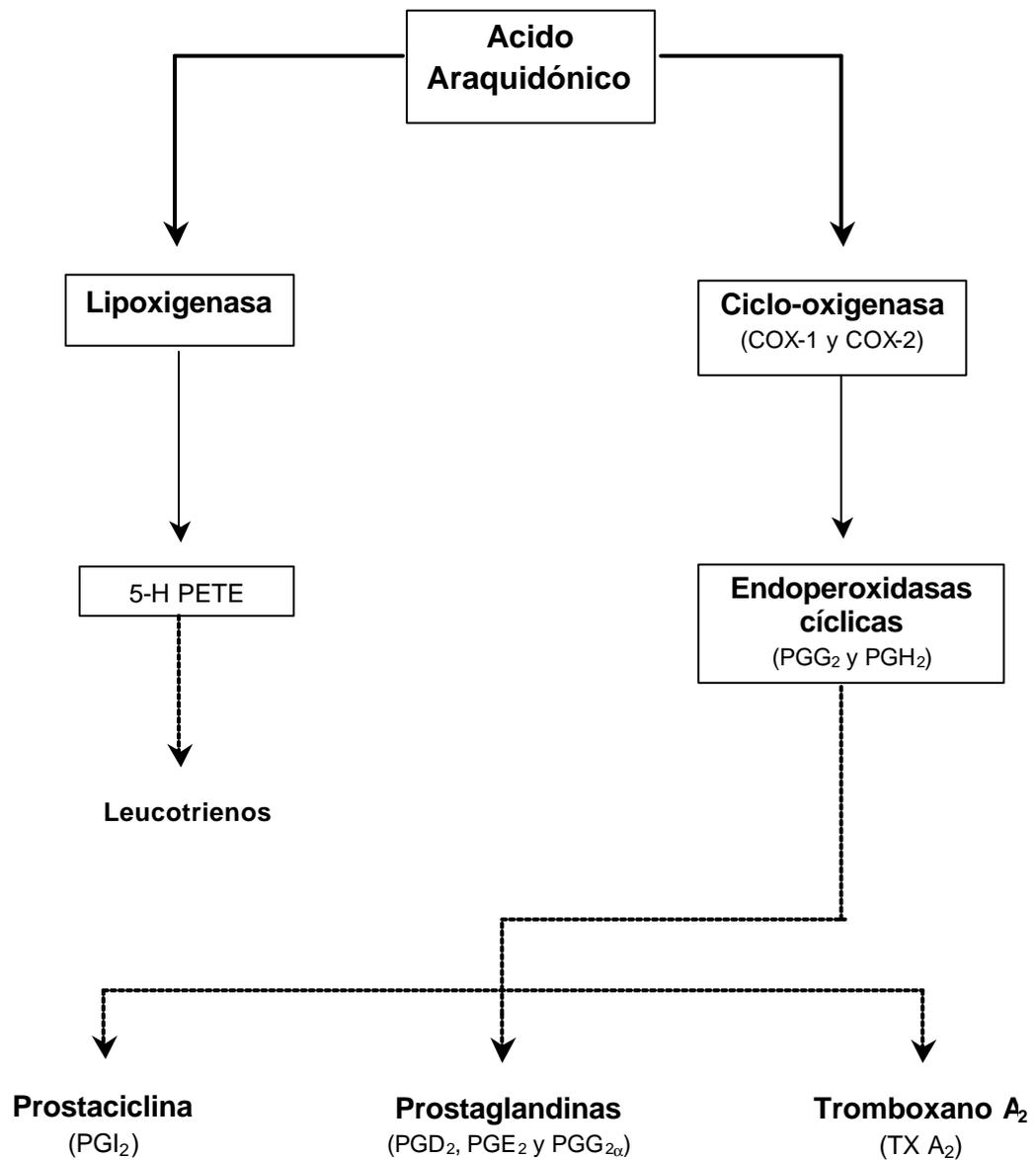
1.1.5.1.1.2. Vía de la lipo-oxigenasa

Se trata de una familia de enzimas citosólicas que catalizan la oxigenación de los ácidos grasos poliénicos a los hidroperóxidos lipídicos correspondientes. El araquidonato es metabolizado a productos con el grupo `hidroperoxi´ en posiciones diferentes. Para el ácido araquidónico estos metabolitos se denominan ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETE). Los HPETE son intermediarios inestables que se metabolizan mediante varias enzimas. La 5-lipo-oxigenasa es probablemente la enzima más importante, ya que lleva a la síntesis de los leucotrienos (Figura 3). La leucotrieno-A-sintasa está asociado con la la 5-lipo-oxigenasa y promueve el reordenamiento de 5-HPETE a leucotrieno A₄. Este compuesto puede transformarse por la LTA hidrolasa en leucotrieno B₄, o conjugarse alternativamente con glutatión para producir leucotrieno C₄.

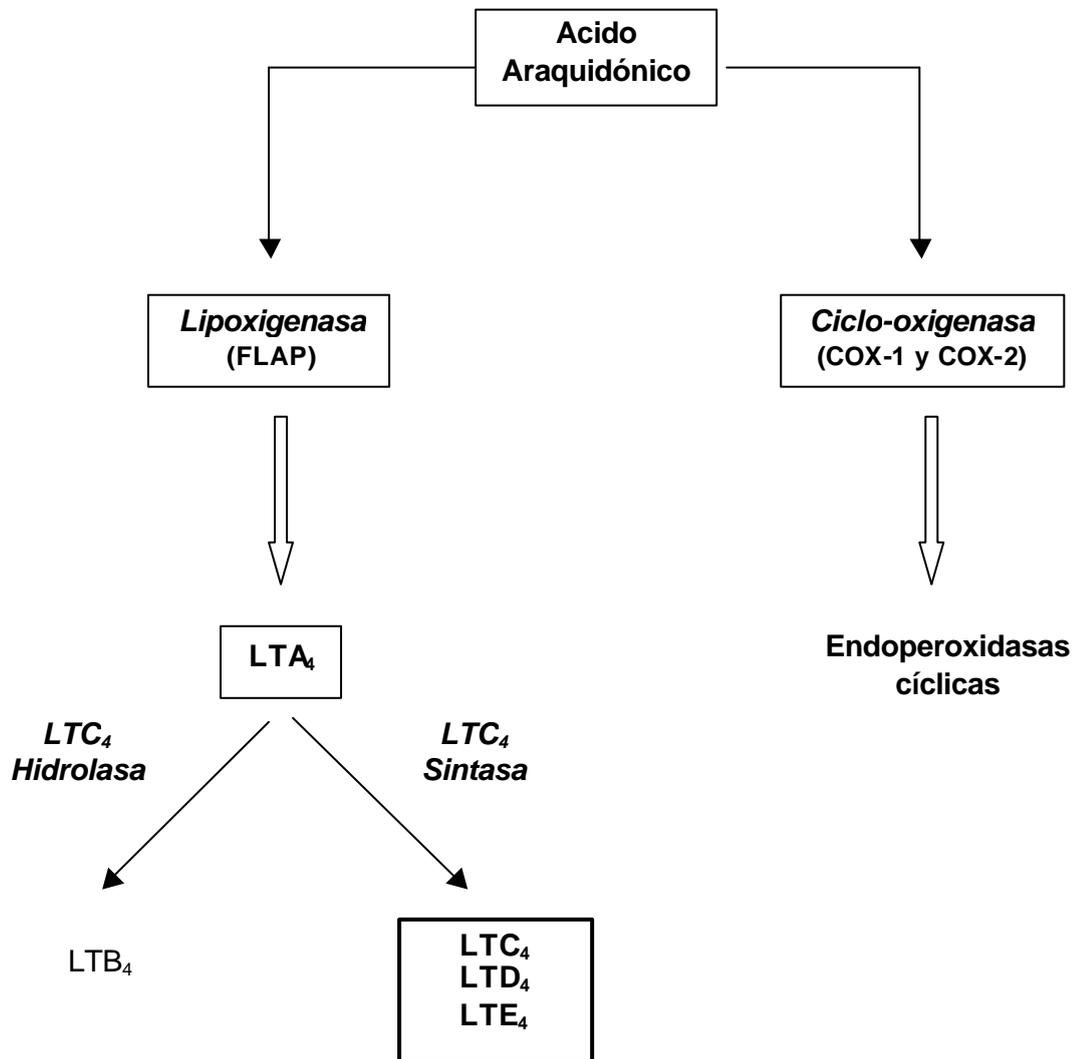
1.1.5.1.1.3. Productos del citocromo P₄₅₀

Mediante otra vía metabólica diferente, el ácido araquidónico es metabolizado por enzimas que contienen el citocromo P₄₅₀, formándo una gran variedad de metabolitos que incluyen HETE, ácidos epoxieicosatrienoicos y 19 o 20 hidroxiaquidonatos.

Figura 2: Vía metabólica del ácido araquidónico (I)



*Adaptado de Samuelsson, 1987; y Moncada, 1980

Figura 3: **Vía metabólica del Ácido araquidónico (II)**

1.1.6. Mecanismo de acción de los AINES

A pesar de que ya se conocía por estudios *in vitro* que estas drogas inhibían una amplia variedad de reacciones metabólicas, no se podía establecer en un principio una relación convincente con los efectos observados *in vivo*: antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos. La inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas producida por la aspirina o similares se ha demostrado en muchos sistemas, tanto *in vivo* como *in*

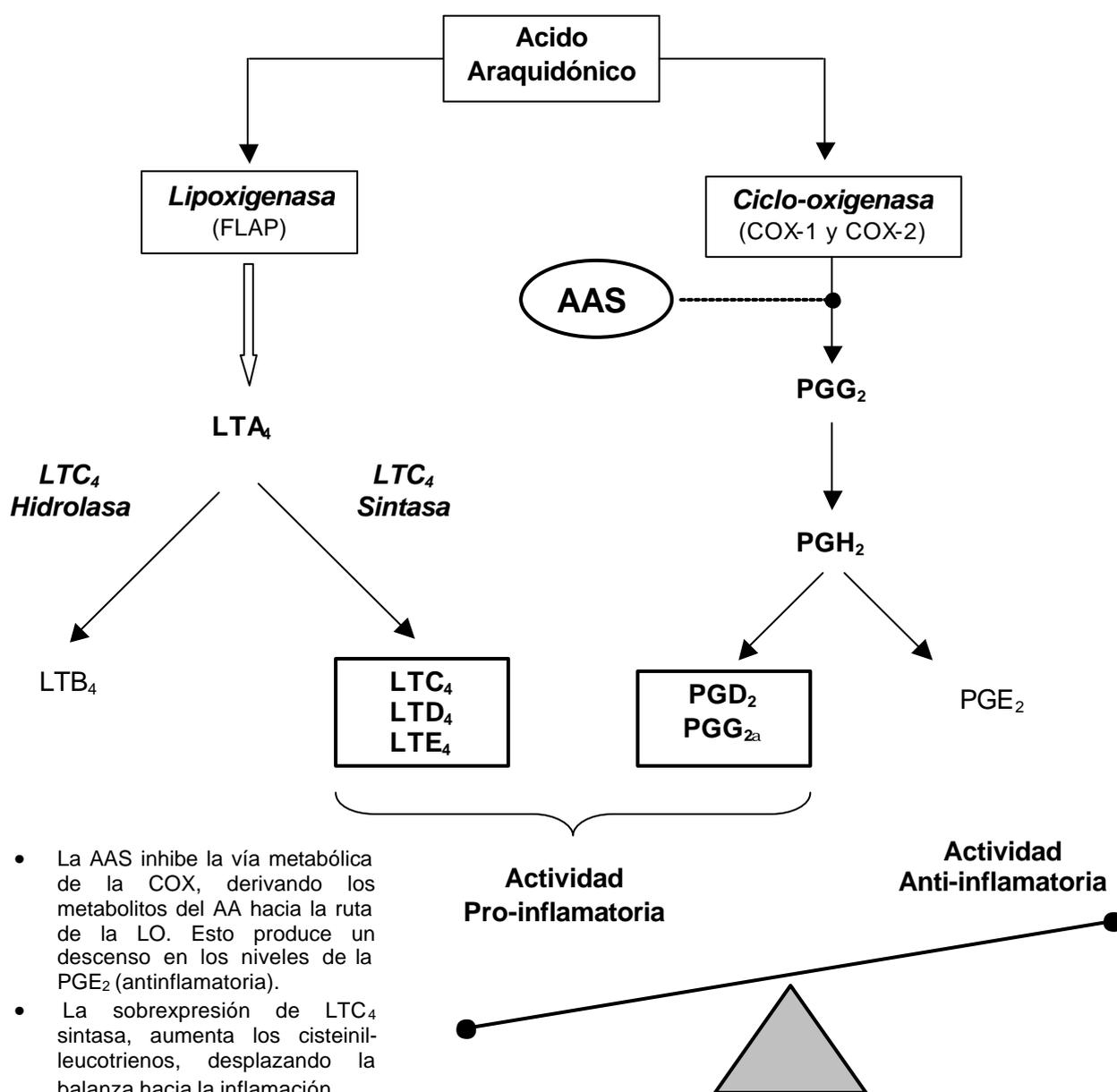
vitro´. Este efecto sólo depende de que la droga consiga alcanzar la enzima COX en el tejido diana, y por lo tanto de su distribución. Por tanto, las propiedades farmacocinéticas de cada agente constituyen un factor de gran importancia y del que dependerá directamente la actividad de la droga.

En 1971, Vane¹⁷ demostró que la aspirina, los salicilatos y la indometacina, pero no la morfina, producían una inhibición dosis-dependiente de la producción de prostaglandinas en una preparación cruda de prostaglandina-sintasa (actualmente conocida como enzima ciclo-oxigenasa). Los trabajos de Smith y Willis¹⁸ demostraron que la aspirina a bajas concentraciones era capaz de inhibir la producción de prostaglandinas en plaquetas humanas, mientras que Ferreira y colaboradores¹⁹ confirmaban que las drogas tipo aspirina bloqueaban la liberación de prostaglandinas. Se ha comprobado que a las dosis terapéuticas los compuestos tipo aspirina reducen la cantidad de PG en diversos tejidos: el semen humano, la orina y el líquido sinovial de las articulaciones.

Los AINES inhiben o interfieren con una gran variedad de enzimas y sistemas celulares, sin embargo pocas de estas acciones ocurren con las concentraciones utilizadas habitualmente y que inhiben la ciclo-oxigenasa. Se ha descrito una buena correlación entre la potencia de estas drogas y su actividad antiinflamatoria²⁰, así como una alta estereoespecificidad para la actividad antiinflamatoria y la inhibición de la ciclo-oxigenasa entre varios pares de enantiómeros de los ácidos α -metil arilacéticos; en cada caso, el isómero *d* es más potente. El grado de inhibición de estas drogas en preparados microsomales de ciclo-oxigenasa de diferentes tejidos, es muy variable. Esta variabilidad puede producirse porque hay formas múltiples de la enzima, permitiendo por tanto la

elaboración de drogas con una mayor especificidad tisular. Vane propuso que las drogas tipo aspirina, inhiben la conversión del ácido araquidónico al intermediario endoperóxido inestable, PGG_2 , una reacción que es catalizada por la enzima ciclo-oxigenasa (COX), aportando así una explicación capaz de englobar tanto sus acciones terapéuticas como sus efectos secundarios.¹⁷ (Figura 4)

Figura 4: Interacción del AAS en la vía del ácido araquidónico



1.1.6.1. Enzima ciclo-oxigenasa

En los últimos 20 años, se ha postulado la existencia de diferentes isoformas de la enzima COX. Rosen y colaboradores²¹ descubrieron un aumento en la actividad de COX, en el cultivo celular prolongado de células epiteliales traqueales. Este incremento en la actividad no se relacionaba sin embargo con un aumento en la expresión del conocido RNAm de 2.8 kb. Estos autores encontraron un segundo RNAm de 4.0 kb, sugiriendo que derivaba de un gen distinto relacionado con la COX, que codificaba otra proteína que también presentaba actividad COX.

Por otra parte, el grupo de Needleman²² describió que los lipopolisacáridos bacterianos, aumentaban la síntesis de prostaglandinas en monocitos humanos *in vitro* y en macrófagos peritoneales murinos *in vivo*. Este aumento y no así el nivel basal de enzimas, se inhibía al administrar dexametasona, asociándose con síntesis *de novo* de la proteína enzimática COX.²³

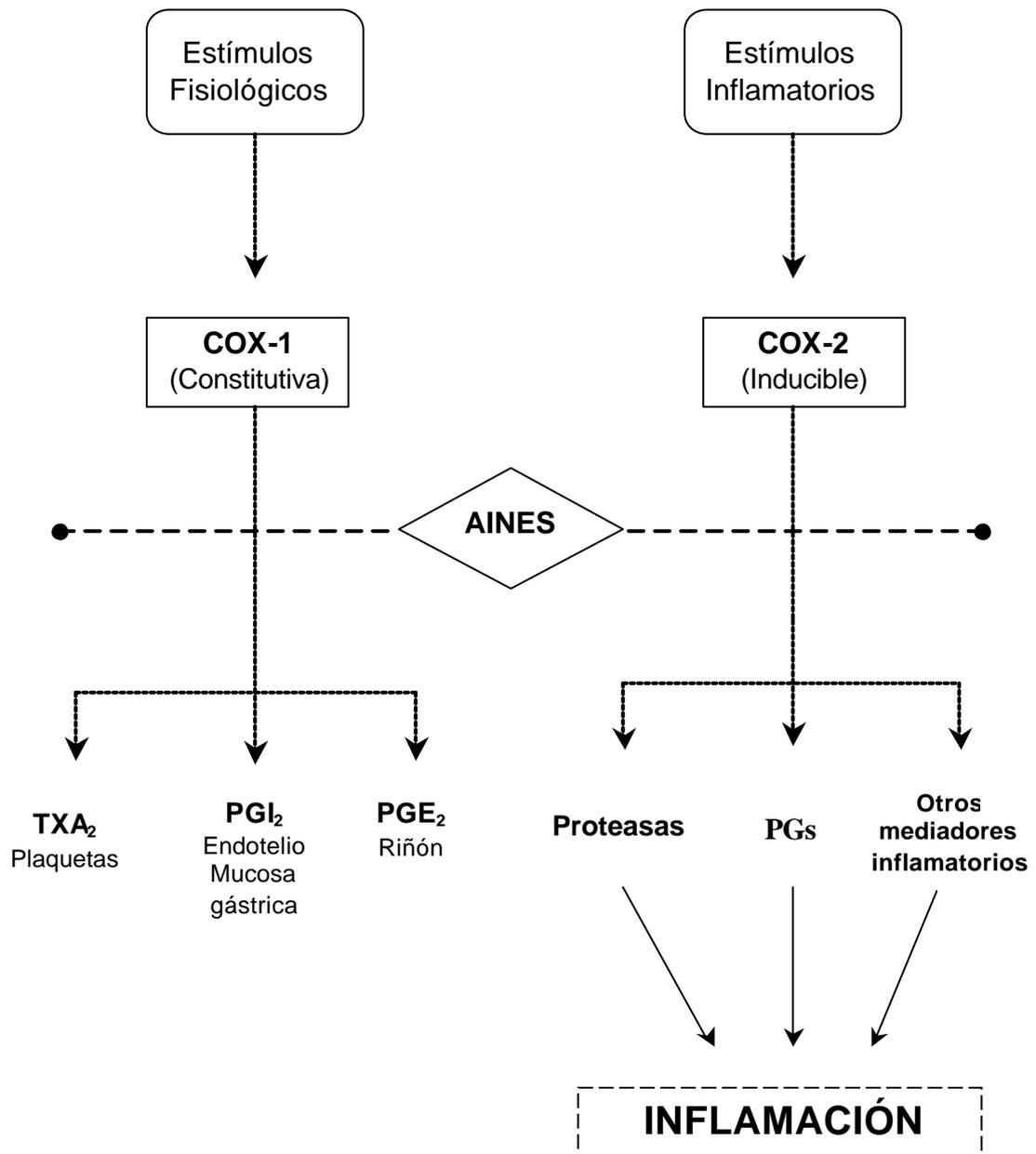
A partir de estos trabajos se desarrolló la hipótesis sobre la existencia de 2 isoformas de la COX: forma *constitutiva* y forma *inducible*. Simmons²⁴ descubrió en 1991 la segunda forma de la COX o *inducida*, en células embrionarias de pollo, codificada por un mRNA de 4.1 kb, de un tamaño similar al descrito por Rosen. Ambas enzimas, COX-1 y COX-2 tienen pesos moleculares idénticos de 71 kDa y una homología estructural del 60%. El descubrimiento de la COX-2 inducible resulta aún más relevante desde el punto de vista clínico, debido a las implicaciones prácticas que conllevan estas diferencias farmacológicas y funcionales de ambas isoenzimas. (Figura 5)

1.1.6.1.1. COX-1

Es la forma constitutiva de la enzima y se encuentra presente en casi todos los tejidos, aunque sus niveles de expresión están aumentados en el estómago, riñón, células endoteliales y plaquetas. Consta de 3 unidades que se encuentran plegadas: un dominio factor-*like* de crecimiento epidérmico, una sección de unión a la membrana y un dominio enzimático. Las actividades peroxidasa y ciclo-oxigenasa son adyacentes entre sí tridimensionalmente pero espacialmente distintas. La activación de COX-1 tiene varias funciones fisiológicas, como por ejemplo la producción de prostaciclina que cuando son liberadas por el endotelio son antitrombogénicas y cuando se liberan por la mucosa gástrica son citoprotectoras.

1.1.6.1.2. COX-2

Se trata de una isoenzima inducible que puede ser expresada prácticamente por cualquier célula o tejido como respuesta a citocinas pro-inflamatorias, promotores tumorales o factores de crecimiento. La estructura de la COX-2, se asemeja bastante a la de la COX-1, existiendo pequeñas diferencias en el lugar de acoplamiento del ácido araquidónico. El sitio activo es de tamaño algo superior, y puede así acomodar estructuras de mayor tamaño que la COX-1. Dado que la COX-2 es inducida por estímulos inflamatorios y citocinas, resulta interesante pensar que los efectos antiinflamatorios de los AINES pueden provenir de la inhibición de la COX-2, mientras que sus efectos indeseables, como el gastroerosivo, tienen su origen en la inhibición de la enzima constitutiva COX-1.

Figura 5: **Diferencias funcionales de COX-1 y COX-2**

* Adaptado de Vane JR. *Nature* 1994; 367: 215

1.1.6.1.3. Otras isoformas

Recientemente se han descrito¹¹⁴ nuevas enzimas pertenecientes a la familia COX: la COX-3 y dos pequeñas isoformas (PCOX-1a y PCOX-1b) de la COX-1. Estas proteínas derivan de un *splicing* alternativo del RNA mensajero del gen de la COX-1. Se ha observado en humanos una abundante expresión del RNA mensajero de la COX-3 en el cortex cerebral y el corazón. La comparación de la actividad de la COX-3 canina con la COX-1 y COX-2 murina, demuestra que esta enzima también es inhibida de forma selectiva por los AINES, aunque especialmente por el paracetamol. Esta inhibición de la COX-3 podría resultar de gran importancia para explicar su acción sobre la fiebre, a pesar de que son necesarios nuevos estudios que aporten más información al respecto.

1.1.6.2. Diferencias estructurales-funcionales de las isoformas de COX

La caracterización de la estructura tridimensional de estas enzimas mediante estudios cristalográficos y de fluorescencia, han permitido conocer el más profundamente el mecanismo de acción de los AINES. La respuesta inflamatoria secundaria al daño en la pared celular produce liberación del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la propia membrana. Los AINES compiten con el ácido araquidónico para acoplarse al sitio activo de la COX al introducirse en los canales abiertos de las enzimas. Se ha postulado que los AINES bloquean la COX-1 al ligar por enlaces de hidrógeno con la arginina polar en posición 120, aminoácido que también está presente en la COX-2. Para explicar la selectividad de los AINES parece crítica la presencia en estas enzimas de un aminoácido clave en la posición 523, concretamente serían la isoleucina para COX-1 y la valina para COX-2. Esta diferencia supone la existencia de una abertura en la pared del canal de COX-2, que permite el acceso a este lugar de acoplamiento a muchas estructuras que

serán selectivas de COX-2, como las sulfonas o la sulfonamida. Por otra parte, y a diferencia del caso anterior, el gran tamaño de la isoleucina en posición 523 de la COX-1, produce el bloqueo del acceso al sitio activo en el canal.²⁵ Se ha comprobado que la simple sustitución de valina por isoleucina es capaz de convertir a la COX-1 en una enzima que puede ser inhibida por sustancias selectivas para COX-2.²⁶ (Figura 6)

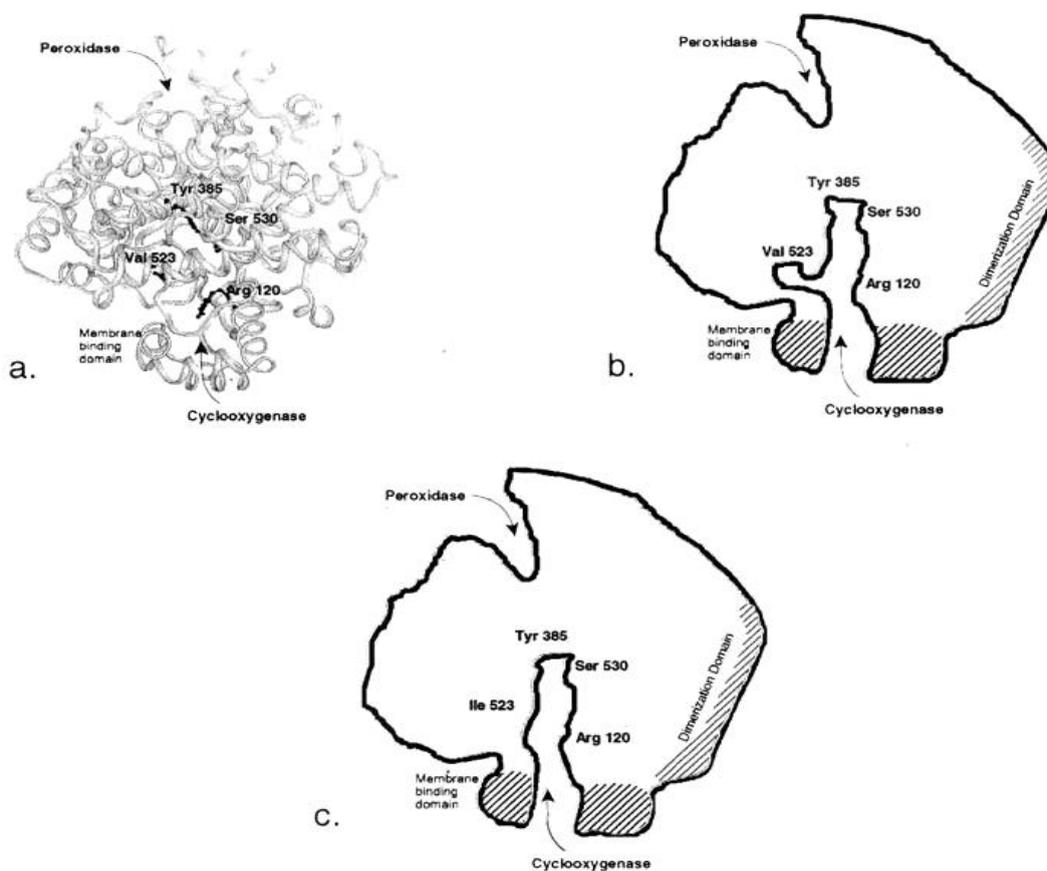


Figura 6: **Estructura tridimensional de las isoformas de la COX**

- Diseño de la estructura tridimensional de un monómero de COX-2 (sitios activos y sus residuos críticos)
- Representación gráfica de COX-2 en la misma orientación que la figura a.
- Representación gráfica de COX-1 en la misma orientación que la figura a.

* Se señalan los sitios activos de la COX y la peroxidasa. Los residuos críticos hidrofílicos en el sitio activo son: Arg 120, Ser 530, Tyr 385. La Ile 523 en COX-1 se sustituye por Val 523. En COX-2 el tamaño más pequeño de la cadena lateral de este aminoácido permite el acceso al lado hidrofóbico del canal de las drogas selectivas de COX-2. (<http://www.bentham.org/cmc-sample/simmons/simmons.html>)

El conocimiento de estos conceptos ha sido fundamental a la hora de diseñar nuevas drogas cada vez más selectivas para COX-2. La progresiva modificación de la molécula ha producido fármacos cada vez más selectivos para acoplarse al sitio activo de COX-2, y al mismo tiempo demasiado grandes para hacerlo en el canal de COX-1.²⁵

Existen en la actualidad, varios métodos *in vitro* e *in vivo* para cuantificar los cocientes COX-2/COX-1. El grado de actividad de los diferentes AINES frente a COX-1 comparado con COX-2 explicaría los variables efectos secundarios que aparecen cuando se utilizan a dosis antiinflamatorias, por esto aquellos AINES con un cociente COX-2/COX-1, alto (predominio de la actividad de inhibición COX-1) presentan más efectos adversos que los que tienen una relación más baja.²⁷ Estas observaciones han sido confirmadas mediante estudios epidemiológicos²⁸ sobre los efectos gastroerosivos del piroxicam y la indometacina (con mayor potencia de inhibición frente a COX-1), comprobándose una relación paralela entre los efectos indeseados gastrointestinales y los ratios COX-2/COX-1.

Los AINES también producen otro tipo de fenómenos con actividad antiinflamatoria:

1. Inhibición de la formación de radicales libres de oxígeno.
2. Inhibición de la liberación de enzimas lisosómicas y citoquinas.
3. Inhibición de la adhesión y agregación de los leucocitos polimorfonucleares.
4. Inhibición de la síntesis de proteoglicanos y glicosaminoglicanos.
5. Inhibición de la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF
6. Inhibición de la síntesis de PG-fosfodiesterasa, aumentando el AMPc intracelular.
7. Inician y regulan la síntesis de lipoxinas implicadas en respuestas antiinflamatorias.

1.2. REACCIONES ADVERSAS A AINES

Los AINES se encuentran entre las causas más frecuentes de reacciones adversas medicamentosas. Según un estudio realizado por la FDA, en el año 1984 estos fármacos causaron el 21% del total de reacciones adversas medicamentosas registradas en Estados Unidos.²⁹ En otro trabajo más reciente realizado en nuestro país, el 35% de las reacciones adversas medicamentosas que acuden a consulta son secundarias al uso de AINES.³⁰

Los AINES tienen en común varios efectos indeseables, siendo los gastrointestinales los más frecuentes. Destaca principalmente la dispepsia, mientras que las erosiones gástricas o intestinales son bastante menos frecuentes. En segundo lugar, destacan las renales –como la retención de sodio y potasio, y más raramente el fracaso renal agudo-, seguidas de las cutáneas. Otras reacciones adversas poco frecuentes, incluyen las hematológicas, las neurológicas -como la meningitis aséptica y la encefalopatía-, las pulmonares -como la neumonitis eosinofílica secundaria a un AINE específico-, la hepatotoxicidad y la ototoxicidad. Se asume en general, que la mayoría de estos efectos adversos pueden ser explicados por el mecanismo de acción de los AINES o por sus propiedades farmacocinéticas. Según su mecanismo patogénico hemos dividido las reacciones adversas producidas por AINES entre las mediadas inmunológicamente y las idiosincráticas.

1.2.1. Reacciones mediadas inmunológicamente

Se han descrito pacientes, sin enfermedad respiratoria o cutánea de base, que están selectivamente sensibilizados a un determinado analgésico y que presentan buena

tolerancia a otros AINES de diferente estructura química, independientemente de su capacidad de inhibición de ciclo-oxigenasa.³¹ En este grupo incluimos las siguientes reacciones: urticaria, angioedema, exantemas pruriginosos, anafilaxia y shock anafiláctico. Tradicionalmente se ha identificado a estas reacciones como IgE mediadas. En la mayor parte de los estudios epidemiológicos³³, la prevalencia estimada de reacciones urticariales secundarias a aspirina en la población general es inferior al 5%.

Quiralte y colaboradores³² caracterizan a un grupo clínico específico formado por 40 pacientes intolerantes a AINES que presentaban clínica cutánea en forma de angioedema periorbitario aislado, y que fue reproducido mediante provocación oral con analgésicos. Estos pacientes, presentaron ciertos rasgos diferenciales respecto a otros pacientes con reactividad cruzada a otros AINES como una edad significativamente menor, una mayor incidencia de atopia y reactividad clínica cruzada confirmada por provocación con otros analgésicos no involucrados en la reacción adversa, ni relacionados estructuralmente. Por otra parte, las reacciones anafilácticas secundarias a analgésicos ocurren generalmente a los pocos minutos de la ingesta del AINE específico caracterizándose por la afectación cutánea, gastrointestinal, respiratoria y/o cardiovascular -hipotensión- aislada o combinada y de severidad variable.

Las reacciones anafilácticas secundarias a AINEs comparten tres características con la anafilaxia asociada a IgE:

a) Los pacientes con anafilaxia por AINES, reaccionan de forma característica a un sólo analgésico y generalmente no presentan reactividad cruzada con otros inhibidores de la ciclo-oxigenasa.

b) La reacción anafiláctica ocurre después de dos o más exposiciones al mismo analgésico, sugiriendo sensibilización previa a haptenos específicos de la droga.

c) La mayor parte de los pacientes con anafilaxia secundaria a analgésicos generalmente no presentan poliposis nasal, ni asma o urticaria/angioedema como enfermedades de base.³⁴

La prevalencia de la anafilaxia por AINES es desconocida en la actualidad. En un estudio realizado en Florida durante 1983, 35 pacientes presentaron anafilaxia por AINES, de un total de 51797 sujetos expuestos a analgésicos.³⁵ En otro trabajo retrospectivo posterior de 266 pacientes que acudieron a urgencias por reacciones anafilácticas, 27 fueron producidas por AAS y 7 por otro AINE (concretamente ibuprofeno, indometacina o naproxeno).³⁶ Las pirazolonas son una causa relativamente frecuente de shock anafiláctico, Szczeklik³⁷ describe 22 pacientes que presentaron shock anafiláctico tras recibir tratamiento con dipirona o aminopirina, presentando en todos los casos pruebas cutáneas positivas a dichos fármacos, y provocación negativa a otros AINES no relacionados.

La ausencia de reactividad cruzada con otros AINES es la principal característica que define la anafilaxia secundaria a analgésicos, aunque existen excepciones:

- algunos AINES como el zomepirac, tolmentin y el sulindac, estructuralmente muy similares, pueden presentar reactividad cruzada.
- existe un grupo de pacientes con AIA que asocian *flushing* y molestias abdominales, con elevaciones séricas de histamina y triptasa³⁸ que apunta la posible existencia de un mecanismo inmunológico.

1.2.2. Reacciones idiosincráticas: Intolerancia a AINES

El otro gran grupo de las reacciones adversas secundarias a AINES, caracterizado a partir de los años 1960-70, incluyen un subgrupo de cuadros clínicos menos frecuentes, impredecibles y que se asemejan a las reacciones de tipo alérgico. Todos estos trastornos quedan englobados bajo la denominación de `idiosincrasia´ o `intolerancia a AINES´. Pocos años después de su comercialización, Hirschberg³⁹ describe en 1902 el primer episodio de urticaria y angioedema, y en 1919, Robert A. Cooke⁴⁰ relata la aparición de “violentos ataques de asma” secundarios a la ingestión de aspirina. Van der Veer describe un año más tarde la primera muerte por ácido acetilsalicílico.⁴¹

1.2.2.1. Definición

La intolerancia a AINES se define como una enfermedad inflamatoria agresiva de la mucosa, combinada con la precipitación de ataques de asma y rinitis tras la ingesta de aspirina y otros AINES.⁴² La intolerancia a AINES también recibe otras denominaciones como: asma inducida por aspirina, asma intolerante a aspirina, idiosincrasia a la aspirina, intolerancia a aspirina, sensibilización a los AINES, o enfermedad respiratoria asociada a pseudoalergia a AINES.

1.2.2.2. Tipos de reacciones en la IA

Estas reacciones afectan generalmente a pacientes con patología crónica respiratoria y/o cutánea de base bien diferenciada: individuos con rinitis y/o sinusitis crónica, poliposis nasal y asma bronquial, y pacientes con urticaria y/o angioedema crónico. En una reciente publicación de Melillo⁴³ y colaboradores del *Interasma Working Group*, se incluyen en este grupo los siguientes tipos de reacciones:

1.2.2.2.1. Reacciones de tipo respiratorio:

Incluye las reacciones secundarias a AINES en las que se produce afectación de la vía aérea inferior (broncoespasmo) y/o superior (rinitis o rinoconjuntivitis).

1.2.2.2.1.1. Asma inducido por AINES

El asma bronquial es una de las enfermedades más frecuentes y heterogéneas que existen. Por este motivo podemos clasificarlo según diferentes criterios como la presencia de atopia, estacionalidad de los síntomas, por sus factores desencadenantes, severidad de sus síntomas y respuesta al tratamiento. No siempre es posible establecer claras diferencias entre estas entidades, que incluso llegan a solaparse entre ellas. El asma inducido por aspirina parece tratarse de un síndrome diferente.⁴⁴ Se desconoce la prevalencia real del AIA en la comunidad.⁴⁵ Hedman y colaboradores⁴⁶ publican un estudio epidemiológico realizado en el sur de Finlandia mediante cuestionarios poblacionales obteniendo una prevalencia de IA de 5,7% y de 1,2% para el AIA.

A pesar del amplio conocimiento en la actualidad sobre esta entidad nosológica, la intolerancia a AINES continúa estando infradiagnosticada en la población asmática.⁴⁷ Basándonos solamente en la historia clínica, la incidencia de la intolerancia a AINES en pacientes asmáticos adultos es de 3-5%, incrementándose hasta un 19% en una serie de adultos asmáticos provocados con aspirina oral. Incluso en población asmática sin sospecha de AIA, un 9% de los pacientes presentaron síntomas con la provocación con aspirina oral, aumentando hasta un 34% en aquellos con rinosinusitis.⁴⁸ Entre las causas de este infradiagnóstico podemos encontrar tanto la deliberada evitación de estos medicamentos en la población asmática, como la escasa percepción de las reacciones

leves de aparición tardía producidas por los analgésicos en estos pacientes. En este sentido, en un trabajo realizado por la European Network of Aspirin-Induced Asthma (AIANE), 15% de los 500 pacientes con asma inducido por aspirina desconocían que padecían dicha condición antes de haber sido provocados con analgésicos.⁴⁹ En este mismo estudio multicéntrico, se ha establecido el perfil clásico de los pacientes con asma por aspirina, destacando principalmente tres variables: sexo, atopia y historia familiar de intolerancia a AINES. Los datos recogidos indican que la enfermedad se desarrolla antes y con más severidad en las mujeres que en los hombres (las mujeres están 2,5 veces más afectadas que los hombres). Las hormonas sexuales podrían modular esta susceptibilidad actuando sobre la respuesta inmune y los mecanismos de reparación.⁵⁰

Se caracteriza clínicamente por la aparición de crisis asmáticas secundarias a la ingesta de AINES. Los pacientes cursan con crisis asmáticas agudas que se desencadenan desde unos pocos minutos después de la ingesta de AINES hasta tres horas más tarde, normalmente acompañadas de rinorrea profusa, afectación conjuntival, edema periorbitario e incluso a veces *flush* o rubefacción en cara y cuello. Se asocia además eosinofilia en sangre periférica, mucosa nasal y bronquial, y a pesar de que hace años se pensaba que el asma por aspirina no ocurría en individuos atópicos, en la actualidad la frecuencia de test cutáneos positivos a aeroalergenos comunes es similar a la que presentan pacientes con otros tipos de asma, estableciendo la presencia de la atopia en 1/3 de los mismos.⁵¹ Es interesante significar que en este mismo estudio, el grupo de los pacientes atópicos presentaron bs síntomas de rinitis y asma antes que los no-atópicos, aunque la intolerancia a aspirina y la poliposis nasal se diagnosticaron a la misma edad en ambos grupos. La historia familiar de intolerancia a aspirina está presente en un 6% de

los pacientes del mencionado estudio. A pesar de que en aquellos pacientes con historia familiar, la intolerancia a AINES y la poliposis nasal, tiende a diagnosticarse antes, no afecta a la severidad del asma.

Se considera que el asma inducido por aspirina se desarrolla siguiendo un patrón, que caracteriza la historia natural del síndrome por una secuencia de síntomas en la mayor parte de estos pacientes. En primer lugar aparece la rinitis, generalmente durante la tercera década de la vida, y después de pasar una enfermedad viral. Meses más tarde suele aparecer la congestión nasal crónica, con anosmia y rinorrea. A menudo se observan pólipos nasales en la exploración física y 2 años después del comienzo de la rinitis, aparecen los primeros síntomas de asma bronquial. La intolerancia a los analgésicos se manifiesta aproximadamente 4 años más tarde. Una vez que aparece el asma, éste cursa de forma tórpida y difícil de tratar, aunque se evite el tratamiento con AINES. Además, con escasas excepciones una vez que se desarrolla la intolerancia a los analgésicos, persiste durante toda la vida del paciente.⁴⁴ La poliposis nasal y el asma presentan un curso agresivo, independientemente de la evitación de los analgésicos.

1.2.2.2.1.2. Rinosinusitis

Según Szczeklik y colaboradores⁴⁹ la rinitis es el primer síntoma que aparece en el AIA. Esta rinitis presenta características perennes, difícil de tratar y tiende hacia la pérdida de olfato hasta en un 55% de los casos. La incidencia de sinusitis en pacientes con AIA, identificada mediante radiografía puede ser de hasta 96,2%.⁵² Por otro lado, no existen estudios prospectivos sobre la incidencia real de la intolerancia a AINES en la rinitis alérgica y no-alérgica, aunque en un trabajo poblacional realizado en Finlandia, la

intolerancia a aspirina se asociaba con mayor frecuencia a pacientes con rinitis alérgica que en rinitis intrínseca o no alérgica.⁴⁶ Algunos autores han sugerido que la rinitis no alérgica con eosinofilia podría representar un estadio inicial o precoz de la intolerancia a analgésicos.⁵³ Pese a estos datos no se ha podido aún aclarar la causa de la abundante eosinofilia que aparece en la rinitis de la intolerancia a analgésicos y aunque la eosinofilia nasal es una característica destacable de la rinosinusitis por AINES, no se han podido demostrar diferencias cuantitativas respecto a la rinitis alérgica.^{54,55} Existe además un *subgrupo* de pacientes intolerantes a aspirina que presentan síntomas exclusivamente limitados a la vía aérea superior. A pesar de que estos pacientes no tienen asma, las características clínicas de su patología nasal (rinosinusitis hipertrófica) son similares a las observadas en aquellos con ASA-tríada.⁵⁶

1.2.2.2.1.3. Poliposis nasal

La incidencia de la poliposis nasal es de 6,7% en la población general⁶⁷, incrementándose hasta un 15% en pacientes con asma bronquial y de hasta 70,8% en aquellos con AIA.⁴⁴ Los pólipos nasales de los pacientes con intolerancia a analgésicos, no presentan características diferenciales especiales desde el punto de vista macroscópico. Normalmente, aparecen como evaginaciones múltiples y bilaterales de la mucosa nasal que se originan en el seno etmoidal, el cornete medio y el seno maxilar.

A pesar de que la eosinofilia típica de los pólipos de intolerantes a aspirina, no difiere de la obtenida en los pólipos de pacientes tolerantes a analgésicos.⁵⁸, se han descrito ciertas diferencias desde el punto de vista histopatológico. Aunque en ambos tipos de pólipos aparecen un número similar de células inflamatorias, -excepto linfocitos T

CD3+⁻, presentan un perfil de citoquinas diferente. En los pólipos del grupo intolerante, predomina la expresión de IL-4, mientras que en los tolerantes a aspirina la citoquina que más se expresa es el IFN- γ . Además en este trabajo, la sensibilidad a aspirina presentaba una buena correlación con pólipos “no-alérgicos” y con la producción de un perfil “no-alérgico” de citoquinas.^{59, 60}

Estos datos sugieren que el mecanismo de la inflamación crónica subyacente en la rinosinusitis hiperplásica es diferente en los pacientes tolerantes respecto a los intolerantes a aspirina. La inflamación crónica eosinofílica de los pólipos, podría explicarse por un aumento en la migración tisular de los eosinófilos, por una mayor supervivencia o por una menor apoptosis de estas células. Estos linfocitos activados producen diferentes citoquinas -IL-3, IL-5 y GM-CSF- capaces de inducir su propia diferenciación y activación de forma autocrina.⁶¹ Tanto los fibroblastos como las células epiteliales de los pólipos nasales, liberan citoquinas como GM-CSF, IL-8, TNF- α y RANTES, directamente implicadas en la quimiotaxis, activación, diferenciación y supervivencia eosinófila. Bachert y colaboradores⁶² encontraron concentraciones altas de IL-5, eotaxina, proteína catiónica eosinofílica y albúmina en el sobrenadante de pólipos nasales respecto a la mucosa nasal normal, y sugieren que tanto el depósito de albúmina como de otras proteínas de la matriz extracelular, podrían contribuir en la formación y desarrollo de los pólipos.

Varga⁶³ encuentra aumentos de eosinófilos, mastocitos, células-T activadas y células IL-5 mRNA+ en las biopsias nasales realizadas a 10 pacientes con rinitis e intolerancia a aspirina con respecto a un grupo de controles sanos. El grupo de Kowalski⁶⁴ ha estudiado también la posible implicación de la apoptosis celular retardada en la

patogénesis de los pólipos nasales en un grupo de 16 pacientes intolerantes a AINES, y en otros 36 pacientes tolerantes a aspirina. Los resultados de este trabajo indican que el número de eosinófilos era significativamente mayor en los pólipos del grupo de los intolerantes. Además, el número de células apoptóticas obtenidas era significativamente menor en estos mismos pacientes respecto al obtenido en los pólipos de pacientes atópicos y no-atópicos. Estos datos sugieren que la severidad y la persistencia de la poliposis nasal podría estar relacionada con una alteración de la apoptosis en los pacientes intolerantes a analgésicos.

Basándose en las propiedades antiinflamatorias de la PGE₂, se ha sugerido recientemente que una alteración intrínseca en la producción local de PGE₂, podría contribuir a la mayor inflamación eosinofílica de los pacientes intolerantes a aspirina. En este sentido los hallazgos obtenidos por el grupo de Picado, al encontrar una disminución en los niveles de expresión de COX-2 en los pólipos de los pacientes con AIA⁶⁵ han sido refrendados a su vez por Kowalski y colaboradores⁶⁶, comprobando que los cultivos de células nasales epiteliales de los pacientes intolerantes a AINES producen menor cantidad de PGE₂, que las células de los pacientes tolerantes.

1.2.2.2.1.4. ASA Triada

La primera descripción histórica de la llamada `ASA Triada´ se atribuye a Widal, Abrami y Lermoyez en 1922, mientras que son Samter y Beers⁶⁷ quienes popularizan en 1968 la asociación característica entre asma bronquial, poliposis nasal y la sensibilidad a la aspirina en una serie de más de 1000 pacientes:

*“ Nuestros estudios (...) indican que la intolerancia a la aspirina es relativamente frecuente; que la evidencia de una respuesta ‘alérgica’ mediada por la formación de anticuerpos, no es concluyente; que la tríada clínica de poliposis nasal, asma bronquial, y reacciones severas a aspirina que comprometen la vida, constituye una entidad clínica, y no una agrupación casual de síntomas alérgicos, y representa de hecho, el prototipo de un síndrome que no ha sido previamente descrito y merece ser reconocido ”.*⁶⁷

Otros epónimos utilizados para designar esta tríada son: Síndrome de Widal, síndrome de Widal-Abrami-Lermoyez, síndrome de Widal-Lermoyez o síndrome de Samter. Con posterioridad algunos autores han añadido la sinusitis a la combinación de hipersensibilidad a la aspirina, asma y poliposis nasal, formando parte de la llamada ‘Tétrada de la aspirina’.⁶⁸

1.2.2.2. Reacciones cutáneas

Aunque la proporción de pacientes con urticaria crónica que desarrollan exacerbación de sus síntomas cutáneos tras la ingesta de aspirina es variable -de un 20 a un 30%-^{69,70}, sólo una minoría de pacientes diagnosticados de urticaria crónica idiopática desarrollan un incremento de sus síntomas cutáneos después de tomar analgésicos.⁷¹

Se ha descrito un grupo de pacientes con urticaria crónica activa que presentan nuevos brotes de lesiones urticariales y/o angioedema entre 1 y 6 horas después de la ingesta de aspirina o cualquier otro analgésico capaz de inhibir la enzima ciclo-oxigenasa. Estas reacciones son dosis-dependientes, y el grado de actividad de la urticaria crónica de

base es de gran importancia. Este porcentaje de pacientes con urticaria crónica que experimentan exacerbación de sintomática con analgésicos, contrasta con la baja tasa – alrededor del 1,5%- de reactividad cutánea de los pacientes con rinosinusitis y asma crónico de base.⁷² También se ha comprobado que los AINEs pueden precipitar nuevas exacerbaciones en pacientes con urticaria idiopática, urticaria por presión, y colinérgica.⁷³ En la siguiente tabla (Figura 7) se resumen varios estudios indicando los porcentajes de pacientes con urticaria/angioedema que experimentan dichos síntomas tras ser provocados con aspirina por vía oral.⁷¹

Figura 7: **Resultados de la provocación con aspirina en pacientes con urticaria.**

	Pacientes con urticaria provocados	% de reacción urticarial con AAS
<i>Warren</i>	70	30
<i>Moore-Robinson</i>	228	22
<i>Champion</i>	268	21
<i>Mathison</i>	28	29

* Modificado de Stevenson, 1984

Los síntomas pueden ocurrir a cualquier edad y los brotes pueden aparecer hasta 24 horas después de la toma de AINES. Cuanto más activa sea la urticaria, hay mayores probabilidades de que aparezcan síntomas cutáneos tras la toma de AINES. En este sentido, Mathison y colaboradores⁷⁴ comprobaron mediante provocación oral con AAS, la aparición de nuevos brotes urticariales en un 80% de los pacientes con urticaria crónica activa, descendiendo esta cifra hasta un 28% en los sujetos con urticaria crónica

controlada o estable. Desde el punto de vista terapéutico se ha comprobado que la desensibilización con aspirina, ni la evitación de estos fármacos, son capaces de modificar la evolución de la urticaria/angioedema crónico.^{34,75}

1.2.2.2.3. Reacciones mixtas

Las reacciones llamadas de tipo mixto, es decir que incluyen tanto afectación cutánea como respiratoria de cualquier tipo en un mismo episodio, son extraordinariamente raras, estimándose su prevalencia en cerca de un 2% en pacientes con asma.⁷¹ Se diferencian del siguiente tipo de reacciones, las anafilactoides, en que sólo se produce afectación de estos 2 sistemas (cutáneo y respiratorio) sin repercusión cardiovascular o compromiso sistémico.

1.2.2.2.4. Reacciones anafilactoides

Quiralte y colaboradores⁷⁶ estudiaron las características de las reacciones anafilactoides producidas por AINES en una serie de 21 pacientes, destacando a las pirazonas como los analgésicos más frecuentemente implicados, mostrando además reactividad cruzada clínica con otros analgésicos no relacionados estructuralmente.

Blanco y colaboradores⁷⁷ han descrito otro síndrome que asocia la aparición de reacciones sistémicas severas tras la ingesta de alimentos a base de harina contaminados por ácaros en pacientes intolerantes a analgésicos. Se han encontrado otras asociaciones, e incluso el grupo de Sánchez-Borges⁷⁸ ha descrito recientemente una nueva forma de ASA-triada compuesta por intolerancia a aspirina, rinitis alérgica y reacciones sistémicas severas tras la ingesta de aeroalergenos.

1.2.2.3. Patogénesis del AIA

Los síntomas clínicos producidos por la aspirina y otros AINES en los pacientes intolerantes a analgésicos asemejan a aquellos presentes en las reacciones inmediatas de hipersensibilidad. Por este motivo se ha sugerido que podría existir un mecanismo antígeno-anticuerpo implicado en su patogenia. Desafortunadamente no se ha podido, hasta el momento actual, obtener ningún tipo de prueba cutánea diagnóstica válida, ni demostrar la presencia de anticuerpos frente a la aspirina o sus derivados. Asimismo, el hecho de que ni la biodisponibilidad de la AAS ni su conversión a ácido salicílico contribuyan a las reacciones respiratorias en el AIA⁷⁹, así como la reactividad clínica que presentan estos pacientes con otros AINES de estructuras químicas no relacionadas, a los que nunca antes se habían expuesto, hacen improbable la existencia de reactividad cruzada inmunológica.⁴⁴

1.2.2.3.1. Teoría de la ciclo-oxigenasa

La teoría de la ciclo-oxigenasa propone que la aparición de crisis de asma secundarias a aspirina, no se debe a una reacción antígeno-anticuerpo, sino a una acción farmacológica del medicamento, concretamente a una inhibición específica de la enzima ciclo-oxigenasa en el tracto respiratorio. Esta teoría desarrollada por Szczeklik y colaboradores⁸⁰ en 1975 se ha ido reafirmando con nuevas publicaciones que han aportado nuevas evidencias hasta la actualidad:

1) Los AINES con actividad anti-COX producen broncoconstricción en los pacientes intolerantes a aspirina.

2) Los AINES sin actividad anti-COX no producen broncoespasmo en estos pacientes.

3) Existe una correlación positiva entre la potencia de inhibición de COX *in vitro* del analgésico y su capacidad para producir crisis asmáticas en los pacientes intolerantes.

4) Después de desensibilizar con AAS, se logra también una “desensibilización cruzada” a otros AINES con actividad anti-COX.

Las isoformas COX-1 y COX-2 resultan críticas en la IA. Ambas enzimas se expresan en el epitelio de la mucosa respiratoria normal y mediante técnicas de *immunostaining* se ha comprobado que su expresión es similar en las biopsias bronquiales de pacientes asmáticos con y sin intolerancia a aspirina.⁸¹ En el AIA, la inhibición de COX se relaciona con la desviación del ácido araquidónico hacia la vía de la 5-lipo-oxigenasa, produciendo un aumento en la síntesis y liberación de cisteinil-leucotrienos, considerados uno de los principales mediadores implicados en el AIA.

El grupo de Szczeklik⁸² ha realizado provocaciones bronquiales segmentales con acetilsalicilato de lisina en pacientes con AIA y asmáticos que toleran aspirina. Han medido los productos de COX en el líquido de lavado broncoalveolar 15 minutos después de la provocación, encontrando interesantes diferencias entre ambos grupos. La síntesis de PGE₂ y tromboxano B₂ se encontraba significativamente disminuida por la aspirina en ambos grupos, aunque los niveles medios de PGD₂, PGF_{2α} y 9α,11β-PGF₂ solo aparecían significativamente descendidos en los asmáticos que toleraban aspirina, permaneciendo inalterados en los pacientes con AIA. Por otra parte, se obtuvieron respuestas individuales variables en los niveles de PGD₂ en los pacientes con AIA, desde marcados incrementos hasta disminución de los mismos.

Fischer y colaboradores⁸³ realizaron lavados nasales en pacientes con AIA, utilizando además un inhibidor de la 5-lipo-oxigenasa –Zileuton-, para definir el papel de los leucotrienos y los perfiles de activación celular nasal después de la provocación oral con aspirina. El incremento de los síntomas nasales con aspirina, se asociaba con aumentos en las concentraciones nasales de triptasa, histamina y cisteinil-leucotrienos. El tratamiento con Zileuton logró bloquear no sólo los síntomas nasales, sino también los niveles de triptasa y cisteinil-leucotrienos después de la provocación. Este perfil de mediadores se implica la activación de los mastocitos, resaltando el papel que desempeñarían estas células en el AIA, sugiriendo además que los productos de la 5 lipo-oxigenasa resultan esenciales para la respuesta nasal a la aspirina. Nasser y colaboradores⁸⁴ en sus estudios obtienen descensos en el número de mastocitos -presumiblemente por degranulación de los mismos- e incremento en las cifras de eosinófilos activados en el líquido de los lavados broncoalveolares de pacientes con AIA tras la provocación endobronquial con aspirina.

La infiltración de eosinófilos en la vía aérea es otro rasgo definitorio del AIA. El marcado incremento en la expresión de IL-5 en la vía aérea contribuye, como veremos más adelante, a favorecer la migración, activación, maduración y perpetuación de los eosinófilos en los pacientes con AIA. Todos estos hallazgos, indican que los dos tipos de células que con mayor probabilidad se relacionan con la patogenia de las reacciones respiratorias por aspirina a través de la síntesis de leucotrienos y liberación de histamina, sean los mastocitos y los eosinófilos. Por otro lado, se ha visto en humanos que el LTC₄, se convierte enzimáticamente a LTD₄, y posteriormente a LTE₄, que es excretado por la orina constituyendo un marcador de la liberación sistémica de leucotrienos. En este

sentido. Christie⁸⁵ describe aumentos significativos -hasta 4 veces superior que en los controles- de LTE₄ urinario en pacientes con AIA confirmado, obteniendo su pico máximo a las 6 horas de la provocación oral con aspirina. Estas observaciones han sido corroboradas por diferentes estudios mediante provocación oral y bronquial.^{86,87} En un trabajo realizado por Sestini y colaboradores⁸⁸ se comprobó que la inhalación PGE₂, fue capaz de inhibir en 7 pacientes con AIA, tanto las respuestas a la provocación bronquial con acetilsalicilato de lisina, como el incremento en orina del LTE₄, sugiriendo que este efecto estaría mediado por una inhibición en la producción de leucotrienos.

Más recientemente, Schafer⁸⁹ ha estudiado la liberación de PGE₂, péptido-leucotrienos e histamina basal y tras la provocación bronquial con lisina, en un grupo de 10 pacientes con AIA, 10 controles y 8 asmáticos tolerantes a aspirina. Comparativamente, en el grupo con AIA, los niveles de liberación basal de péptido-leucotrienos se encontraban significativamente aumentados, y los de PGE₂ muy disminuidos. Después de la provocación bronquial con aspirina, se produjo un masivo incremento en los -ya de por sí elevados- niveles de leucotrienos sólo en el grupo de los pacientes con AIA, y no en el grupo de los asmáticos tolerantes a aspirina. La liberación de PGE₂ no se modificó en los intolerantes, aunque descendió de forma significativa en los asmáticos tolerantes a aspirina y en los controles sanos. Este estudio ha demostrado la existencia de un perfil de eicosanoides típicamente alterado en estos pacientes con AIA, lo cual podría presentar importantes implicaciones diagnósticas. Todos estos trabajos comentados aportan claras evidencias sobre la importancia de la vía de la 5-lipo-oxigenasa, y los cisteinil-leucotrienos, en la patogenia del AIA.

1.2.2.3.2. Otras teorías

A pesar de que la teoría de ciclo-oxigenasa continúa siendo la más aceptada en la actualidad, se han sugerido otros mecanismos implicados en la patogenia del AIA:

1. la acetilación de *receptores neurohormonales*⁹⁰
2. la respuesta alterada de los *quimiorreceptores de quininas*⁹⁰
3. la activación de *enzimas tisulares*⁹⁰
4. la activación de la *vía alternativa* del complemento^{91,92}
5. la participación de los *mastocitos* en la fase inicial de la reacción
6. la existencia de *déficits enzimáticos*^{93,94}
7. la presencia de una *infección viral latente*^{44,95}, la cual podría facilitar:
 - a. Una modificación del mensaje genético para moléculas de la COX, alterando la respuesta frente a los AINES
 - b. Una respuesta inmunológica con un aumento de linfocitos T específicos y citotóxicos, que habitualmente estarían inhibidos por la PGE2. La ausencia de PGE2 por efecto de los AINES, eliminaría su efecto protector o inhibidor alterando el equilibrio entre prostaglandinas. Los linfocitos T citotóxicos destruirían las células de la vía aérea afectadas por el virus y los metabolitos tóxicos liberados provocarían el broncoespasmo.
 - c. Que fragmentos de DNA pudieran afectar directamente a la síntesis de las enzimas previamente alteradas.
8. Una *enfermedad autoinmune*⁹⁶, aunque no se ha podido establecer aún ninguna relación causal entre esta posibilidad y el AIA
9. Inhibición de *radicales libres* generados por 5-LO⁹⁷

10. La *activación plaquetaria* de la lipooxigenasa y la producción de radicales libres de oxígeno puede diferenciar los AIA de los pacientes con asma tolerantes a AAS.⁹⁸ La incubación de plaquetas con aspirina aumenta los radicales libres de oxígeno en los intolerantes, mientras que en los tolerantes aumentaban al incubarlas con PAF. Se cree que este aumento de radicales libres se debe al aumento de la actividad de la vía de la lipo-oxigenasa de los leucotrienos.

11. Mecanismo *inmunológico*:

- a. Reacciones no IgE-mediadas a antígenos endógenos/exógenos o virus.⁹⁵ Hallazgos como la elevación de la síntesis de IgG4 y determinados HLA asociados al AIA podrían apoyar esta hipótesis.
- b. Existen pruebas en contra de un mecanismo IgE-mediado. El cromoglicato disódico bloquea el broncoespasmo producido por aspirina, siendo varios los trabajos^{99,100} que demuestran los beneficios de la inhalación de cromonas en el AIA. Del mismo modo se especula que el salmeterol inhibe el AIA al interferir en el metabolismo de los eicosanoides.¹⁰¹

1.2.2.3.3. Genética del AIA

Se ha postulado que estas alteraciones en la respuesta de la enzima COX a la aspirina podrían tener su origen en modificaciones adquiridas en el gen o genes que codifican la enzima COX. Una de las hipótesis apunta hacia la existencia de una *infección viral latente* como origen de esta mutación,⁹⁵ aunque aún no se ha podido confirmar.

El primer paso en la biosíntesis de los cisteinil-leucotrienos está regulada por la 5-lipo-oxigenasa (5-LO) y su proteína asociada (FLAP). La expresión de 5-LO está modulada por una variación genética en el factor de transcripción SP1, a pesar de que no se han encontrado asociaciones entre las variantes alélicas del gen promotor de la 5-LO y el AIA.¹⁰² Dado que no se han encontrado diferencias significativas en las biopsias bronquiales entre la 5-LO y FLAP, la única característica que distinguiría a los pacientes con AIA reside en la *LTC₄ sintasa*, una enzima terminal en la síntesis de los cisteinil-leucotrienos que se expresa en eosinófilos, basófilos y macrófagos. Este incremento en la expresión de LTC₄ sintasa, podría ocurrir a partir de una intensa inducción enzimática en células que infiltran el bronquio de pacientes con AIA, aunque también se ha postulado la posibilidad de que un mecanismo genético facilite la transcripción de dicha enzima.¹⁰³

Resulta interesante que el gen humano que regula la síntesis de la LTC₄ sintasa se encuentre en el *cromosoma 5 (5q)*, muy cercano al locus del gen que regula la síntesis y funcionamiento de los receptores agonistas beta-2 adrenérgicos, la función de las células T, y de importantes mediadores (IL-4, IL-13, IL-5, IL-9 y GM-CSF), es decir, genes directamente implicados en la patogénesis del asma, la hiperreactividad bronquial y la enfermedad alérgica.

Los trabajos de clonación de la LTC₄ sintasa han permitido describir su secuencia, estructura molecular y funcionalidad.¹⁰⁴ En este sentido, varios autores^{105,106} han propuesto que el polimorfismo implicado en los cambios de expresión de LTC₄ sintasa podría representar un factor de riesgo y predisponer hacia el desarrollo del AIA. Sanak¹⁰⁶ describe una variante alélica del gen de la LTC₄ sintasa que se caracteriza por la sustitución de adenina (A) por citosina (C) en la posición 444 de la región 5´ del gen (C₄₄₄). Este alelo es un 60% más frecuente en pacientes con AIA que en ATA. En otro estudio posterior¹⁰⁷ del mismo autor con más de 60 individuos, la frecuencia del alelo C₄₄₄ era de 39% en los pacientes con AIA, 26% en los ATA y 25% en controles sanos.

Estudios semicuantitativos^{106,107,115} de transcripción de LTC₄ sintasa en eosinófilos de sangre periférica mostraron un número aumentado *-up-regulation-* de copias de RNAm en los pacientes con AIA que se correlacionaba con la presencia de la variante alélica C₄₄₄ de la LTC₄ sintasa. Aunque no se ha encontrado relación entre este polimorfismo y la excreción urinaria basal de LTE₄, la provocación con AAS en los portadores del alelo C₄₄₄ produce un intenso incremento del LTE₄ urinario. La eventual inducción de esta enzima podría provocar la aparición de AIA. Mientras que casi un 30% de los pacientes con AIA no son portadores de la variante enzimática predisponente, hasta un 25% de los sujetos controles sanos sí lo presentan.⁴⁴

Estos hallazgos son similares a los que aparecen en otros estudios sobre predisposición genética de enfermedades multifactoriales, correspondiendo probablemente un tipo de herencia no mendeliana. Se están realizando nuevos estudios en poblaciones más heterogéneas de AIA para determinar si el gen promotor de la LTC₄ sintasa se encuentra proporcionalmente distribuido en la población. La variante alélica

C₄₄₄ se ha encontrado con mayor frecuencia en pacientes japoneses con AIA respecto a los ATA, confirmándose en los portadores la aparición de asma a menor edad.^{115, 116}

Si en estos estudios poblacionales se demuestra que ambos tipos de COX son similares en pacientes ATA y AIA, habría que identificar otras posibles causas que produzcan el incremento en la síntesis de cisteinil-leucotrienos en los AIA. Esta discordancia entre la predisposición genética y el desarrollo de AIA necesita más estudios sobre posibles factores desencadenantes como infecciones víricas.

También se ha postulado que esta predisposición genética podría ser resultado de un *efecto poligénico*, en el que los receptores de los cisteinil-leucotrienos podrían representar un destacado papel.¹⁰⁹ Por otra parte, se ha podido relacionar el AIA con marcadores HLA de susceptibilidad genética, aunque con resultados no concordantes. Mularkey¹¹⁰ demostró que la prevalencia del locus HLA-DQw2 era significativamente mayor en los leucocitos de los asmáticos con IA respecto a los tolerantes. Se ha descrito un descenso significativo en la incidencia de los alelos DPB1 en pacientes ATA y AIA.¹¹¹ Los alelos HLA-DQB1 y HLA-DPB1 se han asociado al AIA pero sólo en aquellos sujetos atópicos¹¹² mientras que Dekker¹¹³ ha demostrado una asociación positiva entre la variante alélica HLA-DPB1*0301 y el AIA.

1.2.2.4. Diagnóstico de la Intolerancia a AINES

El diagnóstico de la IA no es sencillo, la historia clínica no siempre es definitiva, y además, en la bibliografía publicada hasta la actualidad, no encontramos que ningún protocolo de estudio, pruebas cutáneas, ni métodos "in vitro" sea universalmente aceptado por todos los autores.^{117,118,124} Su clínica se caracteriza por presentar:

- a) Asma de difícil control.
- b) Congestión nasal crónica con rinorrea acuosa y/o poliposis nasal.
- c) Crisis de asma y/o exacerbación de rinitis secundaria a AINES.

Paul y Hellwich¹¹⁹ comparan el valor diagnóstico de la anamnesis y las pruebas cutáneas con AINES frente a la provocación oral simple ciego en 24 pacientes con sospecha de clínica urticarial y/o anafiláctica secundaria a AINES. La historia clínica y las pruebas cutáneas en conjunto resultaron diagnósticas en menos de la mitad de los casos. El diagnóstico sólo puede establecerse con certeza mediante pruebas de provocación con aspirina.^{43,44,47,61,71,90,115} Existen cuatro tipos de test de provocación con analgésicos según la vía de administración utilizada: oral, bronquial, nasal, e intravenosa (ésta última utilizada exclusivamente en Japón^{61,120,121}).

1.2.2.4.1. Test de provocación oral (TPO)

La provocación oral, generalmente en simple ciego contra placebo, hasta dosis terapéuticas se considera el *gold standard* para el diagnóstico de este síndrome^{34,47,49,122} y cualquier otro test que se realice para llegar a un diagnóstico debe validarse con esta prueba. La ventaja del método simple ciego es la rapidez y la seguridad frente al uso de la técnica en doble ciego, aunque ésta última evitaría el posible sesgo del

investigador.^{33,43,124} Entre las indicaciones generales para realizar el TPO en pacientes con AIA encontramos:

- pacientes con historia sugerente de reacción adversa a AINES
- pacientes con ciertas características clínicas (asma de difícil control que asocia rinosinusitis y/o pólipos nasales)
- necesidad de realizar una desensibilización a aspirina

El TPO en los pacientes con AIA debe realizarse bajo estrictas medidas de seguridad¹²³ debido a la posible aparición de reacciones adversas severas. Stevenson y Simon^{34,124} hacen las siguientes recomendaciones para su realización:

- Debe ser realizado por médicos con experiencia en estas técnicas, en un centro hospitalario con disponibilidad inmediata de un equipo de resucitación cardiopulmonar y una Unidad de reanimación.
- Se recomienda comenzar el TPO a la misma hora, generalmente por la mañana para poder disponer del tiempo y personal necesario para tratar posibles reacciones con todas las garantías.
- La enfermedad de base debe estar estable (por ejemplo, asma con VEMS >70%) antes de comenzar la prueba.
- Tener en cuenta el llamado 'periodo refractario' (entre 2 y 5 días tras la reacción) durante el cual el paciente es tolerante a otros AINES.

En el apartado 3.2.1. correspondiente a 'Material y métodos' se detalla el TPO utilizado en el presente trabajo, así como las características y condiciones de seguridad del área de provocaciones del Hospital "12 de Octubre".

Con el objeto de minimizar los riesgos y acortar el periodo de estudio que precisa el TPO, se ha intentado desarrollar métodos diagnósticos alternativos capaces de identificar este síndrome con índices analíticos similares y de ofrecer mayor seguridad. Entre estos métodos alternativos al TPO, se encuentra el test de provocación bronquial y el test de provocación nasal.

1.2.2.4.2. Test de provocación bronquial (TPB)

Se trata de una técnica inicialmente introducida por Bianco y colaboradores^{125,126} en 1981 para el diagnóstico del AIA. Con posterioridad los trabajos de Dahlen¹²⁷, Phillips¹²⁸, Melillo¹²⁹ y Park¹³⁰ confirman la sencillez, reproducibilidad, sensibilidad y especificidad del procedimiento. La técnica consiste en la inhalación de concentraciones crecientes de acetil salicilato de lisina (ASL) aerosolizada, realizando controles espirométricos seriados durante toda su ejecución con una duración aproximada de 4 horas. Generalmente la reacción provocada suele limitarse a la vía aérea inferior, provocando una broncoconstricción que revierte tras la inhalación de agonistas adrenérgicos beta-2 sin más complicaciones.^{115,124} Las reacciones sistémicas son excepcionales. Tanto el TPO como el TPB presentan una especificidad similar, aunque la sensibilidad del TPO es algo mayor.¹¹⁵ El TPB excede al propósito de este trabajo y no profundizaremos más en este aspecto.

1.2.2.4.3. Test de provocación nasal (TPN)

El TPN con ASL fue utilizado por primera vez por Pawlowicz y colaboradores¹³¹ en 1990, como una posible nueva vía diagnóstica. Estos autores pretendían desarrollar un método alternativo que ofreciera mayor rapidez, seguridad y organo-especificidad que el

TPO en el diagnóstico del AIA. Para monitorizar de forma objetiva la respuesta nasal utilizaron la rinomanometría (RMN). Inicialmente se midió la resistencia aérea nasal (NAR) cada 5 minutos durante 15 minutos para establecer la resistencia basal (de referencia para el paciente). Desde el punto de vista metodológico, se utilizó para la provocación la fosa nasal con menor resistencia basal, excluyendo aquellos pacientes con resistencia nasal basal superior a $0,8 \text{ kPa}^{-1}/\text{s}$. Se aplica un volumen de $200 \mu\text{l}$ con ASL (dilución de 100 mg/ml en suero fisiológico), en spray mediante un atomizador de aire comprimido (3 lb/in^2). Se emplean 4 concentraciones crecientes de ASL (5, 25, 50, 100 mg/ml), a intervalos de 15 minutos, con control rinomanométrico 5 minutos después de cada aplicación. Se consideró positivo un incremento en la NAR $>200\%$ respecto al valor basal.

Se realizó el TPN a 7 pacientes con AIA con TPB positivo, obteniendo respuesta clínica positiva en todos los casos. Con 20 mg de ASL, 2 de los pacientes presentaron incremento de la NAR $>200\%$, otro presentó urticaria y todos presentaron un descenso en el VEMS entre el 15-31%. La reproducibilidad del test fue confirmada 6 meses más tarde. Los autores concluyen que se trata de un método sencillo, seguro y rápido (90 minutos) para estudiar la IA, aunque requieren nuevos estudios con mayor número de pacientes. Debido a la escasa muestra utilizada, no se aportaron índices analíticos.

En el mismo año el grupo de Patriarca¹³² diseña un nuevo protocolo de TPN administrando dosis crecientes de una solución de ASL en suero salino (de 20 a $200 \mu\text{g}$ de aspirina, hasta una dosis máxima de $2000 \mu\text{g}$). Se utilizó un dosímetro calibrado para una aplicación nasal más precisa. El control y seguimiento de la respuesta nasal y bronquial se realizó con RMN anterior y espirometría bronquial forzada, respectivamente. Se inicia el

test excluyendo la hiperreactividad nasal, aplicando suero fisiológico en ambas fosas nasales y descartando una variabilidad significativa. El TPN se considera positivo si al aplicar el ASL se obtiene un descenso del flujo aéreo nasal $\geq 40\%$ respecto al basal. Se estudiaron 83 pacientes (45 sujetos con AIA y 38 tolerantes a aspirina), obteniendo una especificidad de 92,1%, una sensibilidad de 37,8%, con un valor predictivo positivo de 85,5% y valor predictivo negativo de 55,6%. Los autores confirman la facilidad, seguridad y utilidad del TPN, sugiriendo además que la desensibilización local con ASL podría ser de utilidad en los pacientes intolerantes con pólipos.

Milewski y colaboradores^{133,134} en 1993 comparan los resultados obtenidos en 5 protocolos diferentes de TPN con ASL utilizando la rinomanometría anterior activa (RAA) en un intento de estandarizar el test. Cinco años más tarde este mismo grupo publica las características metodológicas y resultados del test seleccionado. Comienzan el TPN tras un periodo de reposo de 30-45 minutos. Estos autores consideran que es necesario un flujo inspiratorio nasal (FIN) mínimo de 250 ml/s en ambas fosas nasales. Una vez descartada la presencia de hiperreactividad nasal (descenso de FIN $> 20\%$ tras aplicar SSF) se procede a la provocación mediante la instilación de 80 μ l de ASL en ambas fosas nasales. Se aplica una dosis total de ASL equivalente a 16 mg de AAS en ambas fosas nasales. A continuación se realizan controles rinomanométricos cada 10 minutos durante 2 ó 3 horas, incluyendo controles espirométricos seriados cada 30 minutos. Una aportación de este protocolo es la inclusión de un sistema de puntuación o `score` clínico que valora según una escala creciente la intensidad de los síntomas inducidos durante la provocación. Los criterios de positividad son un descenso de FIN $> 40\%$ respecto al valor obtenido tras la aplicación de SSF, o un descenso mantenido del FIN durante al menos 10

minutos (2 medidas consecutivas) y ha de acompañarse de síntomas clínicos que persistan al menos 30 minutos. Provoca a 41 pacientes con AIA y 23 controles tolerantes a aspirina (13 de éstos ATA). Coincide con los trabajos de Pawlowicz¹³¹ y Patriarca¹³² al afirmar que se trata de una prueba útil, con óptimos índices analíticos (sensibilidad: 86,5%; especificidad: 95,7%), que resulta sencilla y ofrece seguridad (no aparecen reacciones sistémicas ni broncoespasmo).

Alonso y colaboradores^{135,236} describen en 1999 un protocolo diagnóstico TPN con ASL que se realiza en dos días. El primer día se realizan medidas seriadas del pico flujo inspiratorio nasal (PFIN) y el pico-flujo espiratorio máximo (PFEM). El segundo día, y una vez descartada la hiperreactividad nasal, se administra ASL en ambas fosas nasales a dosis progresivas (5, 25, 50, 100 mg) realizando controles rinomanométricos y espirométricos periódicos a los 10 y 20 minutos. Los criterios de positividad empleados fueron la aparición de síntomas clínicos, NAR > de 100% o un cambio en el PFEM > 20%. Sus buenos índices analíticos (sensibilidad 80% y especificidad 92,5%) evidenciaron una alta rentabilidad en el diagnóstico de este síndrome.

Más recientemente, Casadevall y colaboradores¹³⁶ diseñan otro TPN con ASL utilizando la rinometría acústica. Provocan a un total de 15 pacientes con AIA, 8 ATA y 8 controles sanos. El test se realiza en dos días, comenzando con la instilación de SSF, seguida de la aplicación de 25 mg de ASL en ambas fosas nasales. Consideran como criterio de positividad un descenso $\geq 25\%$ del volumen nasal y utilizan un score clínico. Obtienen una sensibilidad del 73% y una especificidad de 94%, sin registrarse reacciones sistémicas en ningún caso.

1.3. NARIZ: RECUERDO ANATÓMICO Y FUNCIONAL

La respiración a través de la nariz resulta vital para la mayor parte de las especies animales.^{137,138} La nariz no es tan sólo una cavidad que conduce el aire hasta la vía aérea inferior, además de su particular anatomía presenta funciones muy específicas que revisamos a continuación.

1.3.1. Recuerdo embriológico

Durante la quinta semana del desarrollo embrionario aparecen dos rebordes de crecimiento rápido, los *procesos nasales* externo e interno, que rodean a la placoda nasal, la cual forma el suelo de una depresión, conocida como la *fosita olfatoria*.^{138,139} En un principio, la membrana buconasal separa las fositas de la cavidad bucal primitiva, pero después de su ruptura las cavidades nasales primitivas desembocan en la cavidad bucal a través de los orificios neoformados o coanas primitivas. Dichas coanas están situadas a cada lado de la línea media e inmediatamente por detrás del paladar primario. Más adelante, con la formación del paladar secundario y el desarrollo de las cavidades nasales primitivas, las coanas definitivas se sitúan en la unión de la cavidad nasal con la faringe.

1.3.2. Anatomía topográfica de fosas nasales y senos paranasales

Desde el punto de vista de su constitución anatómica se compone de esqueleto, una capa muscular y un revestimiento exterior (cutáneo) e interior (mucoso).

1.3.2.1. Complejo nasosinusal

El complejo nasosinusal comprende la pirámide nasal, fosas nasales y los senos paranasales. De las tres caras de la pirámide nasal, dos son laterales, distinguiéndose en

derecha e izquierda; la tercera es posterior. Los tres bordes se distinguen en bordes laterales y borde anterior. El vértice o raíz de la nariz corresponde al espacio intercililar. La base de la nariz presenta un tabique anteroposterior en la línea media y a cada lado, colocadas de forma simétrica, las dos ventanas nasales.

La *cavidad nasal* está dividida en dos mitades representadas por las fosas nasales que se abren hacia el exterior por las aberturas nasales o narinas, y por la parte posterior con la rinofaringe mediante las aberturas nasales posteriores o coanas. El área de epitelio que recubre ambas fosas nasales es de 150 cm² y el volumen total de unos 15 ml, aunque existiendo variaciones según la raza.¹⁴⁰ Cada cavidad nasal puede dividirse en dos partes: el vestíbulo nasal y la fosa nasal propiamente dicha.

El *vestíbulo nasal* está constituido por diferentes cartílagos y delimitado por un orificio caudal u *ostium* y un orificio cefálico que lo separa de las fosas nasales. Este orificio superior que comunica la ventana de la nariz con la fosa nasal, se denomina *limen nasi* o válvula nasal interna y representa la zona más estrecha de toda la cavidad nasal.

La *fosa nasal* está formada por los huesos lacrimal, porción medial del hueso maxilar, laberinto etmoidal, parte superior de la lámina medial del esfenoides (pterigoides) y cornete inferior. Igualmente contribuyen los cartílagos alares, septal y lateral superior. Estos huesos se configuran de manera que forman una cavidad que constituye un desfiladero para el paso del aire con una serie de relieves que permiten que el flujo aéreo tenga un patrón laminar. La pared lateral de la fosa nasal está ocupada casi totalmente por se encuentran unas estructuras óseas en forma de láminas que tienden a

obliterar la fosa nasal y disminuir el volumen nasal aumentando al mismo tiempo la superficie mucosa de la misma; estas estructuras son *los cornetes*, que en número de tres fundamentales (superior, medio e inferior) y ocasionalmente dos accesorios (cornete supremo o de Santorini y el etmoidal o de Zuckerkandl), son parte del hueso etmoides, excepto el inferior que constituye un hueso independiente. Entre los cornetes y la pared nasal lateral se localizan *los meatos*: el meato inferior está limitado por el cornete inferior y la pared lateral, el meato medio por el cornete medio, y el meato superior por el cornete superior.

Los *senos paranasales* (maxilares, frontales, etmoidales y esfenoidales) son cavidades neumatizadas incluidas en la estructura ósea facial y comunicadas con la cavidad nasal.^{141,142} Las fosas nasales y sobre todo los senos paranasales están íntimamente relacionados desde el punto de vista anatómico y funcional con el hueso maxilar superior, el cual funcionalmente, debe ser considerado como un antagonista del maxilar inferior, constituyendo la mitad superior del sistema masticador, al tiempo que representa la porción más importante del tercio medio del macizo facial.^{138,143}

1.3.2.2. Vascularización

La vascularización de la mucosa nasal presenta una gran importancia fisiológica por su relación con las resistencias nasales. Esta vascularización consta de al menos cuatro tipos de vasos: vasos precapilares de resistencia, capilares, venas y tejido venoso eréctil, y anastomosis arteriovenosas.¹⁴⁴ Entre los capilares y las vénulas están interpuestos los *sinusoides cavernosos*, que se localizan en la parte basal de la lámina propia, especialmente a nivel de los cornetes. Aquí no hay fenestraciones, la capa

endotelial es continua y está sostenida por una red de fibras de colágeno y elásticas, envueltas por células musculares lisas. La actividad de éstas hace que los sinusoides puedan cambiar rápidamente de volumen en función del estado de depleción sanguínea. Son considerados capilares especializados y adaptados a las demandas de tipo funcional de las fosas nasales, como órgano respiratorio. La sangre puede evitar la red capilar a través de las *anastomosis arteriovenosas*; esto explica que el flujo sanguíneo total por centímetro cúbico sea el mayor de nuestra economía.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷

1.3.2.3. Inervación

Las fosas y los senos paranasales presentan una inervación tanto sensitiva como autónoma (o vegetativa):

- Inervación sensitiva: La función olfatoria se lleva a cabo a través del nervio olfatorio y la inervación sensitiva corre a cargo de las ramas primera y segunda del nervio trigémino.

- Inervación autónoma o vegetativa: El ganglio pterigopalatino constituye un elemento funcional fundamental de las fosas y senos paranasales. Constituye el centro de control de la inervación vegetativa y posee tres ramas: fibras del parasimpático, fibras del simpático y fibras del trigémino con funciones sensitivas.

- Las *fibras simpáticas* surgen de los segmentos torácicos raquídeos 1 a 5, forman sinapsis con las células del ganglio cervical superior y como fibras postganglionares alcanzan, con los vasos sanguíneos, la mucosa de las fosas nasales y los senos paranasales.

- Las *fibras parasimpáticas* proceden del nervio intermedio. En el ganglio pterigopalatino forman sinapsis las fibras preganglionares y se originan las parasimpáticas postganglionares. Estas fibras postganglionares alcanzan la mucosa de los senos y de la propia fosa nasal como fibras secretoras y vasodilatadoras.

Dentro de la inervación autonómica nasal, se considera *parasimpático* el control de las secreciones y la vasodilatación. Las fibras nerviosas preganglionares sinaptan desde su origen central con el gánglio esfenopalatino distribuyéndose entonces a las glándulas de la mucosa nasal. La estimulación eléctrica de las fibras parasimpáticas produce rinoresaca acuosa profusa.^{147,148} El principal neurotransmisor parasimpático es la *acetilcolina* aunque varios estudios han demostrado que el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el óxido nítrico (ON) presentan también cierta actividad parasimpática nasal.^{149,150}

La *inervación simpática* de la nariz está controlada a nivel central en núcleos hipotalámicos y áreas vasomotoras del tronco encefálico. La estimulación de fibras simpáticas postganglionares produce marcada vasoconstricción nasal, afectando de forma muy limitada a la secreción glandular. La *noradrenalina* es principal neurotransmisor simpático, acompañada por el neuropéptido Y, produciendo vasoconstricción.¹⁴⁸

1.3.2.4. Glándulas

Son abundantes en el septum y en el suelo de la cavidad nasal. La lámina propia contiene dos capas, una superficial situada justo bajo el epitelio y otra profunda bajo la capa vascular. Las glándulas de la lámina propia pueden ser serosas, mucosas o mixtas, conectándose con el epitelio mediante un conducto secretor. Los acinos glandulares están

rodeados de células mioepiteliales, que favorecen la secreción de moco. La secreción nasal es una mezcla de moco viscoso -procedente de células caliciformes y seromucosas- y de secreción acuosa -de las glándulas serosas anteriores. A este material seromucoso deben añadirse las *lágrimas*, el trasudado plasmático y el agua condensada a partir de vapor de agua del aire espirado.^{151 152}

1.3.3. Histología nasal

La nariz está constituida por diversos tejidos entre los que se encuentran: la piel, hueso, cartílago, músculo y tejido conjuntivo. La *piel* que lo recubre está provista de pelos muy finos y por glándulas sebáceas extraordinariamente grandes. El revestimiento cutáneo se continúa a través del borde nasal con el vestíbulo de la nariz. En éste epitelio plano estratificado destaca la existencia de grandes pelos rígidos o *vibrisas*, que crecen dentro de la vía aérea y parecen tamizar el aire inspirado, así como la presencia de abundantes glándulas sebáceas.

La cavidad nasal está revestida por diferentes tipos de epitelios: un *epitelio columnar pseudoestratificado o respiratorio* que ocupa los dos tercios posteriores de la cavidad nasal, un *epitelio transicional escamoso* en el tercio anterior, y un *epitelio ciliado* semejante al de la cavidad nasal, aunque con menos glándulas y más pequeñas en los senos paranasales. El epitelio cilíndrico ciliado contiene muchas células caliciformes y se apoya sobre una lámina basal que lo separa de una capa de tejido conjuntivo subyacente que contiene glándulas mucosas.^{153,154} El moco de estas glándulas contribuye a mantener húmedo el revestimiento de la cavidad nasal.^{155,156} Los *receptores para el sentido del olfato* están situados en una región especial del epitelio nasal que ocupa el techo de la

cavidad nasal y que se extiende hacia abajo unos 8 a 10 mm, a cada lado del tabique y por la superficie del cornete nasal superior. La región olfatoria es de perfil irregular, suponiendo su superficie total unos 500 mm². Presenta una coloración amarillenta debido a los pigmentos fosfolipídicos que contiene.

1.3.4. Fisiología nasal

Las fosas nasales constituyen un *órgano sensorial* y al mismo tiempo un *órgano respiratorio*. Además de estas dos funciones primordiales, también están implicadas en funciones de protección y defensa frente al medio externo así como en la formación del lenguaje.

1.3.4.1. Función olfatoria

El sentido del olfato está relativamente mal desarrollado en la especie humana en comparación con la mayor parte de los mamíferos y los insectos. Las numerosas interconexiones entre los centros olfatorios primarios y otras estructuras centrales subrayan las implicaciones del olfato en diversas funciones fisiológicas como la reproducción, y la alimentación entre otras.¹⁵¹

1.3.4.2. Función defensiva

La mucosa respiratoria constituye la primera línea de defensa en la vía aérea superior por medio de diversos factores físicos y bioquímicos destinados evitar la penetración de material extraño (*inmunidad natura*). En 1953, Proetz¹⁵⁷ describe que la principal función en una nariz anatómica y fisiológicamente normal es la filtración del aire inspirado. La eficacia de este filtro nasal depende también del diámetro de las partículas y

así la mayor parte de las partículas mayores de 10 µm quedarán atrapadas en la secreción mucosa de la superficie del epitelio. La barrera formada por la secreción consta de dos capas, una mucosa superficial (o gel) y otra más profunda o serosa (o sol). Las partículas atrapadas por la superficie mucosa se transportan por acción mucociliar hasta la parte posterior de la faringe para ser deglutidas. El recambio de la capa de moco se produce de forma constante cada 10-20 minutos, mientras que la serosa presenta un 'turnover' más lento, donde moléculas como la lactoferrina y la lisozima proporcionan una importante función defensiva frente a ciertas bacterias.

La mucosa nasal constituye un foco importante de defensa frente a agentes externos, por tanto no sólo encontramos los mecanismos comentados de la llamada inmunidad natural, más arcaicos, sino también otros mecanismos más desarrollados y complejos, la *inmunidad adquirida*. Dentro de ésta existen 2 subtipos: la inmunidad humoral (o mediada por anticuerpos) y la inmunidad celular.

-Inmunidad humoral: las inmunoglobulinas pueden suponer hasta un 70% del contenido proteico del moco en condiciones de estimulación, mientras que en estado basal de reposo dicha concentración alcanza un 25%.¹⁵⁸ IgA e IgG son las inmunoglobulinas más importantes de las secreciones nasales, con capacidad de fijar complemento, favorecer la fagocitosis e inducir citotoxicidad mediada por anticuerpos, actuando por tanto como una segunda línea de defensa.

-Inmunidad celular: Existen muchos tipos de células con capacidad de presentar antígenos con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Las células presentadoras de antígenos son fundamentales en la estimulación de las células B por medio de los linfocitos T helper.

Los *tejidos linfoepiteliales asociados a mucosas*, como el bronquial (BALT) o intestinal (GALT), producen blastos de células B que migran hacia la lámina propia de la mucosa. Estos blastos se acaban diferenciando en linfocitos B productores de IgA, siendo responsables del cambio de expresión de IgM a IgA los linfocitos T helper. Las amígdalas y las adenoides funcionan a modo de estructuras BALT y GALT en la vía aérea superior. Ambas estructuras se encuentran localizadas en áreas de exposición a antígenos aerotransportados y alimentarios, dirigiendo directamente estos antígenos hacia el tejido linfoide. Se ha demostrado la presencia de determinantes HLA clase II en el epitelio de superficie de la mucosa nasal, confirmando la existencia de macrófagos y células dendríticas que expresan dichos determinantes y funcionan como células presentadoras de antígenos (CPA). La presencia de linfocitos T en la superficie del epitelio nasal y en el estroma subepitelial sugiere que las interacciones entre estas células y las diferentes células presentadoras, ocurren a diferentes niveles de la mucosa nasal. El sistema inmune asociado a mucosas está asimismo en constante contacto con antígenos externos 'inofensivos' que no deben inducir una respuesta inmune, dado que su eliminación no resulta fundamental para la supervivencia del huésped.^{151,159}

Las reacciones inmunes IgE mediadas no deseadas parecen depender del mantenimiento de un perfil Th-2 de citocinas en la población CD₄⁺ memoria. Ante una respuesta de tipo Th-2, se estimula inicialmente la producción de IgE mediada por la IL-4/IL-13, seguida de la activación de los eosinófilos por la IL-5. El predominio de este patrón de citocinas Th-2, en un determinado individuo, viene dado tanto por factores genéticos como ambientales.

1.3.4.3. Función fonatoria

Las fosas nasales intervienen en la formación de los armónicos y, por tanto, del timbre del lenguaje. Durante la formación de los llamados sonidos resonantes o rinófonos, la corriente de aire fluye a través de las fosas nasales abiertas, mientras que en la formación de las vocales las fosas nasales y la epifaringe permanecen más o menos separadas por el velo del paladar del espacio de resonancia formado por la cavidad oral.

1.3.4.4. Acondicionamiento del aire

El aire inspirado se calienta desde los 20° C a su entrada, pasando a los 31° C de la faringe hasta alcanzar los 35° C de la tráquea, con variaciones interindividuales. Las características turbulentas del flujo aéreo nasal favorecen dicho calentamiento al aumentar el contacto entre el aire inspirado y la superficie de la mucosa nasal.¹⁶⁰ Tanto la inspiración de aire 'no acondicionado', como el cese de la respiración a través de la nariz (traqueostomías, por ejemplo), producen cambios estructurales en el epitelio respiratorio.¹⁶¹

Ante la exposición a frío, la mucosa nasal se ingurgita, e incrementa tanto su capacidad para calentar y humidificar el aire inspirado, como la recuperación del vapor de agua espirado. Del mismo modo, el calor, descongiona la mucosa nasal, aumenta el flujo aéreo, que es menos turbulento durante la inspiración, y recupera menos agua del vapor espirado.¹⁶² En este punto cabe reiterar una vez más, la importancia de las estructuras vasculares de la lámina propia, estrechamente ligadas a los aspectos fisiopatológicos comentados.

1.3.4.5. Función respiratoria

La nariz es un órgano respiratorio esencial desde el punto de vista filogenético y embriológico. La 'respiración nasal' aparece ya en los recién nacidos, para los cuales es exclusiva hasta los 5-6 meses de edad. Esta opción de respirar a través de la nariz, se mantiene hasta en un 85% de los adultos. En la especie humana la vía respiratoria discurre a través de las fosas nasales, siendo la respiración oral u oro-nasal una vía de suplencia ante situaciones de demanda como el ejercicio, la fonación o la obstrucción nasal.

1.3.4.5.1. Aerodinámica y flujo aéreo nasal

Las características aerodinámicas de la columna de aire que atraviesa la luz de las fosas nasales vienen condicionadas tanto por *factores estáticos* invariables, determinados por una conformación anatómica constante que delimitan la trayectoria de la corriente aérea, como por *factores dinámicos* variables en el espacio y el tiempo, determinados por las variaciones del área de la sección de la pirámide móvil fibrocartilaginosa -secundarias tanto a la movilidad de las ventanas y la válvula nasal- como a los fenómenos vasomotores producidos por la mucosa nasal que recubre los cornetes y algunas zonas del septum nasal.

El modelo ideal para estudiar el flujo aéreo nasal, consistiría en realizar mediciones directas *in vivo*. Esto no resulta sencillo debido a problemas relacionados con las pequeñas dimensiones y la inaccesibilidad de la vía aérea nasal en humanos. Además, cualquier instrumento de medida introducido en la vía aérea, modificará el patrón de flujos e interferirá el estudio. Si se obtienen mediciones de forma indirecta, hemos de

asumir una serie de suposiciones, que pueden resultar inexactas e incluso producir resultados contradictorios. Los modelos de simulación numérica por ejemplo, serían prácticamente inviables sin asumir condiciones de flujo aéreo laminar y constante.¹⁶³ Por otra parte, en los modelos *in vitro* es difícil reproducir la compleja anatomía nasal, sus condiciones físicas de humedad, elasticidad y su variable topografía.

Los primeros intentos para determinar los patrones aéreos nasales humanos *in vivo* se basaron en observaciones sobre la distribución de partículas de polvo aerotransportado.^{164,165} Estos resultados fueron contradictorios, debido principalmente al tamaño y a la anatomía de la cavidad nasal. Los estudios 'in vitro' sobre los patrones de flujo aéreo realizados por Proetz,¹⁵⁷ Stuiver,¹⁶⁶ Masing,¹⁶⁷ y Swift y Proctor¹⁶⁸ utilizaron agua teñida en moldes nasales de tamaño natural, con una lámina de plástico transparente colocado a modo de septum para permitir la observación visual. Basándose también en moldes obtenidos de cadáver, Proetz¹⁵⁷ describe que la mayor parte del aire inspirado se dirigía hacia el meato medio. Stuiver¹⁶⁶ observa que del 5-20% del aire inspirado pasa a través de la 'hendidura olfatoria' dependiendo de la tasa de flujo aéreo continuo total.

Masing¹⁶⁷ estudia la trayectoria de agua teñida sobre un modelo nasal, observando como durante la inspiración la columna central del fluido se desplaza sobre la parte superior del modelo, apareciendo además dos columnas más, una dorsal y otra ventral. En el mismo trabajo se describe durante la espiración la aparición de otras dos columnas, una dorsal que alcanzaría la región olfatoria y otra lateral que después de producir remolinos en la trompa de Eustaquio, se inclina hacia el suelo de las fosas nasales.

Swift y Proctor^{168,169} fueron los primeros en trazar las diferentes 'zonas de velocidad' del flujo aéreo inspiratorio nasal, describiendo que la mayoría del flujo transcurría través de la parte media de la vía aérea, mientras que una pequeña parte lo hace a modo de remolinos de aire recirculante en la parte superior del modelo nasal. Los flujos resultaron laminares a la velocidad de 125 ml/s, haciéndose turbulento tras pasar la válvula nasal a 208 ml/s. Estos estudios están limitados por:

- 1) La geometría aproximada del modelo, tanto por la representación plana del tabique nasal como por las modificaciones tisulares postmortem.
- 2) La utilización de dispositivos invasivos para medir velocidades.
- 3) El pequeño tamaño del modelo.

Hornung y colaboradores¹⁷⁰ estudian en 1987, los patrones del flujo aéreo sobre un modelo real de cavidad nasal utilizando *gas xenón radiactivo*. Este estudio confirma los resultados obtenidos por Masing y Stuiver, indicando como el aire que fluye por el lateral de la fosa nasal se dirige de una forma más directa hacia la región olfatoria, y como los aumentos en el flujo aéreo incrementan el porcentaje de estímulos dirigidos hacia la hendidura olfatoria. Asimismo, estos autores detectaron la mayor parte de la radioactividad en la región media de la nariz. Por otra parte, el reducido tamaño de este modelo dificultó el estudio en detalle de los patrones de flujo en determinadas regiones de la nariz.¹⁷⁰⁻¹⁷² Schreck y colaboradores¹⁷³ crearon a partir de imágenes obtenidas por *resonancia magnética*, un modelo a escala en plexiglas, observando el flujo de agua teñida a su través. Observan que mientras los flujos inspiratorios permanecen constantes, el fluido aumenta su velocidad hasta la zona más estrecha de la 'nariz exterior'; una vez superado este punto, se produce una rápida desaceleración en el flujo, al expandirse la

vía aérea. Dicha expansión crea un gradiente de presión que produce la separación del flujo en dos vórtices, el más grande, en la zona superior de la 'nariz exterior' y otro en la parte inferior de la misma. La tinción del vértice inferior es rápidamente 'arrastrada' por la corriente, mientras que la que se inyecta en el superior, persiste durante un periodo equivalente a 1s en inspiración. Los flujos inspiratorios penetran la 'nariz interior' de un modo bastante uniforme. La medida de las velocidades, tomadas a flujos fisiológicos de 200 y 400 ml/s, en las distintas secciones, indican que la mayor parte del fluido pasa a través de la parte central de la cavidad nasal. Respecto a los flujos espiratorios, y continuando con el modelo detallado, el fluido teñido proveniente de la nasofaringe se introduce en el interior de la nariz, sin llegar a observarse separación del flujo. El aire exhalado alcanza entonces las fosas nasales con un flujo en torbellino, separándose anteriormente al punto más estrecho de la vía, antes de salir a través de las ventanas nasales.

También en esta línea, el grupo de Simmen¹⁷⁴ realizó a partir de cadáver, otro *modelo en plexiglas*, estudiando el flujo aéreo mediante la fotografía y grabación en video de la distribución de las partículas de agua aerosolizadas por un generador de ultrasónicos. Estos autores encontraron que la principal parte del flujo, transcurre sobre la parte superior del cornete inferior, a través del meato medio. Por otra parte, corroboraron los resultados de Schreck¹⁷³ al afirmar que la membrana olfatoria, no se encuentra directamente expuesta a corrientes de aire 'de alta velocidad', sino a un 'flujo secundario' mucho más débil que aumentaría el tiempo de contacto de las partículas olfatorias activas con el órgano sensible. En este mismo trabajo, se observaron las características del flujo aéreo, que resulta parcialmente turbulento incluso a bajas velocidades en la mayor parte

de la cavidad nasal, datos que han sido también constatados por otros autores^{170, 175,176} en diferentes estudios coinciden igualmente al confirmar que el aumento de la velocidad incrementa la turbulencia, así como su aparición en la región del área valvular nasal.^{177,178}

Por último, en un reciente estudio realizado por Kelly y colaboradores¹⁷⁹ emplean la *velocimetría digital de partículas* sobre una réplica a escala x2 de la cavidad nasal derecha a partir de los datos anatómicos de veintiseis cortes coronales de TAC. Los vectores resultantes confirmaron las características laminares del flujo, identificando a la válvula nasal y la vía aérea inferior como las regiones que presentan los flujos más rápidos. Obtienen sin embargo flujos relativamente lentos tanto en los meatos nasales como en la región olfatoria, están en consonancia con la mayoría de las publicaciones previas.^{166,170,175}

1.3.4.5.2. Válvulas nasales

Una válvula es una estructura que regula el movimiento de un fluido en una determinada dirección.^{180,181} Mink fue el primero en utilizar el término '*válvula nasal* en 1940, destacando la importancia funcional de su límite más anterior, el *ostium* interno, en la respiración nasal.¹⁸² Esta definición anatómica fue sustituida más adelante por el *concepto funcional* de la válvula nasal, que representaría el área más estrecho de la vía nasal, es decir aquel con la mayor resistencia.

Mink y Van Dishoeck^{183,184}, emplearon la *observación directa* y la *disección anatómica* para definir el segmento más estrecho de la cavidad nasal. Bachmann y Legler¹⁸⁵ estudiaron la cavidad nasal anterior mediante *transiluminación*, concluyendo que

este punto más estrecho es un orificio bien definido y limitado lateralmente por el *limen nasi*, medialmente por el septum y por el borde del orificio piriforme en su límite inferior. La principal aportación de este estudio consiste en que sitúa la válvula nasal de forma perpendicular al septum nasal, respecto al tradicional concepto de que el borde medial de la válvula nasal se localizaba más anteriormente, en la unión cutáneo mucosa.

Grymer¹⁸⁶ utiliza la *rinometría acústica* para localizar el área mínimo de sección transversal en el extremo anterior del cornete inferior y como se desplaza más anteriormente hacia el ostium interno durante la descongestión nasal. Haight y Cole¹⁷⁶ pasan un pequeño transductor sobre el suelo de la cavidad nasal y detectan las mayores caídas de presión en el borde inferior del orificio piriforme, para concluir que las principales resistencias se encuentran en la cavidad nasal anterior.

1.3.4.5.2.1. Fisiología de la válvula nasal

Bridger y Proctor¹⁸⁴ se refieren a la válvula nasal como una zona del cartílago lateral superior de la nariz, que actuaría como un segmento 'deformable' produciendo una limitación al flujo aéreo. El aumento de las presiones negativas nasofaríngeas e intranasal para producir más flujo, se traduce en un incremento proporcional del gradiente de presión transmural (presión atmosférica normal – presión intranasal) hasta que esta última alcanza un valor crítico que desencadenaría el colapso del cartílago lateral superior. Este mecanismo valvular limitaría por tanto la cantidad de flujo aéreo producido en la cavidad nasal.^{176,187,188}

La válvula nasal y los cornetes constituyen las principales zonas de resistencia al flujo aéreo en la cavidad nasal. La llamada *válvula turbinal* está constituida por la pared externa de las fosas nasales, es decir por los cornetes propiamente dichos, inferior y medio principalmente, y las estructuras eréctiles del septum. Las resistencias nasales constituyen el 50% de las resistencias de todo el árbol respiratorio. En este sentido, Uddstromer¹⁸⁹ afirma que en una nariz de configuración anatómica normal, el 70% de las resistencias nasales son debidas a la válvula nasal mientras que el 30% restante corresponde a los cornetes. Van Dishoek matiza que el porcentaje de resistencia atribuible a los cornetes, depende de la amplitud inicial de las fosas. De esta manera, si las fosas nasales son más amplias de lo normal, la casi totalidad de las resistencias dependería de la válvula nasal, mientras que si son más estrechas, serían los cornetes, en su fase congestiva del ciclo, los principales responsables de la misma.¹⁹⁰

1.3.4.6. Ciclo nasal

Al fenómeno de la *dominancia alternante* del flujo aéreo de una a otra fosa nasal en un periodo de varias horas, se le aplica el término de ciclo nasal. Kayser realizó medidas repetidas del flujo aéreo nasal en voluntarios sanos demostrando la variabilidad de la conductancia nasal así como su alternancia de una a otra fosa en periodos que van desde los 30 minutos a varias horas. Este mismo autor describe:

*"Existen incluso mayores variaciones en la conductancia aérea de cada fosa nasal cuando estas son medidas separadamente. Dentro de la rinopatología, es frecuente que los pacientes que padecen obstrucción nasal secundaria a una rinitis crónica, refieran que es en ocasiones un lado el que se ocluye y el contrario en otras."*¹⁸⁷

A pesar de que Kayser nunca utilizó el término "*ciclo nasal*", se le considera el primero en describirlo y explicarlo debido a "cambios en la cantidad de sangre que fluye a través de los tejidos cavernosos de la concha nasal."¹⁹¹ Eccles utiliza el término *ciclo nasal* refiriéndose a aquellos "cambios espontáneos y frecuentemente recíprocos en el flujo aéreo nasal unilateral asociados con la congestión y descongestión de los senos venosos nasales"¹⁸⁷ Dado que los cambios en las resistencias nasales no son siempre recíprocos y existen además sujetos con cambios en las mismas sin ninguna relación entre ambos lados de la nariz y que hay poca evidencia acerca de la periodicidad de los mismos, ésta denominación de *ciclo nasal*, podría resultar incorrecta.¹⁹²⁻¹⁹⁶ Generalmente somos incapaces de percibir las variaciones del flujo aéreo entre ambas fosas nasales dado que la resistencia nasal total se mantiene relativamente constante debido a la recíproca relación entre ambos lados de la nariz.¹⁹⁷⁻²⁰⁰

Respecto a la periodicidad de los cambios recíprocos de los flujos aéreos, aparecen recogidos en la literatura intervalos que van desde los 30 minutos hasta las 4 horas.²⁰¹ Respecto a su control autonómico, se considera que el sistema nervioso simpático controla el *ciclo nasal* comprobándose que la anestesia local o la ablación de las fibras simpáticas inhibe la ingurgitación unilateral periódica de la mucosa con obstrucción que define al *ciclo nasal*.²⁰² No existen estudios en la actualidad que demuestren que el flujo aéreo nasal influya sobre el *ciclo nasal*.

1.4. RINOMANOMETRÍA

1.4.1. Generalidades

La importancia del flujo aéreo nasal y las dificultades de su cuantificación datan ya del siglo XIX. Kayser²⁰³ realiza en 1895 la primera descripción conocida del problema en la literatura científica, que como podemos comprobar continúa plenamente vigente:

“Aunque en la mayor parte de los casos parece sencillo determinar la obstrucción total de la nariz en una exploración, resulta difícil en muchas ocasiones traducir este hallazgo en datos objetivos que justifiquen que ese estrechamiento de la vía aérea dificulte la función respiratoria nasal. Es por consiguiente importante realizar una exploración funcional de la nariz, es decir determinar si el flujo de aire a través de la nariz es normal. Sólo la demostración de una insuficiencia funcional nasal puede aportar mayor precisión a nuestra intervención terapéutica, y sólo de esta manera podemos demostrar de forma objetiva los efectos de esta intervención. Después de todo, somos capaces de medir la agudeza visual y la capacidad auditiva del oído...”

Cuando Kayser realizó estas observaciones el único método disponible para estudiar el flujo aéreo nasal era el presentado por Zwaaardemaker de Utrech, que utilizaba un espejo frío para medir la condensación de cada fosa en espiración. Este método no permitía la cuantificación del flujo aéreo nasal, sino tan sólo una medida de la conductancia relativa de cada fosa nasal.²⁰³ En la práctica clínica diaria resulta muy complicado cuantificar la sensación subjetiva que produce la obstrucción nasal. Para poder obtener un valor cuantitativo, podemos equiparar la obstrucción nasal con la

medida de la resistencia al flujo aéreo nasal. Además, la percepción de obstrucción nasal varía considerablemente sin que seamos capaces de encontrar una relación directa con la resistencia real al flujo aéreo nasal. Con este objetivo se diseñaron los primeros `rinomanómetros`, medidores de presión adaptados al área nasal. La primera descripción de la rinomanometría moderna corresponde a Aschan y colaboradores en 1958.²⁰⁴

1.4.2. Modelo matemático

La rinomanometría mide la diferencia de la presión transnasal del flujo aéreo que atraviesa la cavidad nasal. Para medir fisiológicamente la resistencia al flujo aéreo nasal, es necesario medir de forma simultánea el gradiente de presión y el flujo aéreo a través de la nariz. La resistencia se obtiene de estas medidas simplemente dividiendo el gradiente de presión entre el flujo aéreo. Todos los métodos de rinomanometría se basan en estos principios y se utilizan de forma habitual en investigación médica.

La dificultad para poder estudiar el comportamiento del paso del aire a través de las fosas nasales ha sido uno de los obstáculos para el desarrollo de la rinomanometría. En 1915 Röhrer²⁰⁵ describe en sus trabajos de mecánica respiratoria una fórmula para medir la resistencia total de dos tubos situados en paralelo. Revisando la fórmula desarrollada por Röhrer, observamos que el valor del flujo a través de bs tubos rígidos queda definido por el `valor crítico de la velocidad` (V_k), determinada a su vez por los valores del número de Reynolds (constante Re), la viscosidad (η) y la densidad (ρ) del flujo, obteniéndose la siguiente expresión:

$$V_k = Re/d \eta/\rho$$

(d es el diámetro del tubo en milímetros)

A partir de esta expresión, Röhrer sugirió que la ecuación matemática que expresaría el incremento de presión a nivel bronquial sería:

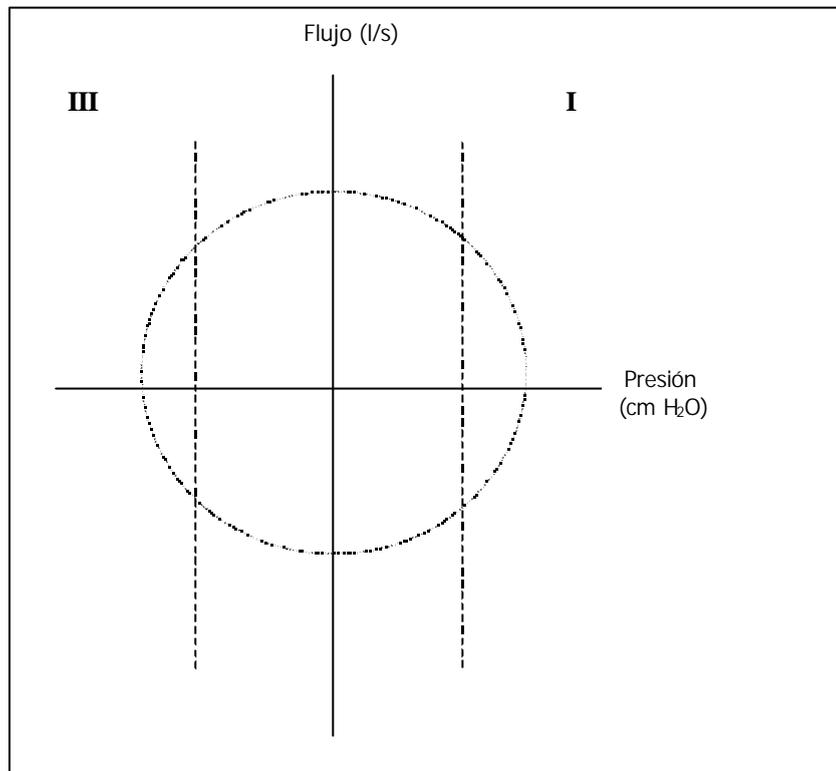
$$\Delta P = K_1 V + K_2 V^2$$

donde ΔP es el gradiente de presión, V el flujo, y K_1 y K_2 son constantes que describen la pendiente y la forma de la curva presión-flujo respectivamente. Hay que destacar que los trabajos de Röhrer estaban dirigidos hacia la medida de estos parámetros a nivel bronquial, excluyendo las fosas nasales por su irregularidad y las dificultades anatómicas para medir sus resistencias. La ausencia de linealidad del flujo aéreo nasal del cociente $\Delta P/V$, se expresa en la fórmula de Röhrer por el valor de K_2 y por el exponente n en la ecuación de resistencia: $R = \Delta P/V^n$. La interpretación física de los valores de K_2 y n , se ve dificultada por el desconocimiento exacto de la distribución del número de Reynolds en cada momento de la respiración nasal.

Para obviar este problema, Broms²⁰⁶ introduce un sistema de coordenadas que permiten que el cociente $\Delta P/V$ pueda expresarse en función del ángulo V , en el cual el eje de abscisas representa el *flujo* en litros/segundo (l/s) y en el de ordenadas la *presión* en centímetros de agua (cm H₂O). La *inspiración* se localiza en el cuadrante I, a la derecha del eje OY, y la *expiración* en el cuadrante III a la izquierda del eje OY. (Figura 8)

Esta representación del modelo matemático de Broms fue posteriormente utilizado con adaptaciones por el *Comité Internacional para la estandarización de la rinomanometría* (ICRS) en 1983, como veremos con más detalle más adelante.²⁰⁷

Figura 8: Esquema gráfico utilizado para la presentación de la relación DP/V

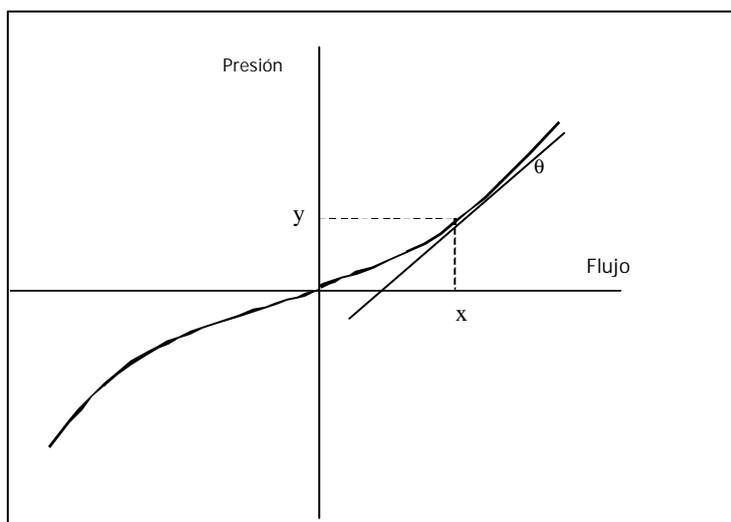


Varios estudios²⁰⁸⁻²¹⁰ han demostrado que existen diferencias entre los segmentos inspiratorios y espiratorios de las curvas $\Delta P/V$ nasales en la mayoría de los sujetos y que la modificación de la ecuación de Röhler sólo es aplicable cuando se aplica por separado a las curvas inspiratorias y espiratorias. El estudio detallado de estas curvas demuestra que se trata en su mayoría de curvas abiertas donde las fases de aceleración y desaceleración se encuentran separadas. Estas diferencias, confirmadas mediante modelos matemáticos, se deben a un pequeño retraso en el incremento de flujo en cuanto se aplica un aumento de presión.²¹⁰

Los problemas causados por el cambio de una a otra fase pueden resolverse aplicando curvas ajustadas a la siguiente fórmula de la Resistencia Aérea Nasal (NAR): $K_1 + K_2V = K_1 - K_2eV$, donde K_{2i} y K_{2e} son constantes inspiratorias y espiratorias respectivamente.²⁰⁸ Esta fórmula tiene la ventaja de aproximar las curvas de $\Delta P/V$ a flujos cercanos a cero, ya que el ajuste de las fases de aceleración a los segmentos inspiratorios y espiratorios de la curva produce frecuentes errores a flujos bajos.

Las relaciones flujo-presión no son lineales dado que la mayor parte de los flujos superiores a cero, no son laminares sino turbulentos y por tanto al representar la relación entre flujo y presión se obtiene una curva de tipo sigmoidea. Con esta fórmula la NAR puede calcularse en cualquier punto de la curva (Figura 9) a partir de la *pendiente de la curva* de presión-flujo.²⁰⁹

Figura 9: **Curva Flujo-Volumen (sigmoidea)**

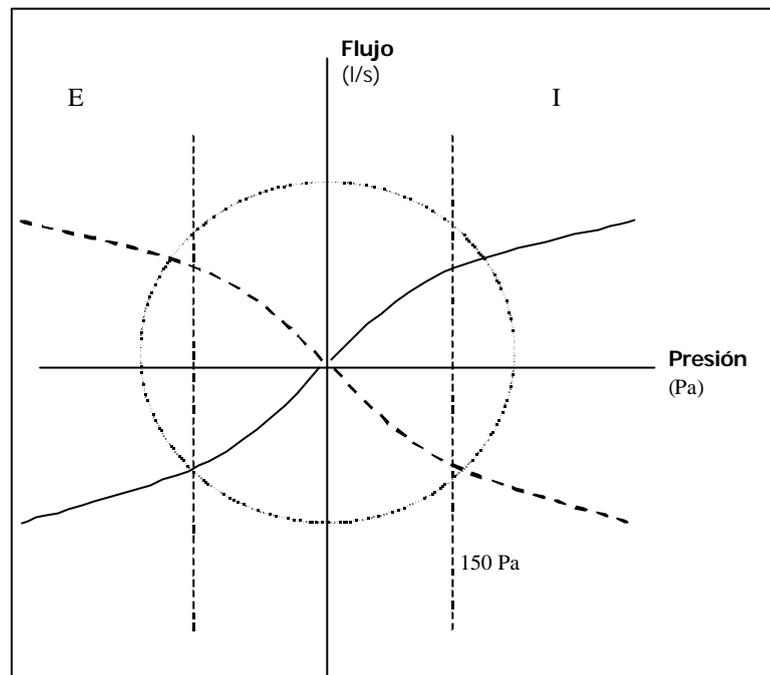


* Representación gráfica de la curva flujo-volumen de una respiración. La NAR se obtiene de la tangente a la curva a una referencia de flujo (x) o presión (y). La tangente se corresponde con el cociente $\Delta P/\Delta V$.

La *conductancia nasal* es el recíproco de este valor. Desde el punto de vista matemático, la NAR se deriva de una tangente a la curva calculada a un punto arbitrario sobre la curva y se expresa en kiloPascales por litro y segundo (kPa/l/s), o bien en centímetros de agua por litro y segundo (cmH₂O/l/s). Este valor se incrementa durante la inspiración con el aumento de flujo, ya que la turbulencia es un fenómeno dependiente del flujo. Esta relación no lineal entre flujo y presión tiene diversas implicaciones: una es la incapacidad para obtener la NAR directamente desde el cociente de los valores instantáneos de presión y flujo. La NAR se obtiene a partir del cociente de los diferenciales $\Delta P/\Delta V$. Dado que tanto la diferencia de presión como el flujo aéreo a través de la vía aérea nasal (desde la nasofaringe hasta las fosas nasales), fluctúan durante el ciclo respiratorio la mayor parte de los autores prefieren calcular la NAR midiendo el flujo aéreo a una presión diferencial fija.²¹⁰ Esto obliga a utilizar un valor de referencia arbitrario para un gradiente de presión o flujo al cual se mide la NAR.

El Comité internacional para la estandarización de la rinomanometría (ICSR) decidió en 1983,²⁰⁷ que la resistencia al flujo aéreo debería definirse simplemente como: “el gradiente de presión 150 Pa dividida por el flujo aéreo a esta presión, tomando como referencia dicho valor” (Figura 10). Con posterioridad, en 1984 el Japanese Standing Committee on Standardization of Rhinomanometry (JSCSR) afirma que hasta un 10% de la población adulta no alcanzaba el valor de 150 Pa. Debido a estas diferencias poblacionales, se han aceptado definitivamente como válidos tres valores de presión a 75, 100 y 150 Pa, igualmente útiles aunque impide la comparación de valores obtenidos con valores de presión distintos.

Figura 10: Representación gráfica estándar



1.4.3. Métodos rinomanométricos actuales: ventajas e inconvenientes

La función respiratoria nasal puede medirse de una forma activa y dinámica, mientras respira el paciente; o bien de forma pasiva o estática al aplicar un flujo a una presión determinada por las fosas nasales mientras el paciente retiene la respiración. Estas relaciones de presión y flujo nasales pueden medirse en la actualidad mediante rinomanometría anterior, posterior y oscilación forzada.

La *rinomanometría anterior* puede ser activa o pasiva, mientras que la posterior es activa. En la rinomanometría anterior activa, el flujo aéreo y los gradientes de presión se miden a través de la fosa nasal derecha e izquierda durante un ciclo respiratorio normal para producir curvas presión-flujo. En la rinomanometría anterior pasiva, se aplica a la

nariz una corriente constante de aire, midiendo las diferencias de presión entre las fosas nasales y la nasofaringe. En la rinomanometría anterior pasiva, se insufla un flujo constante de aire de $250 \text{ cm}^3/\text{s}$ a través de una oliva colocada en una ventana nasal. Se mide la presión inducida por la resistencia nasal sobre el flujo constante a un nivel dado de la oliva nasal.

1.4.4. Rinomanometría anterior activa

Dado que en el presente trabajo se ha utilizado exclusivamente rinomanometría anterior activa, añadiremos algunos comentarios centrándonos en su metodología. En 1983, el "Comité para la estandarización de la rinomanometría" (ICSR)²⁰⁷ estaba formado por 10 miembros de 8 países diferentes, aunque con la aparición de nuevas técnicas (rinometría acústica, picos-flujo nasales inspiratorios, etc) ha pasado a denominarse en la actualidad "Comité de estandarización para la medida objetiva de la vía aérea nasal", que se compone de 36 miembros de un total de 22 países diferentes.

1.4.4.1. Definición

En el documento establecido en 1983 por el ICSR²⁰⁷ se define la rinomanometría anterior activa como un procedimiento que nos permite "la medida del flujo aéreo nasal y la presión en las fosas nasales durante la respiración".

Los miembros del comité acordaron que la técnica rinomanométrica más fisiológica es la rinomanometría anterior activa y considerándola como el método de elección para medir la ventilación nasal.²¹¹

1.4.4.2. Metodología

Es posible la utilización de diferentes métodos de fijación de los tubos de presión: cinta adhesiva, esponjas y/o adaptadores nasales. El objetivo es lograr un cierre hermético con mínima alteración de las fosas nasales y de fácil colocación.

El tipo de mascarilla debe ser transparente, bien adaptada y sellada a la cara y sin producir deformaciones nasales. El tubo de medición de presiones nasofaríngeas puede pasar a través de la máscara o bien estar bajo la misma. Para el mantenimiento de la mascarilla se recomienda utilizar soluciones estériles no irritantes, ni con olores fuertes después de cada paciente o bien emplear directamente mascarillas desechables.

Se pueden utilizar dos tipos de neumotacógrafos: lamelares y diafragmas. Ambos son válidos mientras se comporten de forma lineal. Se concluyó que aunque el rotómetro es un método poco preciso, resulta suficiente (hasta un 5%) para la calibración del neumotacógrafo. Para calibrar el transductor de presión se puede emplear un simple manómetro de agua. La calibración debe realizarse una vez al día.

Las mediciones deben realizarse siempre manteniendo una respiración tranquila, a menos que el paciente no alcance $300 \text{ cm}^3/\text{s}$. El paciente debe permanecer sentado y presentar un período de reposo previo de 30 minutos antes de realizar la rinomanometría. Evitación de fármacos tópicos o sistémicos capaces de modificar las resistencias nasales y de irritantes de la mucosa nasal como el tabaco 24-48 horas antes de la prueba. Debe mantenerse la sala de pruebas a una temperatura y humedad relativa constantes.

Se decidió como método de elección para la recogida de datos la escala gráfica XY, tomada del modelo matemático de Broms (Figura 8), para mostrar mejor la relación entre el flujo y el gradiente de presión. En el eje de ordenadas se representaría al flujo y en abscisas al gradiente de presión. El comité decidió emplear además una imagen especular, utilizando los cuatro cuadrantes del gráfico. En esta representación, las mediciones de la fosa nasal derecha e izquierda aparecen en el mismo gráfico, utilizando los cuadrantes II y IV para la izquierda, y los I y III para la cavidad derecha. La inspiración (presión negativa) se recoge en la parte derecha del gráfico, mientras que la fase espiratoria ocupa la izquierda. Los valores rinomanométricos deben expresarse en unidades del Sistema Internacional, la presión en *pascales* (Pa) y el flujo en cm^2/s .

Para la elaboración de los *resultados* se han acordado las siguientes *normas*:

- 1- Dar preferencia a la expresión de la resistencia respecto a una presión fija más que hacia un flujo fijo. La presión de referencia elegida fue 150 Pa.
- 2- Si se utilizara el modelo matemático de Brooms, la expresión de la resistencia a 200 *radius* en un sistema polar coordinado se considera igualmente válido como la presión a 150 Pa en el sistema coordinado habitual.
- 3- Asumiendo que no es totalmente exacta, se acepta como válida la ecuación $R=\Delta P/\Delta V$ dado que resulta más fácil de trabajar que con $R=\Delta P/\Delta V^n$.
- 4- No se consideró necesario estandarizar la técnica para producir descongestión; cada investigador puede escoger su método preferido (imidazolina, adrenalina, ejercicio...) y referirlo en el procedimiento.
- 5- Se recomienda la medición de un mínimo de 3 a 5 ciclos nasales para obtener valores fiables.

Los importantes avances en el campo de la informática han permitido realizar cambios y nuevas recomendaciones adicionales al documento de 1984.²¹²

- 1- Uso de un *software* que permita la calibración del sistema con una resistencia de referencia y jeringa volumétrica.
- 2- Utilizar la referencia de un dispositivo de resistencia estándar, común para todos los fabricantes de rinomanómetros.
- 3- Especificación de los rangos de presión, linealidad, y simetría de los transductores de presión y flujo, y la linealidad, y simetría del pneumotacógrafo.
- 4- Los fabricantes deben describir los algoritmos de derivación de la resistencia.
- 5- Debe ser posible visualizar las curvas de forma individual para poder identificar posibles artefactos.
- 6- Debe ser posible eliminar dichos artefactos para obtener curvas flujo-volumen adecuadas.
- 7- Posibilidad de escoger el método para la derivación de la resistencia nasal.
- 8- Debe ser posible almacenar las curvas realizadas durante toda la prueba.
- 9- Conocer el valor r^2 de correlación de los algoritmos.
- 10- Cálculo del valor del coeficiente de variación durante cada una de las pruebas en tiempo real.
- 11- Capacidad para exportar la información a otras bases de datos.
- 12- Capacidad para analizar las curvas inspiratorias y espiratorias.

1.4.4.3. Aplicaciones clínicas

La RAA no se utiliza de forma rutinaria en la práctica clínica diaria para el estudio de rinitis debido principalmente a la variabilidad de la técnica, el solapamiento de las curvas entre sujetos sanos y patológicos, y el tiempo que requiere. Esta técnica aporta mucha más información cuando se realiza de forma repetida durante un periodo de tiempo. La RAA ha demostrado ser tener diversas aplicaciones clínicas en la actualidad:

1. comprobar el efecto producido por una exposición aguda a alergen^{os}. ²¹³⁻²¹⁵
2. observar la variación estacional de los síntomas y su correlación alérgica. ²¹⁶
3. estudiar la presencia de hiperreactividad nasal. ²¹⁷⁻²²⁰
4. proporciona un método objetivo para evaluar diferentes tratamientos intranasales. ^{221,222}
5. como instrumento adicional en el seguimiento de los test de provocación nasal conjuntamente con la medición de mediadores de la respuesta alérgica. ^{222,223}
6. estudiar la obstrucción anatómica, aportando datos objetivos sobre la eficacia del tratamiento quirúrgico corrector (rinoplastia, corrección septal, polipsectomías, hipertrofia de cornetes).

2. OBJETIVOS

El propósito del presente trabajo se puede resumir en los siguientes objetivos:

1.- Objetivos secundarios: relacionados con las características clínicas de las poblaciones estudiadas.

1.1.- Conocer las características poblacionales generales de cada uno de los grupos de pacientes estudiados (casos y controles).

1.2.- Caracterizar clínicamente los diferentes tipos de reacciones adversas a analgésicos en la población a estudio.

2.- Objetivos principales: relacionados con el test de provocación nasal con acetil-salicilato de lisina.

2.1.- Determinar si el test de provocación nasal con acetil-salicilato de lisina es válido como método diagnóstico en la intolerancia a analgésicos con síntomas respiratorios comparándolo con el test de provocación oral, considerado el '*gold standard*' o patrón oro para el diagnóstico de la intolerancia a analgésicos en la actualidad.

2.2.- Validez del test de provocación nasal con acetil-salicilato de lisina y estudio detallado de los índices analíticos.

2.3.- Evaluar los diferentes patrones de respuesta nasal secundarios a la provocación nasal.

2.4.- Determinar la seguridad de éste protocolo de provocación nasal con acetil-salicilato de lisina a la dosis propuesta.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL

3.1.1. Población a estudio: Casos y Controles

3.1.1.1. Proceso de pre-selección

La selección de los sujetos del estudio –tanto casos como controles- se realizó en el Área de provocaciones bronquiales inhalativas y estudio de la intolerancia a AINES del Servicio de Alergia del Hospital Universitario “12 de Octubre” en Madrid. La muestra fue seleccionada de los pacientes remitidos para estudio de reacción adversa secundaria a AINES, por médicos de Atención Primaria, especialistas y por el Servicio de Urgencias. Comenzó en Enero de 2000 y se cerró a los 18 meses, una vez reclutados el número de pacientes estimado inicialmente como necesario (30 pacientes y 25 controles).

3.1.1.2. Criterios de inclusión y exclusión

3.1.1.2.1. CASOS

Se han considerado como ‘casos’ a aquellos pacientes que cumplían los siguientes *criterios de inclusión*:

- 1) Adultos de ambos sexos con menos de 75 años.
- 2) Anamnesis compatible con reacción adversa medicamentosa por AINES, con clínica de tipo respiratorio o mixta.
- 3) Diagnóstico de intolerancia a analgésicos (IA) confirmado mediante protocolo test de Provocación Oral (TPO) positivo.
- 4) Firma del consentimiento informado aceptando la realización del estudio.

Los *criterios de exclusión* para ser seleccionado como `caso` son:

- 1) Menor de 18 años o mayor de 75 años.
- 2) En estado de gestación.
- 3) Pacientes diagnosticados de IA sólo por anamnesis sugestiva, es decir sin confirmación diagnóstica mediante el TPO.
- 4) Pacientes que han presentado exclusivamente clínica cutánea en el TPO.
- 5) Inestabilidad de su enfermedad respiratoria de base en los últimos 30 días que haya precisado asistencia en urgencias o incremento de su tratamiento habitual.

3.1.1.2.2. CONTROLES

De igual modo, los *criterios de inclusión* para los `controles` fueron:

- 1) Pacientes adultos menores de 75 años.
- 2) De ambos sexos.
- 3) Historia clínica de tolerancia previa a AINES.
- 4) Confirmación de tolerancia a AINES mediante provocación oral (TPO) negativa con 1 gramo de AAS.
- 5) Firma del consentimiento informado aceptando la realización del estudio.

Los *criterios de exclusión* de los controles son:

- 1) Menor de 18 años o mayor de 75 años.
- 2) En estado de gestación.
- 3) Pacientes que no han completado el TPO, no pudiendo confirmar la tolerancia.
- 4) Inestabilidad de su enfermedad respiratoria de base en los últimos 30 días que haya precisado asistencia en urgencias o incremento de su tratamiento habitual.

3.1.1.3. Criterios de atopia

Los individuos a estudio eran considerados *atópicos* si cumplían los siguientes criterios clínicos:

- 1) Presencia de rinitis, conjuntivitis, asma bronquial y/o dermatitis atópica, y
- 2) Prueba cutánea en Prick positiva y/o IgE específica (CAP-Pharmacia®, Suecia) positiva (>0.35kU/l) a al menos uno de los siguientes grupos de alergenos:

- **Pólenes de árboles:** *Olea europaea*, *Platanus hybrida*, *Fraxinus excelsior*, *Ulmus sp.*, *Chenopodium album*, *Cupressus arizonica*, *Cupressus sempervivens*.
- **Pólenes de malezas y gramíneas:** *Dactylis glomerata*, *Artemisia vulgaris*, *Lolium perenne*, *Poa pratense*, *Phleum pratense*, *Plantago lanceolata*, *Parietaria judaica*, *Secale cereale*, *Taraxacum officinale*.
- **Ácaros:** *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*.
- **Epitelios:** Perro (*Canis familiaris*) y gato (*Felix domesticus*).
- **Hongos:** *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Alternaria alternata*.

Consideramos como *clínica estacional* de rinitis y/o asma a aquella en la que los pacientes presentan dichos síntomas limitados a un determinado periodo del año, y *clínica perenne* a aquélla que se mantiene durante todo el año, todo ello en relación con los alergenos a los que se encuentran sensibilizados.

Identificamos como *rinitis y/o asma intrínseco* a aquellos síntomas no relacionados con sensibilización alérgica, es decir con pruebas cutáneas en Prick negativas y/o IgE específica (CAP-Pharmacia®, Suecia) negativa (<0.35kU/l) a los alergenos antes indicados.

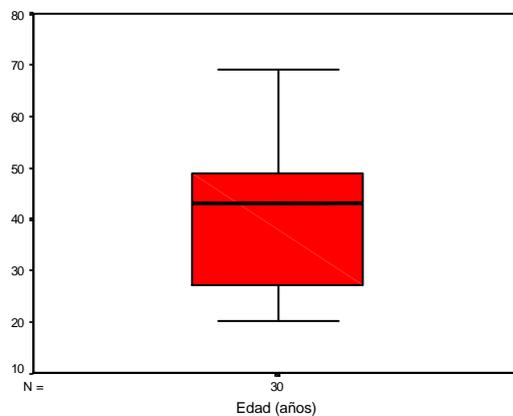
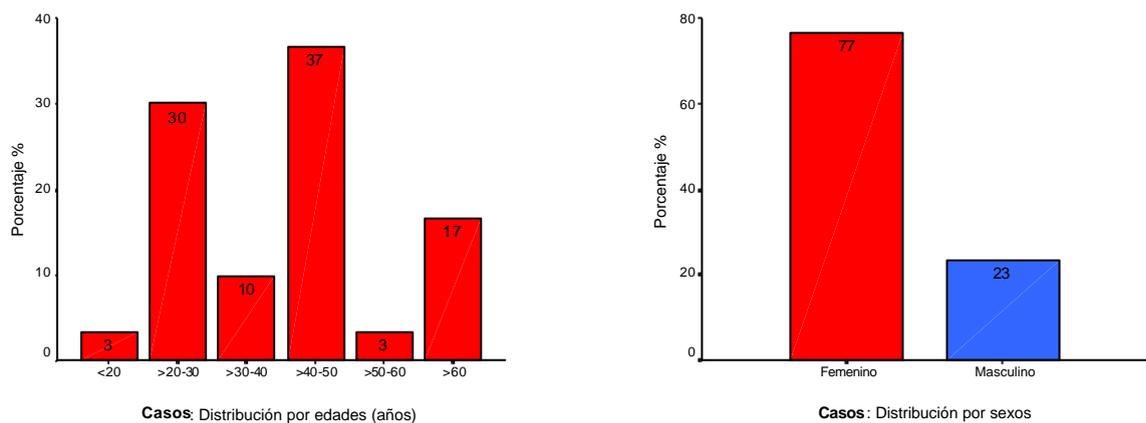
3.1.1.4. Características de los grupos de estudio

3.1.1.4.1. CASOS

3.1.1.4.1.1. Características descriptivas

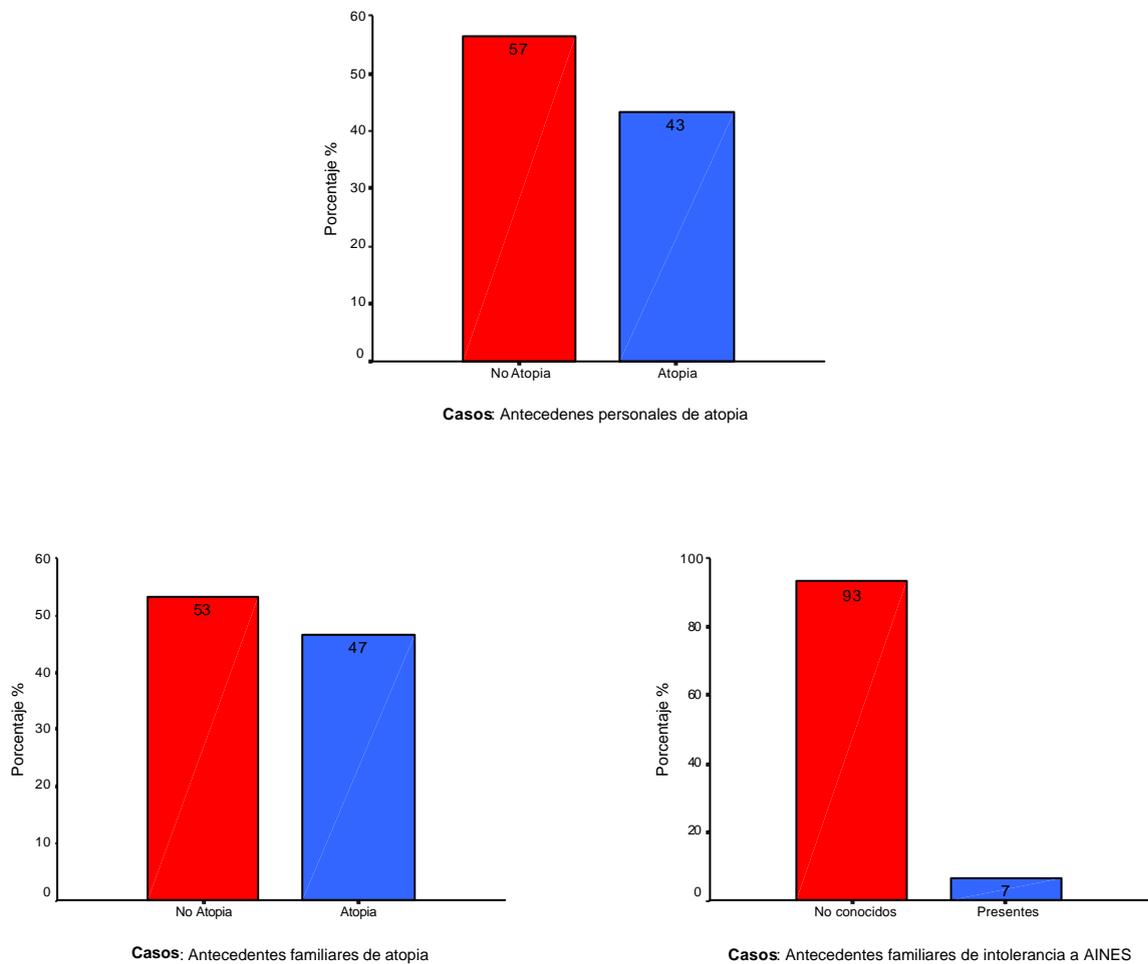
El grupo de pacientes intolerantes a AINEs seleccionados como *Casos* consta de 30 pacientes adultos con una media de $41,63 \pm 14,94$ años de edad, y un rango de edad de 20 y 69 años. En la distribución por sexos, predomina el sexo femenino con 23 mujeres (76,7%), y 7 varones (23,3%).

Figura 11: Variables descriptivas de los Casos (I)



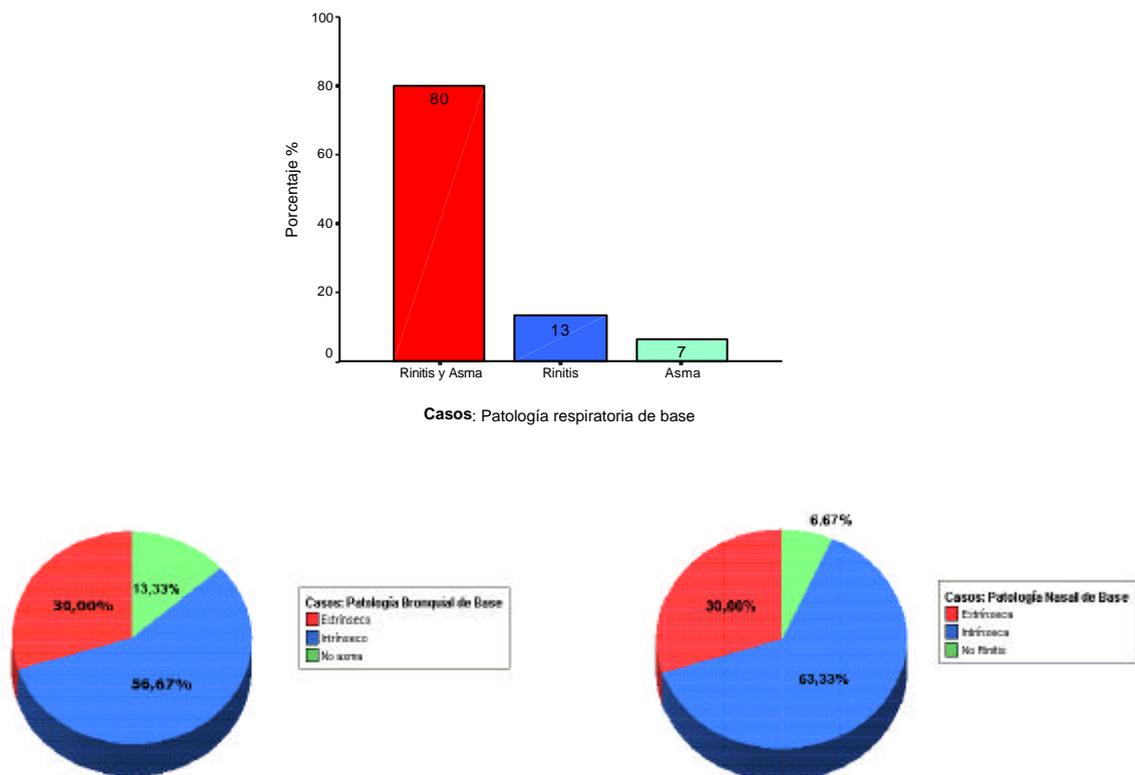
Según los criterios ya mencionados de *enfermedad atópica*, hemos valorado los antecedentes personales y familiares atopia. Casi la mitad de los casos –13 pacientes (43%)- presentan alguna de las enfermedades consideradas como atópicas, y en 14 pacientes (46,7%) encontramos antecedentes familiares de atopia. Sin embargo, sólo en 2 pacientes (6,7%) existen antecedentes familiares de IA.

Figura 12: **Variables descriptivas de los Casos (II)**



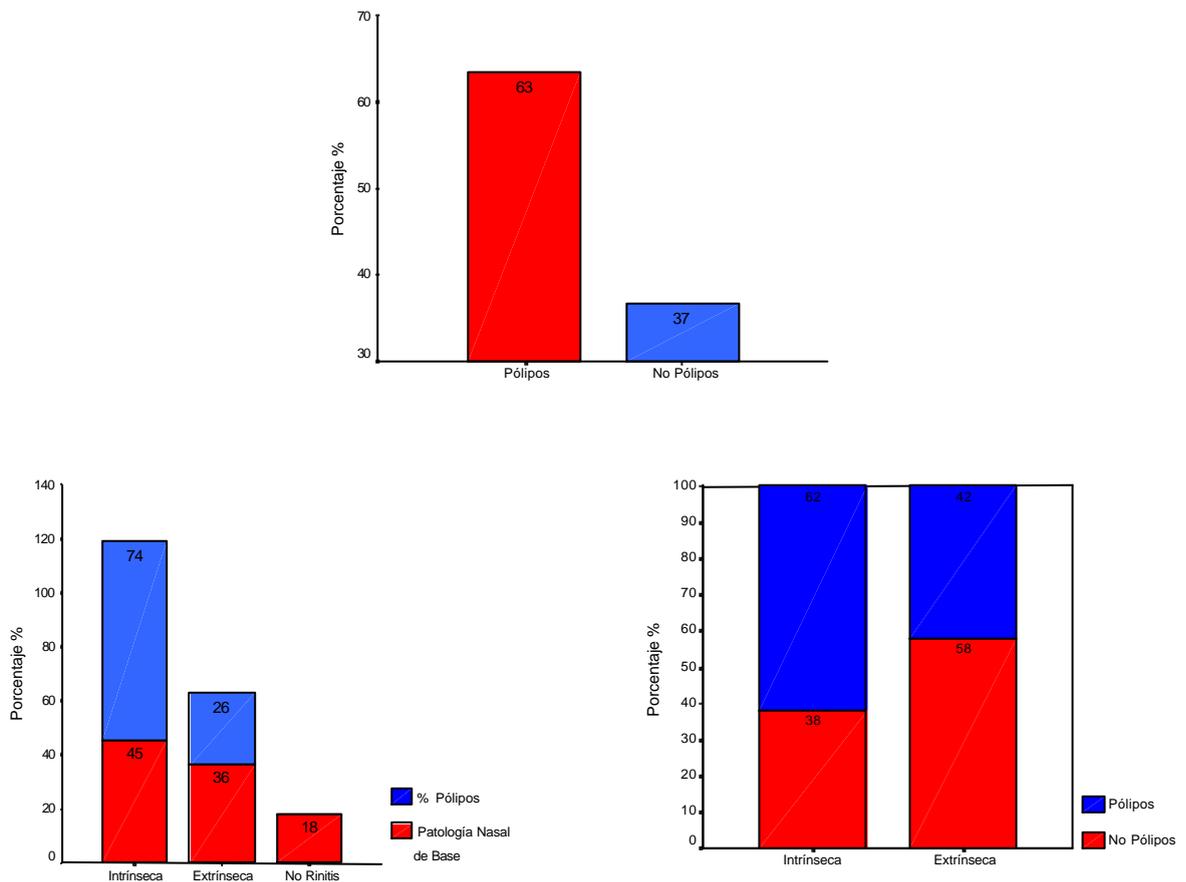
La mayoría de los pacientes (80%) presentan rinitis y asma simultáneamente, seguido de rinitis (13%) y asma (7%) de forma aislada. Entre los 28 pacientes diagnosticados de *rinconjuntivitis* predominan los intrínsecos -19 pacientes (63,3%)- respecto a los extrínsecos (30%). Veintiseis pacientes presentan *asma bronquial* de los cuales la mayoría -17 individuos- eran de tipo intrínseco. De los 9 pacientes diagnosticados de asma extrínseco, 7 presentan clínica perenne por sensibilización a ácaros y 2 padecen síntomas estacionales por sensibilización polínica. Un paciente presenta diagnóstico de urticaria -angioedema crónico idiopático.

Figura 13: **Variables descriptivas de los Casos (III)**



La *poliposis nasal* está presente en 19/30 pacientes (63,3%) y por este motivo un 33,3% de los mismos había sido polipectomizado al menos en una ocasión. Aunque la mayoría de los pacientes con poliposis nasal presentan rinitis de tipo intrínseco, una cuarta parte de las mismas (26%) está asociada a rinitis extrínseca.

Figura 14: **Variables descriptivas de los Casos (IV)**



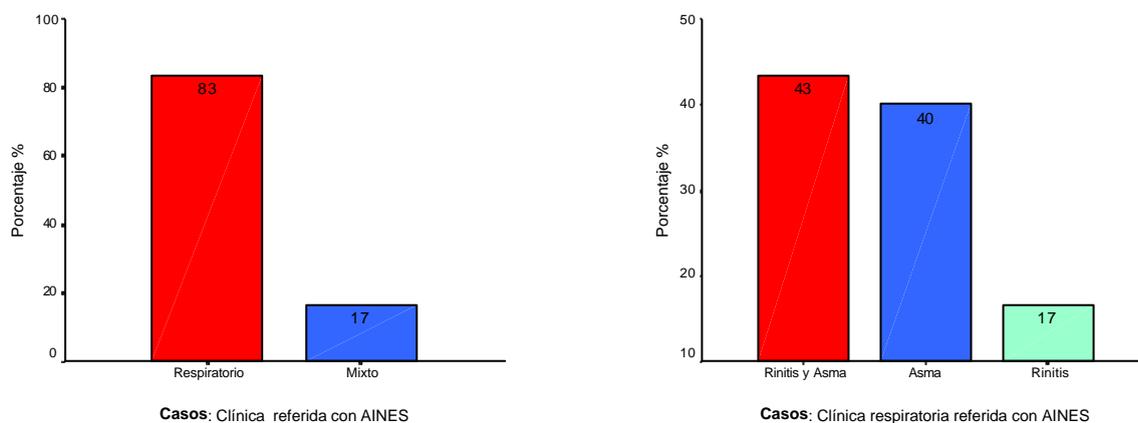
Casos: Distribución Poliposis Nasal-Rinitis

3.1.1.4.1.2. Características de las reacciones referidas en la anamnesis.

La clínica referida por los pacientes en la anamnesis secundaria a AINES se divide en dos grupos de síntomas: clínica únicamente *respiratoria*, que fue el grupo más numeroso -25 pacientes (83,3%)-, y clínica *mixta* -en 5 sujetos (16,7%).

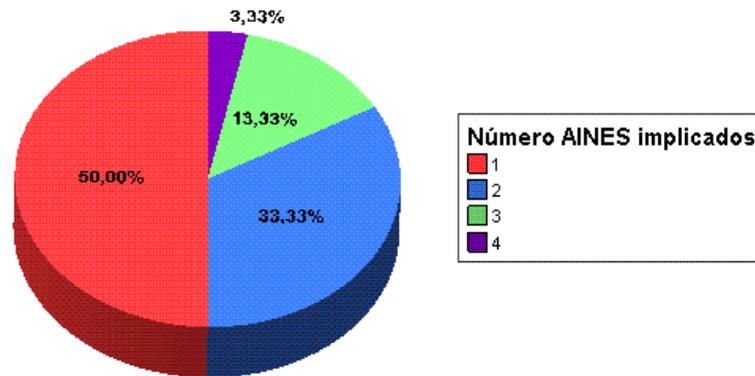
Los síntomas respiratorios referidos con AINES en la anamnesis fueron de 3 tipos: rinitis y asma en 13 sujetos (43,3%), asma en 12 de los pacientes (40%), y rinitis de forma aislada en 5 pacientes (16,7%).

Figura 15: **Características de las reacciones adversas (I)**



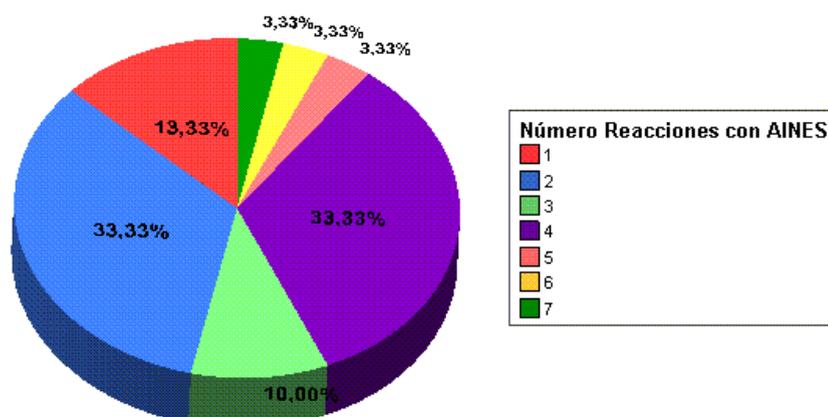
Aunque el 50% de los pacientes relacionan sus síntomas con 1 sólo tipo de analgésico, un 15% de los pacientes lo hicieron con 3 ó más analgésicos de diferentes grupos farmacológicos. Dentro de los tipos de AINES referidos como responsables de la reacción adversa, el más frecuente fue el AAS en 26 pacientes (86,7%); seguido de las Pirazolonas en 14 pacientes (46,7%), los Aril-Propiónicos en 7 pacientes (23,3%) y el Paracetamol en 4 pacientes (13,3%).

Figura 16: Características de las reacciones adversas (II)



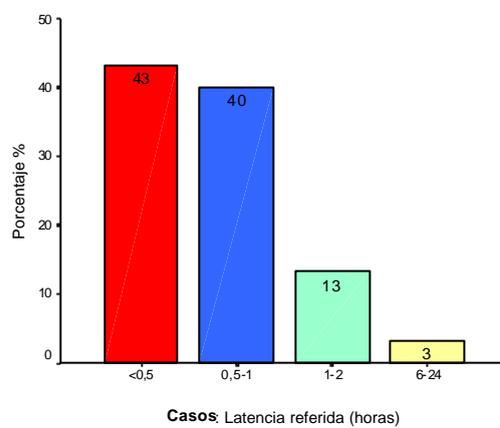
El número de reacciones referidas con AINES fue muy variable, aunque es destacable que el 43% de los pacientes referían haber presentado 4 ó más reacciones antes del diagnóstico y sólo un 13% habían presentado una única reacción.

Figura 17: Características de las reacciones adversas (III)



En el 83% de los casos, el periodo de latencia referido entre la ingesta del analgésico y la aparición de los síntomas se encuentra dentro de los primeros 60 minutos, y sólo en un 3% era superior a 6 horas (Figura 18). Todos los casos presentaron la reacción adversa con AINES dentro de las primeras 24 horas.

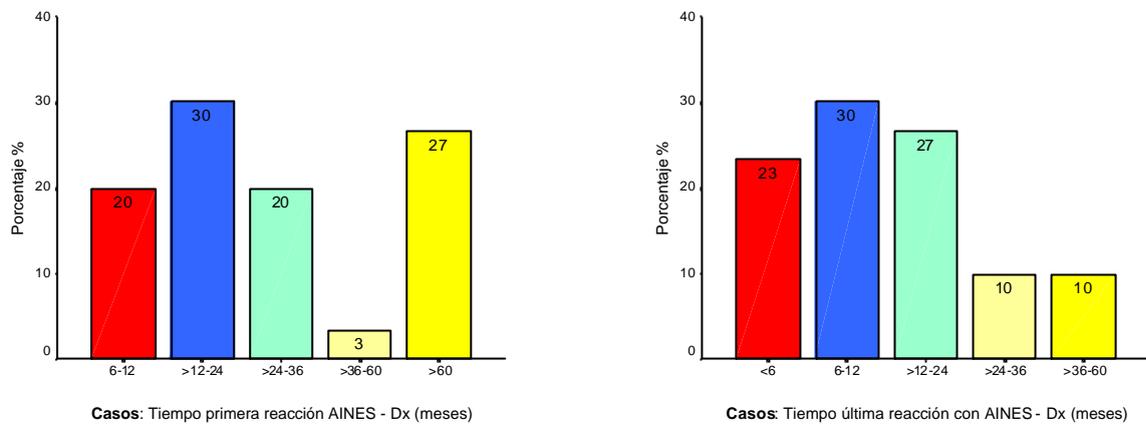
Figura 18: **Características de las reacciones adversas (IV)**



En la siguiente gráfica (Figura 19) se describe el tiempo (en meses) transcurrido desde la primera reacción referida secundaria a analgésicos y el momento del diagnóstico (*izquierda*), y el tiempo desde la última reacción referida por los pacientes y el diagnóstico (*derecha*).

Si bien la mitad de los pacientes habían presentado la primera reacción con AINES más de 24 meses antes del diagnóstico, un 80% de éstos habían presentado su último episodio en los 2 años previos al diagnóstico por TPO y hasta un 23% en los últimos 6 meses.

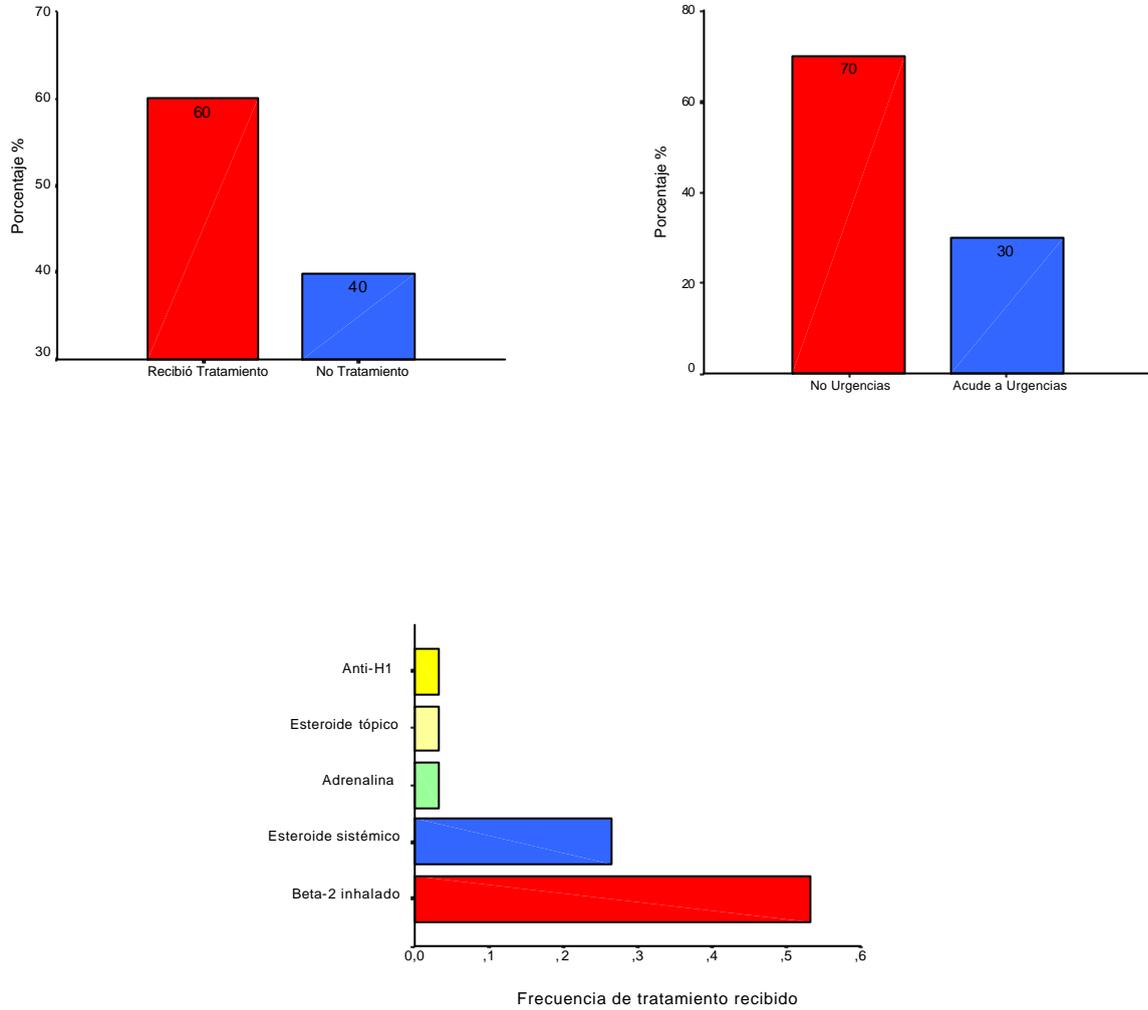
Figura 19: Características de la reacciones adversas (V)



Dieciocho de los 30 pacientes (60%) recibieron tratamiento por la reacción adversa secundaria a analgésicos que referían en la anamnesis. En la siguiente figura (Fig. 20) podemos ver los gráficos en los que se expresan los tratamientos administrados, destacando los agonistas adrenérgicos beta-2 inhalados como los fármacos más frecuentemente utilizados (52%), seguidos de los corticoides sistémicos (27%). En menos de un 5% de los casos se administró adrenalina a estos pacientes.

Cabe destacar que menos de un tercio de los pacientes (30%) acudieron a un Servicio de Urgencias después de presentar la reacción adversa a AINES, y que sólo 2 de éstos (6,7%) precisaron ingreso hospitalario.

Figura 20: Características de las reacciones adversas (VI)

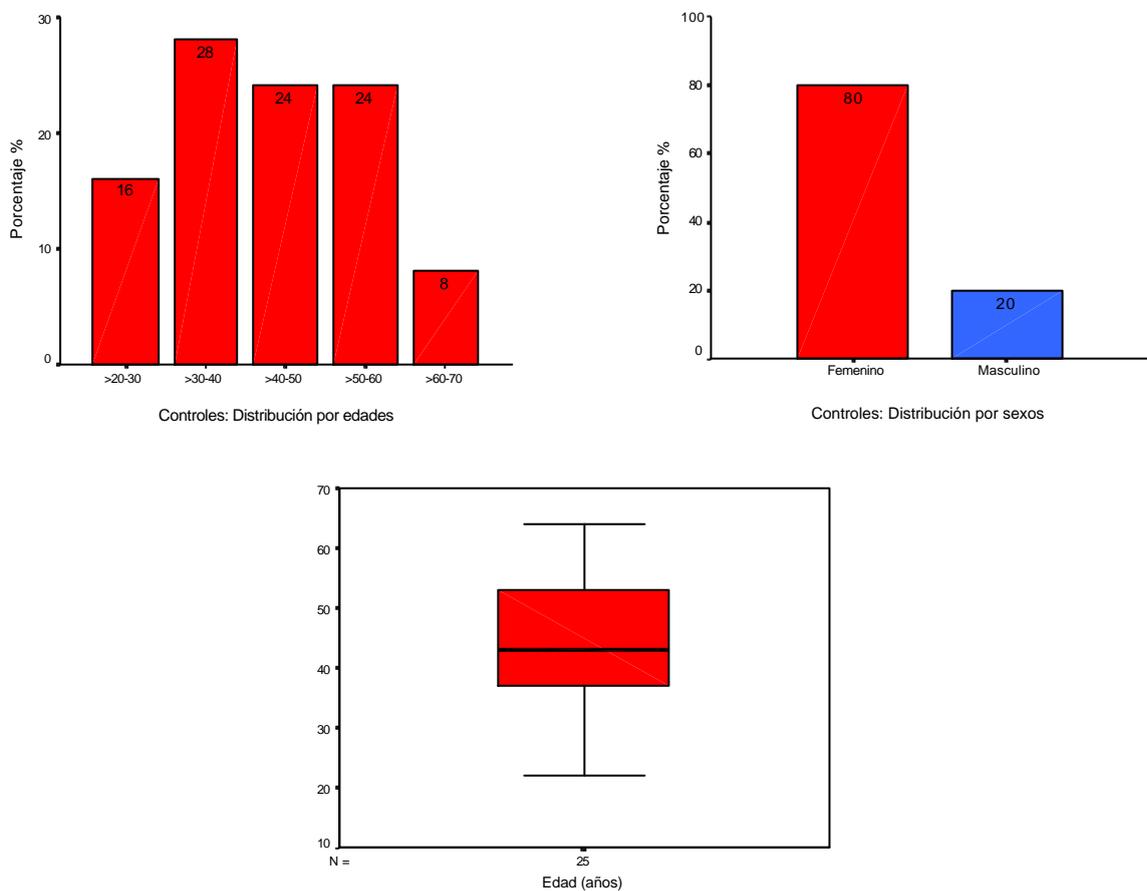


3.1.1.4.2. CONTROLES

3.1.1.4.2.1. Características Descriptivas

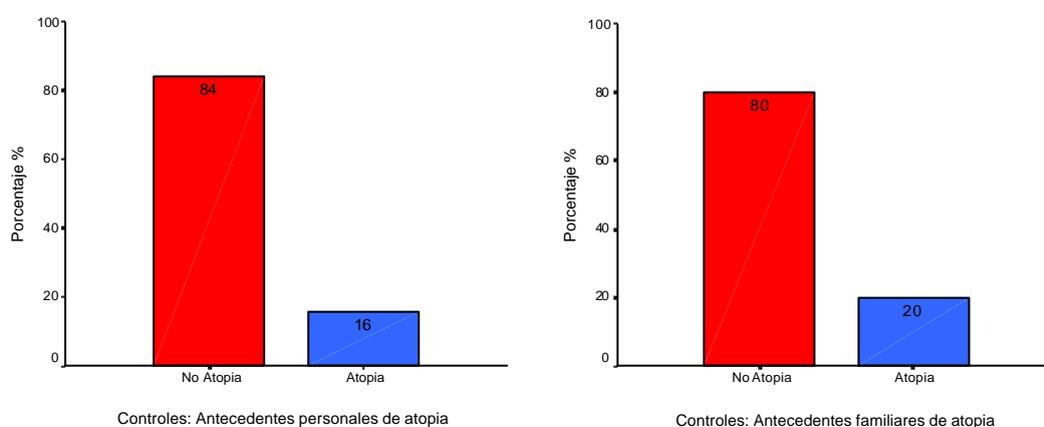
El grupo control (Figura 21) consta de 25 sujetos, 20 mujeres (80%) y 5 varones. En cuanto a la distribución por edades, el rango de edad se sitúa entre los 22 y 64 años, con una mediana de 43 años y una media de $43,68 \pm 11,64$ años.

Figura 21: **Variables descriptivas de los Controles (I)**



Los criterios de atopia utilizados fueron los mismos que en el grupo de casos. Cinco pacientes (20%) refieren antecedentes familiares de atopia, y en 4 (16%) se confirma atopia según los criterios antes indicados (Figura 22). Ningún paciente presenta antecedentes familiares de intolerancia a AINES.

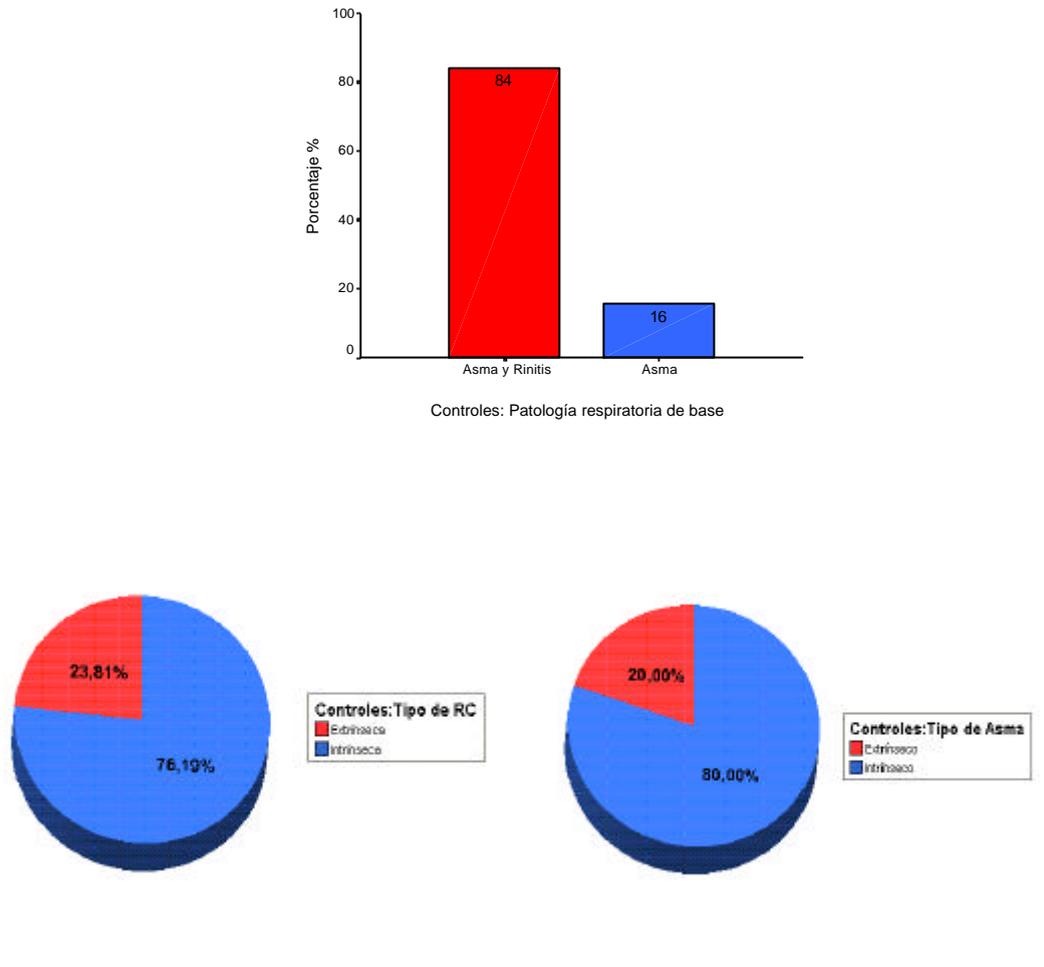
Figura 22: **Variables descriptivas de los Controles (II)**



Respecto a la patología respiratoria de base, todos los pacientes presentan *asma bronquial*, con predominio del tipo intrínseco (80%) sobre el extrínseco -2 pacientes (8%) con asma extrínseco perenne y 3 (12%) con asma extrínseco de tipo estacional (Fig.23).

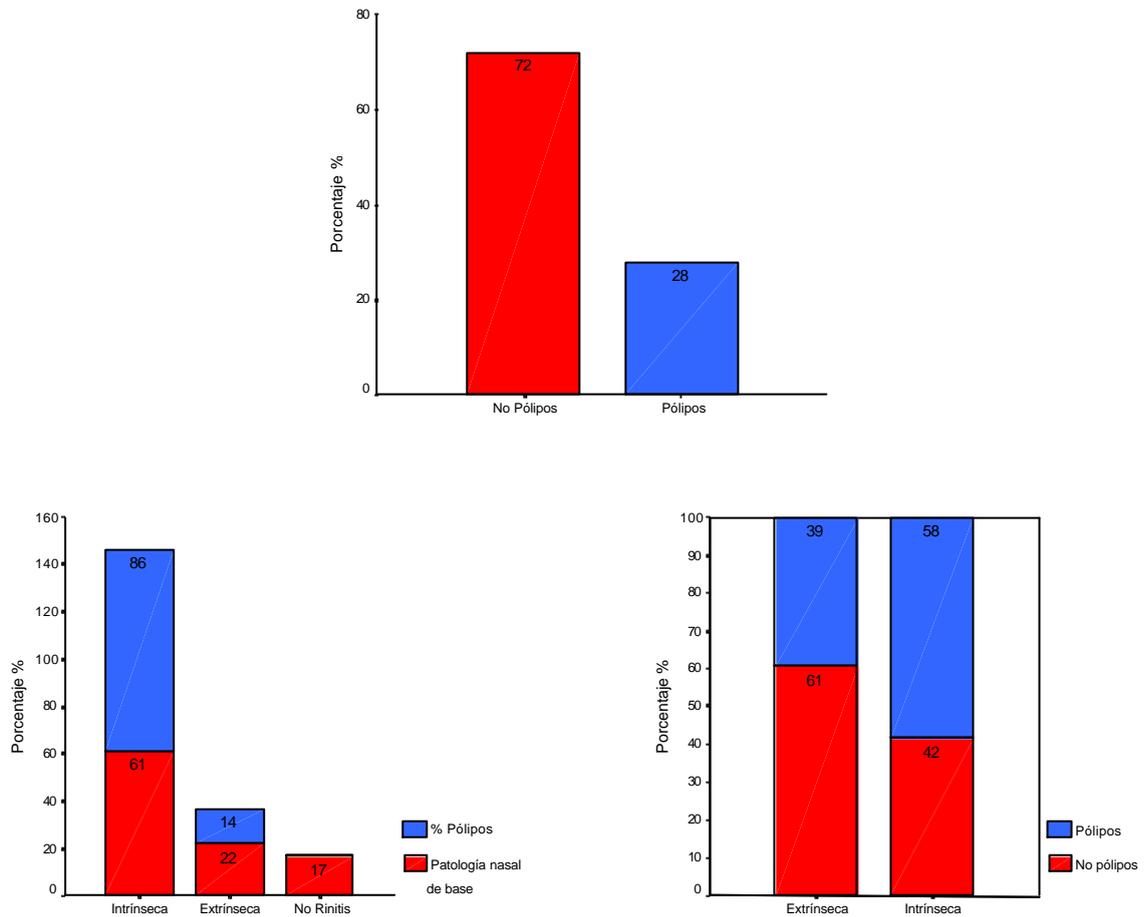
Además un 84% de los pacientes también presentan *rinitis o rinoconjuntivitis*, siendo igualmente el tipo intrínseco el grupo más frecuente -17 pacientes (68%) frente a los 5 pacientes con rinitis extrínseca (20%).

Figura 23: Variables descriptivas de los Controles (III)



Siete sujetos (28%) además presentan *poliposis nasal*, de los cuales 6 (85,71%) habían sido previamente intervenidos quirúrgicamente en al menos una ocasión por dicho motivo (Fig.24). Aunque la mayoría de los pacientes con poliposis nasal tenían de base rinitis de tipo intrínseco, hasta un 14% de los pacientes con poliposis nasal tenían rinitis extrínseca.

Figura 24: **Variables descriptivas de los Controles (IV)**



Controles: Distribución Poliposis Nasal-Rinitis

Ninguno de los sujetos perteneciente al grupo de control refirió en la anamnesis haber presentado reacción adversa secundaria a medicamentos ni a alimentos. Ninguno de los individuos incluidos presenta dermatitis atópica, ni urticaria/angioedema crónico como patología de base.

Figura 25: Resumen de los datos demográficos de Casos y Controles

EDAD (años)	Casos	Controles
Media	41,63±14,94	43,68±11,64
Mediana	43	43
Rango	20-69	22-64

SEXO	Casos	Controles
Distribución (v/m)	7/23	5/20

Características generales	CASOS (n=30)	CONTROLES (n=25)
Antecedentes personales atopia	13(43,3%)	4(16,0%)
Antecedentes familiares atopia	14(46,7%)	5(20,0%)
Antecedentes familiares de IA	2(6,7%)	0(0,0%)
Rinoconjuntivitis intrínseca	19(63,3%)	17(68,0)
Rinoconjuntivitis extrínseca	9(30,0%)	5(20,0%)
Asma intrínseco	17(56,3%)	20(80,0%)
Asma extrínseco estacional	3(10,0%)	3(12,0%)
Asma extrínseco perenne	7(23,3%)	2(8,0%)
Pólipos nasales	19(63,3%)	7(28,0%)
Ox por pólipos nasales	10(52,63%)	6(85,71)
IA confirmada por TPO	30(100,0%)	0(0,0%)

3.1.2. Instrumentos

3.1.2.1. Área de trabajo

Como se ha indicado, la selección de los participantes para el presente estudio así como la recogida inicial de los datos, se realizó en el Área de provocaciones bronquiales inhalativas y estudio de la intolerancia a AINES del Servicio de Alergia del Hospital Universitario "12 de Octubre". Tanto las provocaciones orales como las nasales se realizaron en este Área, que comprende la propia sala de provocación de unos 20 m², y dos despachos médicos de 10 m² cada uno. Todas las salas estaban provistas de ventilación exterior y aire acondicionado. La estabilidad de las condiciones ambientales (presión, temperatura y humedad) se ha controlado durante cada procedimiento mediante una estación meteorológica. Este acondicionamiento es aún más importante en el caso de las provocaciones nasales, por las modificaciones ya comentadas que producen sobre el ciclo nasal, y por tanto influenciando los resultados y su interpretación.

3.1.2.2. Personal

El personal que forma parte del Área de provocaciones inhalativas e intolerancia a AINES está constituido por:

- un *médico* encargado de realizar las provocaciones nasales con ASL,
- una *A.T.S.* adiestrada y con experiencia en técnicas de la especialidad y responsable de realizar las provocaciones orales con analgésicos,
- una *auxiliar de enfermería* responsable del archivo de historias clínicas y el material de farmacia,
- un *médico supervisor* de todos los procedimientos y responsable máximo del Área.

3.1.2.3. Aparataje

3.1.2.3.1. Rinomanómetro - Espirómetro

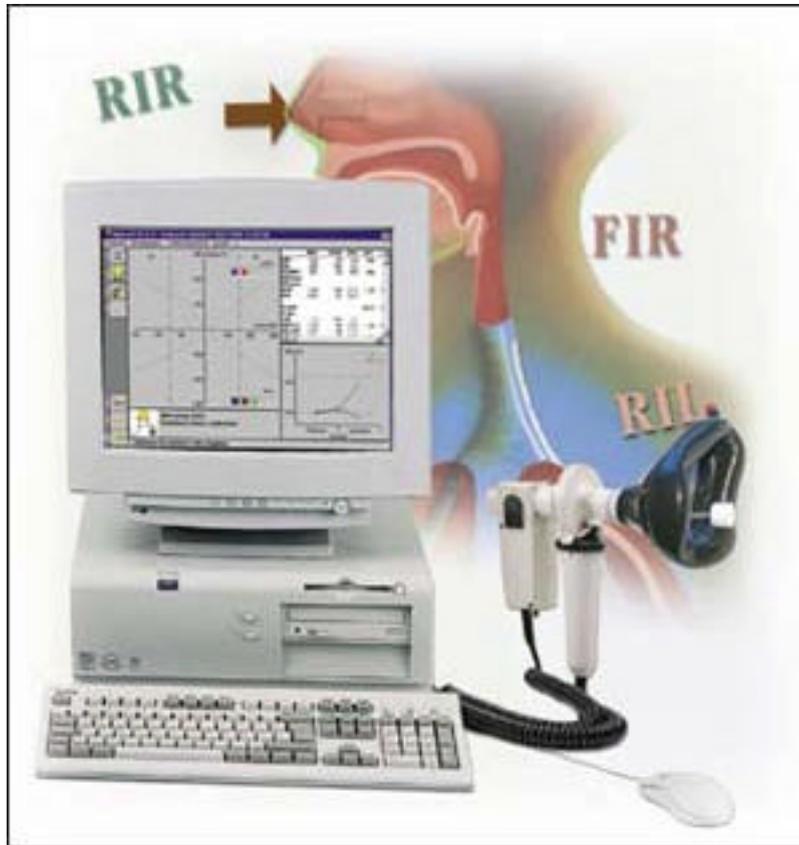
Para la monitorización objetiva de los flujos y resistencias nasales durante la provocación nasal se ha utilizado un *rinomanómetro de tipo anterior y activo* (JAEGER MasterScope-PC®, Hoechberg, Alemania) el cual viene integrado junto con un ordenador donde quedan registradas todas las mediciones (Figura 26). Dentro de la misma unidad también incorpora un espirómetro de flujo para la monitorización de la respuesta bronquial.

Especificaciones del hardware y software proporcionadas por el fabricante:

- *Hardware*: Aerosol Provocation System APS.
- *Software*: Airway Resistance R_{OCC} , Respiratory Drive ($P_{0.1}$), Respiratory Muscle Strength ($P_{i_{max}}$, $P_{e_{max}}$), Rhinomanometry ($ZAAR_{ex}$, $RAAR_{in}$, Flow).
- *Neumotacógrafo*: JAEGER Pneumotach (JAEGER®, Hoechberg, Alemania).

Características según fabricante:

- Rango de Flujos: 0 ± 20 l/seg.
- Precisión de Flujos: $\pm 2\%$ / $0,2 - 12$ l/seg.
- Resistencia: $< 0,05$ KPa/ (l/s) a 10 l/seg.
- Medida del Volumen: integración digital.
- Rango de Volumen: 0 ± 20 l/seg.
- Resolución del Volumen: < 1 ml.

Figura 26: **MasterScope-PC de JAEGER**

3.1.2.3.2. Soporte informático: PC/impresora

El rinomanómetro y espirómetro estaban conectados a un ordenador PC Pentium II 128k, bajo el sistema operativo Windows® 98, en el cual quedaban almacenadas todas las mediciones de la función respiratoria (nasal y bronquial) realizadas durante la ejecución de las provocaciones nasales. El equipo estaba dotado además de una impresora HP 690 deskJet® (Hewlett-Packard®, USA), con la cual se obtenía una copia en papel de los resultados para archivar en la historia clínica del paciente.

3.1.2.3.3. Material accesorio

- **Mascarilla:** Mascarilla facial (Hudson RCI®, Hudson Respiratory Care Inc, Temecula, CA, USA) de tamaño adulto, con almohadillas de aire en el reborde para una perfecta adaptación y cierre hermético evitando las fugas de aire.
- **Adaptadores nasales:** Suministrados por el fabricante del rinomanómetro, son de un material esponjoso sintético y maleable que se conectan mediante un tubo de silicona al rinomanómetro. Los adaptadores son desechables y se han utilizado 3 diámetros diferentes para una mejor adaptación a la fosa nasal de cada paciente evitando nuevamente con ello las posibles fugas de aire.
- **Pinza nasal:** de tipo estándar para espirometría bronquial forzada.
- **Aplicadores nasales:** con envase de cristal y aplicador-pulverizador de plástico, mediante los cuales se consigue pulverizar un volumen constante de 70 mcl en cada aplicación (suministrados por Laboratorios Leti ®, España).

3.1.2.3.4. Sustancias empleadas en la provocación

- **Suero salino fisiológico:** Ampollas de 5 ml de suero salino al 0,9% (Laboratorios Grunenthal-Andrómaco, España).
- **Acetilsalicilato de lisina:** Viales de 0,9 gr de acetilsalicilato de lisina (Inyesprin®, Laboratorios Grunenthal-Andrómaco, España).

3.2. MÉTODOS

El principal objetivo de este estudio es validar un nuevo protocolo de provocación nasal con acetilsalicilato de lisha (ASL) como procedimiento diagnóstico en la intolerancia a AINES, hemos querido compararlo respecto al considerado test de referencia o “gold estándar”, que es la provocación oral con analgésicos. Debido a que el presente trabajo va dirigido específicamente hacia la provocación nasal, no se ha hecho referencia al test de provocación bronquial con ASL, otro método diagnóstico alternativo introducido desde 1998 en nuestro protocolo diagnóstico de IA (modificado de Phillips y colaboradores¹²⁸) con objeto de acortar su duración.

3.2.1. Test de Provocación Oral (TPO)

3.2.1.1. Protocolo diagnóstico del TPO

Se administran por vía oral dosis crecientes de diferentes analgésicos hasta alcanzar la dosis terapéutica siguiendo el método de simple ciego contra placebo. Se comienza a las 9:00 de la mañana administrando dosis consecutivas del AINE a intervalos regulares de 90 minutos. El primer día se administra siempre el placebo, y en los sucesivos se dan como máximo dos dosis de analgésico cada 24 horas. Tanto la medicación como el placebo se administran en cápsulas blancas de gelatina idénticas. Se realiza control del Peak-Espiratory Flow (PEF) o Flujo Espiratorio Máximo (FEM) basal y cada 45 minutos durante toda la provocación. Para la administración de distintos AINES se deja un periodo de lavado de al menos 72 horas.

El periodo mínimo de observación desde que se administra la última dosis cada día es de 3 horas. En el caso de obtener un resultado positivo durante la provocación se administra el tratamiento adecuado según criterio médico, y se prolonga la observación hasta un periodo mínimo de 1 hora tras la resolución del cuadro. Si a pesar de las medidas anteriores persistiera la sintomatología o se agravara, el paciente sería trasladado al Servicio de Urgencias o bien a la Unidad de Cuidados Intensivos si fuera preciso.

El orden secuencial de administración de los diferentes AINES depende de la capacidad inhibitoria observada *in vitro* de la enzima ciclo-oxigenasa (COX). El orden de administración es siempre de menor a mayor, ocupando el AAS el último lugar dado que es el analgésico que produce la mayor inhibición de dicha enzima. A continuación (Figura 27) se muestran las dosis totales máximas acumuladas de los AINES que incluimos en nuestro protocolo, ordenados de menor a mayor potencia de inhibición de la COX:

Figura 27: **Listado de AINES ordenados según su potencia inhibitoria "in vitro" de la enzima COX (de menor a mayor)**

1. Rofecoxib, 50 mg	6. Piroxicam, 20 mg
2. Nimesulide, 150 mg	7. Ibuprofeno, 600 mg
3. Paracetamol, 1000 mg	8. Metamizol, 500 mg
4. Indometacina, 50 mg	9. Ácido acetil-salicílico, 1000 mg
5. Diclofenaco, 100 mg	

Los tres primeros fármacos indicados (Rofecoxib, Nimesulide y Paracetamol) constituyen en muchos casos la única alternativa válida para pacientes intolerantes a AINES. Recientemente hemos excluido de nuestro protocolo al nimesulide, ya que ha sido retirado del mercado por el Ministerio de Sanidad por su aparente relación con varios casos de afectación hepática severa.²²⁴

3.2.1.2. Interpretación del TPO

Según nuestro protocolo emitimos el diagnóstico de ‘Intolerante a AINES’ en aquellos sujetos que presentan con el TPO: *“una reacción adversa objetivada con AAS, o con dos o más analgésicos de diferentes grupos farmacológicos o bien con un AINE distinto del recogido en la anamnesis”*. En el caso de obtener una respuesta positiva con un AINE distinto al AAS, se interrumpe el protocolo no siendo necesario continuar con el resto de AINES. Por otra parte, la IA queda descartada en todos aquellos pacientes que completen el protocolo y toleren 1 gr. de AAS en el TPO (Figura 28).

Se considera *positiva* la provocación desde el punto de vista respiratorio cuando se objetiva un descenso del PEF $\geq 25\%$ respecto al basal y/o aparecen síntomas o signos claros rino-conjuntivales y/o bronquiales. Ocasionalmente se pueden asociar también síntomas cutáneos –urticaria y/o angioedema- en la forma mixta. El TPO es *negativo* cuando el paciente presenta buena tolerancia al analgésico provocado tras alcanzar la dosis terapéutica, o bien los síntomas objetivados no son compatibles con la intolerancia a AINES (cefaleas, nerviosismo o dispepsia). El TPO *no es válido* o bien *no interpretable* ante la aparición de sintomatología con el placebo, en cuyo caso se procedería a la provocación oral doble ciego controlada con placebo (PODCCP).

3.2.1.3. Criterios de exclusión para el TPO

- 1) Asma y/o rinitis no controlada o inestable en las 2 semanas previas a la prueba.
- 2) VEMS inferior al 70% del teórico para cada paciente.
- 3) Anamnesis de reacción adversa por AINES con compromiso vital documentado.
- 4) Haber presentado algún episodio agudo de urticaria y/o angioedema en las 2 semanas anteriores a la realización del TPO.
- 5) Medicación concomitante que pueda interferir con la realización de la prueba.
- 6) Existencia de cualquier patología de base que contraindique la realización del test o la administración de cualquiera de los fármacos necesarios en caso de reacción positiva (por ejemplo, cardiopatía isquémica y adrenalina).

3.2.1.4. Supresión de la medicación

Se indica la medicación a tener en cuenta para su previa suspensión así como el periodo mínimo necesario:

- *Antihistamínicos*: en general 7 días, excepto algunos más antiguos (hidroxizina 15 días, Astemizol 90 días, y ketotifeno 30 días).
- *Cromoglicato sódico*: 7 días.
- *Corticoides*: Por vía inhalada se mantienen las dosis efectivas de tratamiento sin cambios en las últimas 2 semanas; por vía oral , 2 semanas.
- *Agonistas adrenérgicos beta-2 inhalados*: 24 horas
- *Antagonistas de los leucotrienos*: 7 días
- *Betabloqueantes*: 7 días
- *Depresores del SNC* (reserpina, clonidina): 21 días
- *Antidepresivos tricíclicos*: 14 días

Aunque no supone una contraindicación absoluta para la provocación con fármacos, en nuestro caso ninguno de los pacientes incluidos realizaba tratamiento con inmunoterapia alérgica específica en el momento del estudio ni la había recibido con anterioridad.

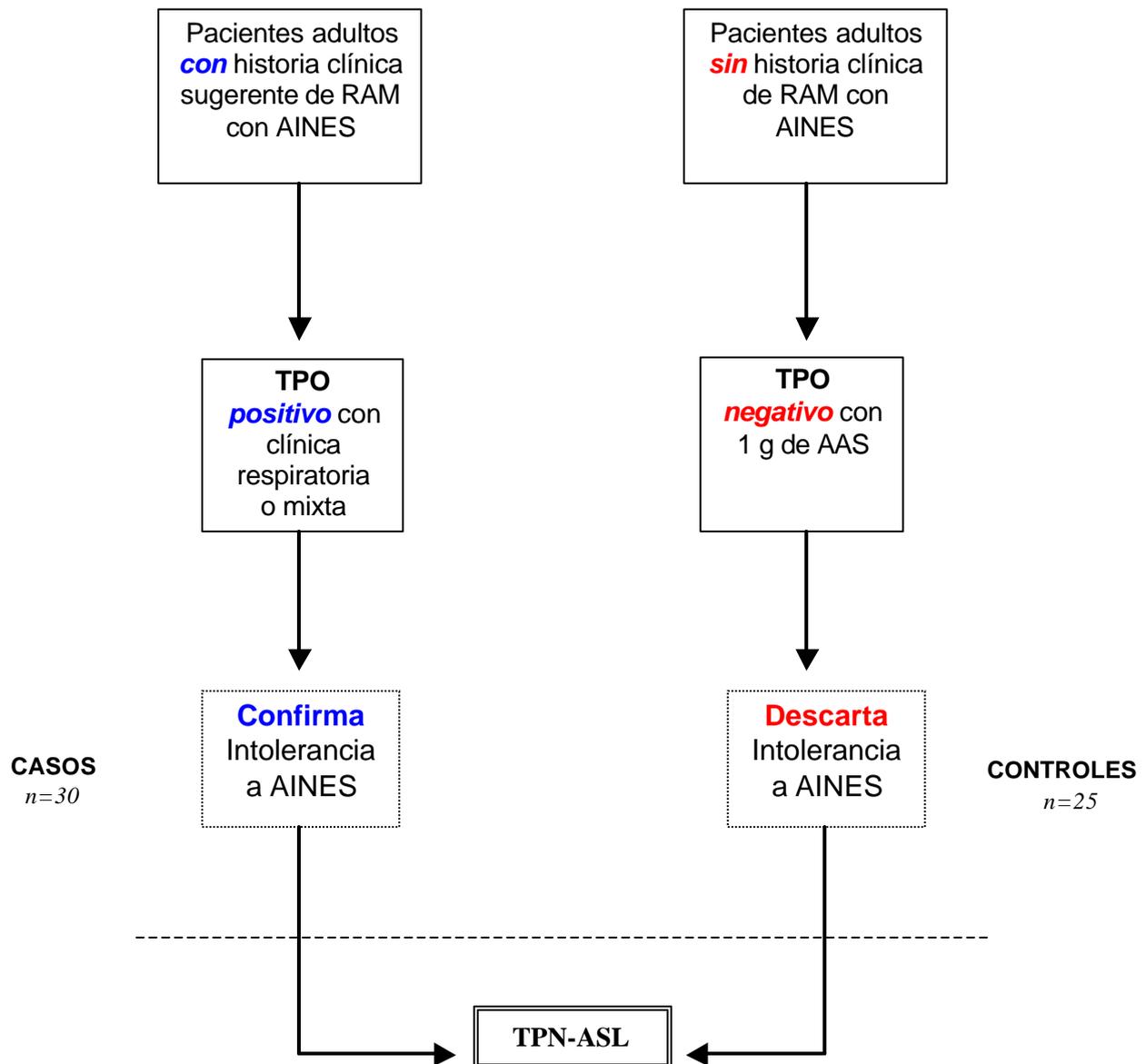
En la hoja de registro de datos utilizada para provocaciones con AINES, se recogieron los siguientes datos para el TPO:

- 1) AINE provocado.
- 2) Dosis administrada.
- 3) Hora de administración
- 4) Valores de PEF basal y sucesivos controles durante la provocación.
- 5) Incidencias durante el estudio: clínica objetivada, exploración física, tratamiento.
- 6) Resultado final del TPO.

3.2.1.5. Tratamiento de las reacciones

El personal sanitario del Área de Provocaciones es el responsable de evaluar las posibles reacciones adversas secundarias a la administración de un fármaco. Ante cualquier reacción se utilizaron las pautas de actuación protocolizadas de tratamiento urgente instauradas previamente en el Servicio de Alergia de nuestro hospital, específicos según el tipo de síntoma y la severidad de los mismos. Todas las provocaciones se realizaron bajo estricta supervisión médica con disponibilidad permanente de un equipo completo de RCP básica, así como contacto telefónico y accesibilidad con la Unidad de Intensivos dotada para la RCP avanzada.

Figura 28: Esquema de selección de participantes en el estudio previo a la realización del Test de Provocación Nasal con acetilsalicilato de lisina (TPN-ASL)



3.2.2. Provocación Nasal con ASL (TPN)

3.2.2.1. Procedimiento diagnóstico

El proceso de selección de pacientes quedó descrito en el apartado 3.1.1.1. En la entrevista personal se confirmaban y actualizaban los datos personales recogidos en la historia clínica, realizando a continuación una anamnesis clínica y una exploración física completa. Se explicó detalladamente al paciente el procedimiento diagnóstico a seguir en cada caso. Todos los participantes del estudio firmaron voluntariamente un consentimiento informado por escrito, incluido en nuestro protocolo de estudio de provocaciones con AINEs. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario "12 de Octubre", y ninguno de los investigadores ni pacientes recibió remuneración económica durante su desarrollo.

3.2.2.1.1. Estudio rinológico inicial

Previamente a la realización del estudio rinomanométrico basal, se procedía con un estudio rinológico completo, que incluye:

- 1) Inspección externa:** Se valora la morfología de la pirámide nasal, situación del ostium, el ángulo naso-labial, la coordinación de la musculatura alar, malformaciones, etc.
- 2) Rinoscopia anterior:** Realizada con un rinoscopio manual convencional, una lámpara de luz y un espejo frontal, para una mejor valoración de las características de la mucosa nasal, alteraciones en el septum o los cornetes, presencia de pólipos, secreciones, etc.
- 3) Tomografía Computerizada** (de senos paranasales): Se solicita en aquellos sujetos con antecedentes o sospecha de pólipos durante la exploración física.

3.2.2.1.2. Rinomanometría Anterior Activa

Realizada según las especificaciones del Comité Internacional para la Estandarización de la Rinomanometría (ICSR)^{184, 219} sobre la técnica y el aparataje más adecuado para realizar las mediciones de los flujos y resistencias nasales.

Desde el punto de vista técnico, existen una serie de recomendaciones básicas emitidas por este comité de expertos, ya expuestas previamente (apartado 1.4.4.2), a las cuales nos hemos ceñido a la hora de ejecutar el procedimiento rinomanométrico.

Las variables que se pueden obtener con esta técnica son numerosas, pero sólo nos serán de utilidad para la monitorización de la provocación nasal 2 de ellas, recomendadas por el ICSR: la *resistencia* (RIN) y el *flujo inspiratorio* (FIN) para cada fosa nasal. Los valores de las mediciones se almacenan en el PC durante toda la prueba para poder establecer las comparaciones posteriores.

3.2.2.1.3. Provocación Nasal con ASL

EL test de provocación nasal con ASL (TPN-ASL), es una modificación del método propuesto en 1998 por Milewski y colaboradores.¹³⁴ El objetivo del TPN es comprobar la respuesta de la vía aérea nasal a la instilación de ASL en los sujetos estudiados. Esta respuesta ha sido evaluada de forma objetiva mediante la medición de flujos y resistencias aéreas nasales utilizando la rinomanometría anterior activa, y de forma subjetiva mediante un score clínico o clasificación según intensidad de síntomas nasales y extranasales inducidos durante la provocación.

Los *parámetros rinomanométricos* más adecuados según el ICSR son:

- Flujo Inspiratorio Derecho (FID)
- Flujo Inspiratorio Izquierdo (FII)
- Resistencia Inspiratoria Derecha (RID)
- Resistencia Inspiratoria Izquierda (RII)

Los síntomas valorados en el *score clínico* han sido:

- 1) Rinorrea
- 2) Prurito
- 3) Congestión
- 4) Estornudos
- 5) Síntomas conjuntivales
- 6) Síntomas bronquiales (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica)

La intensidad de los síntomas se registró siguiendo una puntuación de severidad:

- No síntomas: 0 puntos
- Síntomas leves: 1 punto
- Síntomas moderados: 2 puntos
- Síntomas severos: 3 puntos.

El total del score clínico se calcula sumando todas las puntuaciones individuales de los síntomas, siendo *18 puntos* el máximo score posible.

3.2.2.1.3.1. Dilución utilizada y Dosis Acumulada

A partir de dos viales de Inyesprin® que contienen 0,9 g de ASL cada uno (equivalentes a 0,5 g de ácido acetilsalicílico) se prepara con suero fisiológico una solución de 180 mg/ml (equivalente a 100 mg de ácido acetilsalicílico) la misma mañana en que se realiza cada provocación. La cantidad de AAS equivalente por cada dosis pulverizada (70 mcl) de ASL es de 7 mg, es decir, que se alcanzaría en cada provocación nasal una dosis total acumulada máxima de 14 mg de AAS. Varios estudios previos muestran que dosis de 30 mg o más de aspirina, son irritantes para la mucosa nasal.^{134,225,226}

3.2.2.1.3.2. Metodología de la Provocación Nasal

La prueba se comenzaba cada mañana a las 8:30 a.m. para minimizar las posibles diferencias interindividuales por las influencias circadianas sobre el ciclo nasal (Figura 33).

Inicialmente se procedía con un periodo de adaptación mínimo de 30 minutos en los que el paciente permanecía sentado en reposo en la misma sala donde posteriormente se realizaría la provocación. Durante otro periodo de al menos 30 minutos se realizaban cada diez minutos mediciones de los flujos y resistencias aéreas nasales de forma bilateral, valores que serían considerados como el *valor basal* y que utilizaríamos como referencia para la monitorización de la respuesta nasal durante la provocación.

Los flujo aéreos inspiratorios (FIN) debían ser superiores o iguales a 200 ml/s en al menos una fosa nasal y durante 3 mediciones consecutivas los registros debían ser equiparables. Una vez comprobada la estabilización de los flujos, seleccionamos aquella fosa nasal con mayor valor de FIN basal (y por tanto menor RIN) para la realización de la

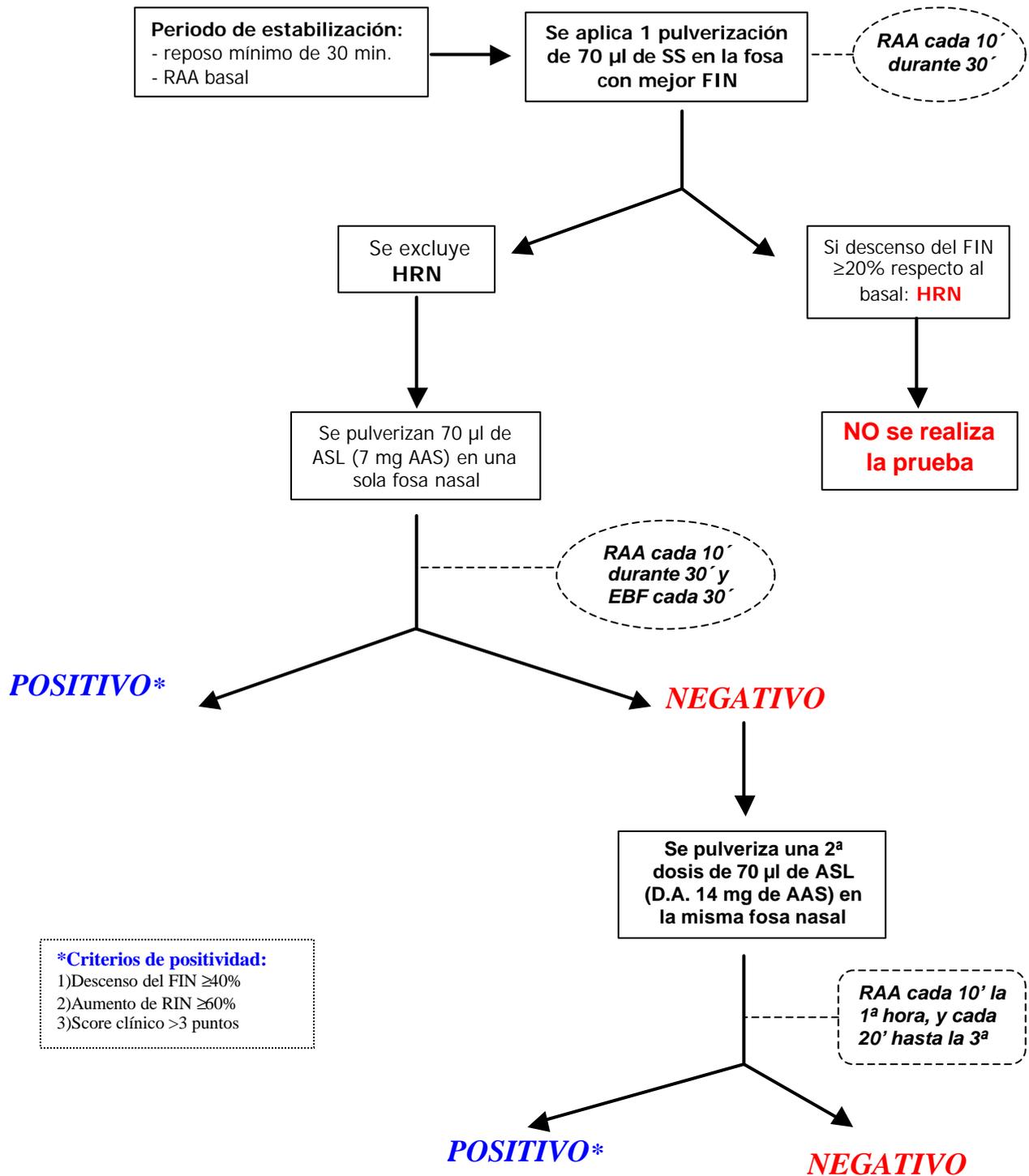
provocación nasal de forma unilateral, aunque durante toda la prueba quedaron registrados los valores de FIN y RIN obtenidos en ambas fosas nasales para identificar el tipo de respuesta (ausente, ipsilateral, bilateral, o contralateral) frente al ASL.

Inicialmente se procede a pulverizar localmente suero fisiológico (cloruro sódico al 0,9%) mediante un aplicador nasal (1 pulverización equivale a 70 mcl) en la fosa nasal elegida y se realizan nuevas mediciones rinomanométricas cada 10 minutos durante la media hora siguiente. Si la aplicación de salino produce un descenso del FIN mayor o igual al 20%, se considera como *hiperreactividad nasal* y no se puede realizar la provocación.

Caso contrario, se descarta la hiperreactividad nasal y se continúa la prueba pulverizando 70 mcl de solución ASL en la misma fosa nasal donde se aplicó el salino. Se monitoriza la respuesta con mediciones cada 10 minutos durante las 2 horas siguientes y cada 15 minutos durante la tercera hora. Si no se observan cambios rinomanométricos y/o clínicos significativos, se instila una segunda y última dosis de solución ASL en la misma fosa nasal. Sólo si aparecían síntomas o bien cambios en los FIN y/o RIR en la tercera hora, se prolongaría la observación y las mediciones hasta una cuarta y última hora.

Se realizaron asimismo espirometrías bronquiales con maniobra forzada antes de iniciar la provocación, tomada como basal, y luego de forma seriada cada 30 minutos durante toda la prueba. Se interpretó como respuesta bronquial positiva, cualquier descenso del VEMS mayor o igual al 20% en cualquiera de las espirometrías realizadas durante y después de la provocación respecto a los valores basales iniciales.

Figura 33: **ALGORITMO DIAGNÓSTICO DEL TEST DE PROVOCACIÓN NASAL CON ACETILSALICILATO DE LISINA**



3.2.2.2. Interpretación del TPN

Se considera positiva la provocación si cumple los siguientes criterios rinomanométricos y clínicos:

- 1) *Descenso del FIN* superior o igual al 40% respecto del FIN tomado como basal (el valor medio de las tres mediciones realizadas tras aplicar el suero salino).
- 2) *Incremento de la RIN* mayor o igual al 60% respecto al valor basal.
- 3) Estos cambios han de *mantenerse durante al menos 2 medidas* rinomanométricas consecutivas, es decir que persistan 10 minutos como mínimo.
- 4) Presencia de *síntomas nasales o extranasales* mayor de 3 puntos cuantificado según el score clínico antes comentado. Consideramos inespecíficos aquellos scores finales menores o iguales a 3 puntos.

El TPN se considera negativo en cualquiera de estos casos:

- 1) Cuando los cambios rinomanométricos en los flujos y las resistencias nasales medidas no alcancen los valores mínimos designados.
- 2) Ante la ausencia de síntomas nasales/extranasales durante la provocación.

Se considera que los resultados del TPN no se pueden interpretar:

- 1) Cuando los flujos nasales medidos por rinomanometría no alcanzan los valores mínimos designados (200 ml/s) en al menos una fosa nasal.
- 2) Si tras un periodo de adaptación de 90´ no se alcanza la estabilidad de los flujos nasales necesaria para una adecuada interpretación del test.
- 3) Ante la presencia de hiperreactividad nasal inespecífica.

3.2.2.3. Criterios de exclusión para el TPN

Los criterios de exclusión para el TPN son similares a los utilizados para el TPO, con algunas especificaciones propias:

- 1) Asma y/o rinitis no controlada o inestable en las 2 semanas previas a la prueba.
- 2) VEMS inferiores al 70% de su teórico.
- 3) Episodios de urticaria/angioedema agudo en las 2 semanas previas.
- 5) Medicación concomitante que pueda interferir con la realización de la prueba.
- 6) *Cirugía reciente* (3 meses) en el área de las fosas nasales.
- 7) *Perforación del tabique nasal* que imposibilita la realización de mediciones rinomanométricas fiables.
- 8) Antecedentes de *infección de vías respiratorias altas* en los últimos 30 días.

3.2.2.4. Supresión de la medicación

Se mantiene el mismo esquema utilizado para el TPO (ver apartado 3.2.1.4).

3.2.2.5. Tratamiento de las reacciones

La aparición de síntomas clínicos moderados o severos nasales o extranasales así como la persistencia de las alteraciones rinomanométricas o espirométricas, condicionaba a juicio del médico observador la necesidad de tratamiento sintomático local o sistémico.

3.2.3. Metodología estadística

Todos los datos del estudio (variables de pacientes y controles) quedaron recogidos en una base de datos previamente diseñada con el programa **Access** del paquete MS Office 2000 Me®. Los análisis estadísticos (presentados en el apartado 4. correspondiente a 'Resultados') se llevaron a cabo mediante el programa estadístico **SPSS 11.0** para Windows® en un ordenador personal Pentium IV®. Para evaluar el TPN como prueba diagnóstica se han utilizado los siguientes indicadores epidemiológicos (Figura 34): prevalencia, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y eficacia global.

Figura 34: **Indicadores Epidemiológicos**

Enfermedad	Resultado TPN-ASL	
	Positivo	Negativo
Presente	a (verdadero positivo)	c (falso negativo)
Ausente	b (falso positivo)	d (verdadero negativo)

INDICES:		
Prevalencia	$(a+c)/(a+b+c+d)$	Enfermos/Todos los testados
Sensibilidad	$a/(a+c)$	Verdaderos positivos/Enfermos
Especificidad	$d/(d+b)$	Verdaderos negativos/Sanos
Valor Predictivo Positivo	$a/(a+b)$	Verdaderos positivos/Todos positivos
Valor Predictivo Negativo	$d/(c+d)$	Verdaderos negativos/Todos negativos
Eficacia global	$(a+d)/(a+b+c+d)$	Verdaderos positivos + Verdaderos negativos /Todos los test

Las variables cuantitativas se han descrito mediante el índice de centralización `media aritmética` acompañada de un índice de dispersión como es la `desviación estándar` o `desviación típica` y el `error típico de la media`.

Los síntomas clínicos (nasales y extranasales) analizados han sido ya descritos con detalle en el apartado 3.2.2.1.3.

Se han seleccionado cuatro variables nasales (`*flujo inspiratorio en la fosa nasal derecha*` o FID, `*flujo inspiratorio en la fosa nasal izquierda*` o FII, `*resistencia inspiratoria en la fosa nasal derecha*` o RID, y `*resistencia inspiratoria en la fosa nasal izquierda*` o RII) para realizar el estudio estadístico siguiendo las recomendaciones del Comité de expertos (ICSR) que las considera como las variables más adecuadas por su mayor estabilidad y repetibilidad.²¹¹

El análisis se ha llevado a cabo comparando los valores obtenidos de estas variables durante *tres momentos diferentes* de la prueba para cada uno de los grupos (casos y controles):

- En condiciones basales (tras el periodo de reposo)
- Después de la instilación de suero salino (post-salino)
- Después de la aplicación de ASL (post-ASL).

Para evaluar la repercusión del test sobre la vía aérea inferior se ha seleccionado la variable bronquial `*volumen espiratorio forzado en el primer segundo*` (VEMS o FEV-1), que también ha sido analizado en tres momentos de la prueba para casos y controles:

- En condiciones basales (tras el periodo de reposo)
- Durante la realización de la prueba (una vez aplicado el ASL), y
- Al final de la prueba (una vez concluidas las medidas rinomanométricas).

Para la realización de los contrastes de hipótesis se ha partido en cada caso de la llamada `hipótesis nula´ (H_0). Esta hipótesis se ha aceptado provisionalmente para cada caso hasta su comprobación. Si los resultados de esta comprobación son compatibles con H_0 , ésta es aceptada. Si por el contrario no son compatibles, se rechaza H_0 y se acepta una hipótesis alternativa (H_1), que representa cualquier hipótesis que no sea la nula.

Para la comparación de las medias intrasujetos (antes-después) se utilizó la prueba `t de Student´ para medias relacionadas, y para el contraste entre las medias de los dos grupos (caso-control) la prueba `t para muestras independientes´. Dado que con el contraste de hipótesis no se puede alcanzar una certeza absoluta, se han evaluado los resultados calculando la `probabilidad o grado de de significación estadística´ (p). Se estableció a priori un nivel de significación (p) de 0'05 para considerar una diferencia como estadísticamente significativa. También se informa, en caso de significación, del `intervalo de confianza del 95% o IC95´ para la diferencia entre las medias y del estadístico `d de Cohen´ (Cohen, 1969) como una medida estandarizada (expresada en puntuaciones típicas) del tamaño del efecto, utilizándose el estadístico d' propuesto por Gibbons, Hedeker y Davis (1993) en el caso de muestras relacionadas. También se informa del `coeficiente de determinación´ (r^2) que indica la proporción de varianza de la variable dependiente explicada por la variable independiente.

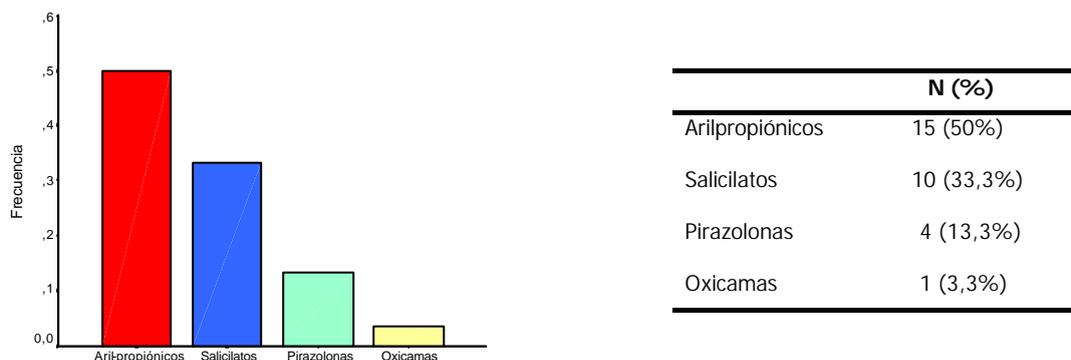
4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS POBLACIONALES

4.1.1. Casos

Los 30 casos incluidos en el estudio presentaron un TPO positivo que confirmó la intolerancia a AINEs. Los *arilpropiónicos* fueron el grupo de analgésicos más frecuente con los que se obtuvo la confirmación diagnóstica en el 50% de los sujetos (Figura 29) -15 pacientes-, seguidos de los salicilatos en 10 pacientes (33,3%), pirazolonas en 4 pacientes (13,3%), y oxicamas en 1 sólo caso.

Figura 29: **AINEs diagnósticos en el TPO para los Casos**

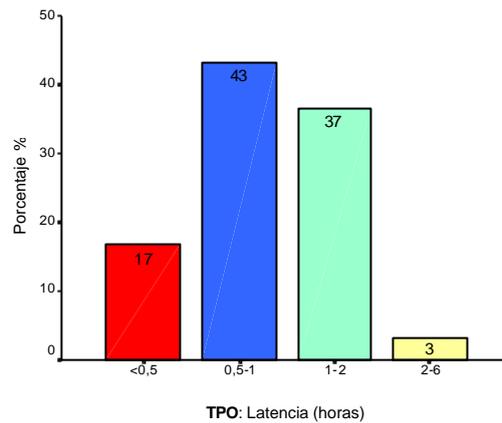


Las *dosis medias* con las que se obtuvo el diagnóstico con cada AINE fueron:

- AAS: 205 mg
- Pirazolonas: 300 mg
- Ibuprofeno: 186,6 mg
- Oxicamas: 20 mg

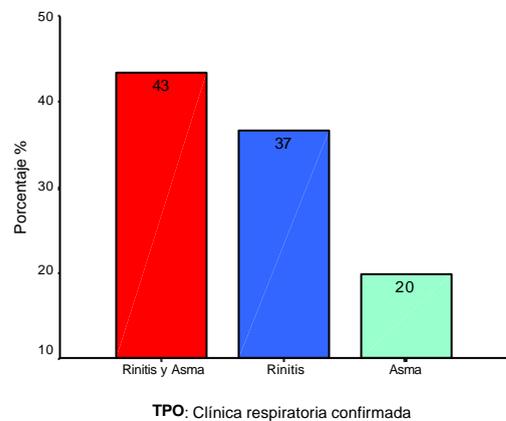
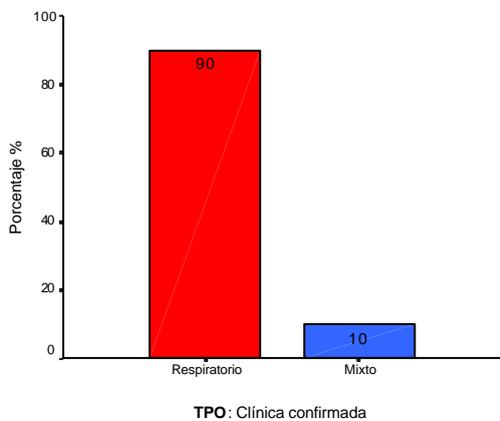
Respecto a la latencia entre la administración controlada del analgésico en el TPO y la aparición de los síntomas clínicos confirmando la IA (Figura 30), el 60% de los pacientes presentaron clínica en los primeros 60 minutos desde el inicio de la provocación. Un sólo paciente presentó síntomas después de la segunda hora.

Figura 30: **Periodos de latencia del TPO**



La clínica finalmente confirmada mediante el TPO en los 30 pacientes ha sido dividida en dos grupos de síntomas (Figura 31): *respiratorios* en 27 pacientes (90%) y *mixtos* en los restantes 3 pacientes -respiratorios y cutáneos simultáneamente-.

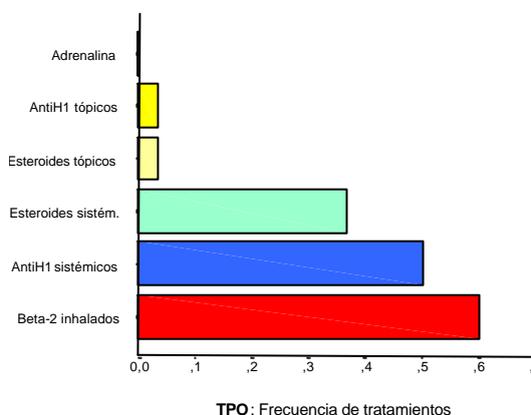
Figura 31: **Clínica confirmada en el TPO**



Si bien hasta un 43,3% de los pacientes con síntomas respiratorios presentaron *rinitis* y *asma* durante el TPO, el 36,7% tan sólo presentaron *rinitis* y el 20% (6 pacientes) únicamente *broncoespasmo* (Fig.30). El *angioedema* fue la manifestación presentada por los 3 pacientes (10%) que además experimentaron clínica cutánea (formas mixtas).

Todos los pacientes con TPO positivo fueron tratados, y se recuperaron sin secuelas durante la observación hospitalaria después de la provocación. Los beta-2 inhalados fue la medicación más utilizada (60%), seguidos de los antihistamínicos (46,6%), y de los esteroides sistémicos (Figura 32). No se utilizó adrenalina en ningún caso, ni fue necesario ingreso hospitalario.

Figura 32: **Tratamientos durante el TPO**



4.1.2. Controles

Se realizó TPO con 1 gr. de aspirina a los 25 sujetos del grupo control con resultado negativo en todos los casos, descartando por tanto la IA. En ningún caso se requirió medicación, asistencia en Urgencias ni ingreso hospitalario en las siguientes 48 horas tras la provocación.

4.2. INDICES ANALITICOS DEL TPN

Se realizaron un total de 55 TPN con ASL, a 30 pacientes intolerantes a AINES y 25 controles tolerantes a analgésicos, en los que se obtuvieron los siguientes resultados del TPN (Figura 35), según los criterios de positividad establecidos a priori (apartado 3.2.2.2):

- Pacientes (intolerantes a AINES): 26 TPN positivos (86,67%) y 4 negativos (13,33%).
- Controles: 0 TPN positivos (0 %) y 25 TPN negativos (100%).

Figura 35: **Resultados del TPN-ASL**

Pacientes	TPN-ASL	
	Positivo	Negativo
CASOS (n=30)	(a) 26	(c) 4
CONTROLES (n=25)	(b) 0	(d) 25

La Prevalencia de enfermedad $[(a+c)/(a+b+c+d)]$ obtenida para el presente estudio ha sido de un 54,54%.

4.2.1. Medidas de validez del TPN:

Sensibilidad: $a/(a+c) = 87\%$

Especificidad: $d/(d+b) = 100\%$

Eficacia global: $(a+d)/(a+b+c+d) = 92,72\%$

4.2.2. Medidas de seguridad del TPN:

Valor Predictivo Positivo: $a/(a+b) = 100\%$

Valor Predictivo Negativo: $d/(c+d) = 86\%$

4.3. Análisis del Patron de Respuesta

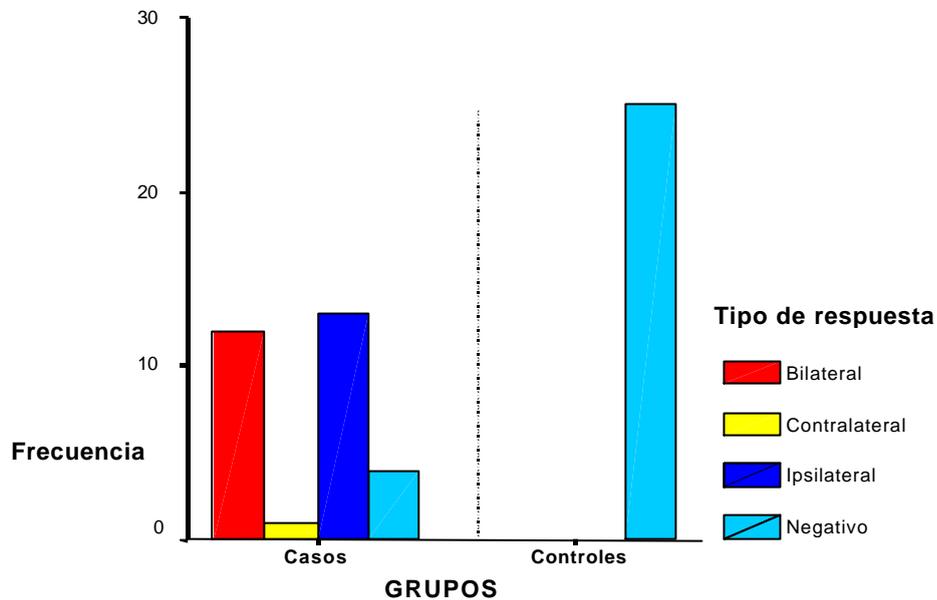
Al realizar el TPN podemos clasificar la respuesta positiva o negativa; y a su vez las positivas pueden ser ipsilaterales, bilaterales o contralaterales según la fosa nasal donde se cumplan los criterios de positividad expuestos en el apartado de material y métodos tras la aplicación unilateral de ASL.

En la siguiente tabla de contingencia (Figura 36) y gráfico relacionado (Figura 37) se aprecia la distribución de estas respuestas en ambos grupos de casos y controles.

Figura 36: **Tabla de contingencia `Grupo/Tipo de respuesta`**

			Positivos			Negativos	TOTAL
			Bilateral	Contralateral	Ipsilateral		
GRUPO	Casos	Recuento	12	1	13	4	30
		% de grupo	40,0%	3,3%	43,3%	13,3%	100,0%
	Controles	Recuento	-	-	-	25	25
		% de grupo	-	-	-	100,0%	100,0%
TOTAL		Recuento	12	1	13	29	55
		% de grupo	21,8%	1,8%	23,6%	52,7%	100,0%

Figura 37: Distribución de tipos de respuesta del TPN



4.4. Análisis de la sintomatología producida por el TPN-ASL

4.4.1. Estudio descriptivo de la clínica producida por el TPN-ASL

En la siguiente tabla (Figura 38) se expresan las medias obtenidas a partir de las puntuaciones de 'Score clínico' para casos y controles.

Figura 38: Resultados del Score clínico

	Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Caso	7'6000	30	3'39980	'62072
Control	'9200	25	'86217	'17243

A continuación se expone la sintomatología para cada grupo de pacientes (Figura 39), clasificada en síntomas nasales y extra-nasales (conjuntivales y bronquiales) tal como se explicó en su correspondiente apartado (3.2.2.1.3.) de Material y métodos.

Figura 39: **Análisis estadístico de la sintomatología inducida por el TPN**

	Casos y controles (N=55)
Síntomas conjuntivales	5
Síntomas bronquiales	5
Estornudos	17
Rinorrea	33
Congestión	34
Prurito	36

Tabla de contingencia: Grupo/ Rinorrea

	No Rinorrea	Rinorrea	Total
Casos	3	27	30
Controles	19	6	25
Total	22	33	55

Tabla de contingencia: Grupo/ Prurito

	No Prurito	Prurito	Total
Casos	3	27	30
Controles	16	9	25
Total	19	36	55

Tabla de contingencia: Grupo/ Congestión

	No Congestión	Congestión	Total
Casos	3	27	30
Controles	18	7	25
Total	21	34	55

Tabla de contingencia: Grupo/ Estornudos

	No Estornudos	Estornudos	Total
Casos	13	17	30
Controles	25	0	25
Total	38	17	55

Tabla de contingencia: Grupo/ Síntomas conjuntivales

	No Conjuntivitis	Conjuntivitis	Total
Casos	25	5	30
Controles	25	0	25
Total	50	5	55

Tabla de contingencia: Grupo/ Síntomas bronquiales

	No asma	Asma	Total
Casos	25	5	30
Controles	25	0	25
Total	50	5	55

4.4.2. Estudio comparativo de la clínica producida por el TPN-ASL

A continuación comparamos las medias obtenidas del *Score clínico* en ambos grupos de pacientes.

4.4.2.1 Contrastes de hipótesis sobre el *score* clínico

H0: las medias de *score* clínico entre casos y controles son diferentes.

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia	
								Inferior	Superior
Varianzas supuestas iguales	16'349	'000	9'558	53	'000	6'6800	'69892	5'27815	8'08185
Varianzas supuestas distintas			10'369	33'408	'000	6'6800	'64422	5'36993	7'99007

Existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la puntuación media del '*score*' de los casos (media=7'6) frente a los controles (media=0'92), $t(33'408) = 10'369$. La diferencia entre las medias de ambos grupos se encuentra, a nivel poblacional, entre 5'3699 y 7'9901 con un 95% de confianza.

4.5. Estudio descriptivo de la medicación utilizada durante la realización del TPN-ASL

Figura 40: Tratamiento de las reacciones inducidas por el TPN

	Casos (N=30)	Controles (N=25)
Requirió tratamiento	9	0
Antihistamínicos tópicos	0	0
Antihistamínicos orales	9	0
Esteroides tópicos	1	0
Esteroides orales	0	0
Beta-2 inhalados	0	0
Adrenalina	0	0
Acude a Urgencias	0	0
Ingreso hospitalario	0	0
Ingreso UCI	0	0

4.6. Análisis de parámetros funcionales del TPN-ASL

4.6.1. Variables de Función nasal: FIN Y RIN

4.6.1.1 Estudio descriptivo

Resultados descriptivos de las variables FIN y RIN para casos y controles.

- **BASAL:**

CASOS: Estadísticos de muestras relacionadas

	Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
FIN basal	384'6667	30	117'67967	21'48527
RIN basal	1'3787	30	1'12328	1'02251

CONTROLES: Estadísticos de muestras relacionadas

	Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
FIN basal	451'1600	25	125'29155	25'05831
RIN basal	1'3144	25	1'11482	1'02296

- POST-SALINO:**

CASOS: Estadísticos de muestras relacionadas

	Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
FIN tras salino	440'2333	30	128'95326	23'54354
RIN tras salino	1'3243	30	1'12387	1'02261

CONTROLES: Estadísticos de muestras relacionadas

	Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
FIN tras salino	478'6400	25	159'85277	31'97055
RIN tras salino	1'3016	25	1'12582	1'02516

- POST-ASL:**

CASOS: Estadísticos de muestras relacionadas

	Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
FIN tras ASL	121'3030	30	101'60765	18'55093
RIN tras ASL	1'2490	30	1'40457	1'25644

CONTROLES: Estadísticos de muestras relacionadas

	Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
FIN tras ASL	272'6940	25	120'04793	24'00959
RIN tras ASL	1'3756	25	1'19577	1'03915

4.6.1.2. Estadística analítica: análisis comparativo

4.6.1.2.1. Contrastes de hipótesis sobre el FIN

Contraste 1: Descartar hiperreactividad nasal en casos y controles.

H0: el FIN basal y el FIN post-salino son iguales.

Grupo de Casos.

	Diferencias relacionadas					t	gl	p
	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de medias				
				Inferior	Superior			
Basal / Post-salino	-55'5667	71'91647	13'13009	-82'4207	-28'7126	-4'232	29	0'000

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre el valor máximo del FIN basal (media=384'6667 ml/s) y el FIN post-salino (media=440'2333 ml/s), $t(29) = -4'332$ (Figuras 41-42). Se ha estimado que el valor real de la diferencia entre el FIN basal y el FIN post-salino se encuentra entre -82'4207 y -28'7128 ml/s con un 95% de confianza. El estadístico d' arrojó un valor de 0'7727, lo que indica que la media de FIN salino es 0'7727 desviaciones típicas mayor que la media de FIN basal.

La correlación entre las puntuaciones obtenidas antes y después de la aplicación del suero salino fue de 0'834, lo que supone que el FIN basal explica un 69'56% de la varianza del FIN post-salino. Se espera por tanto obtener altas correlaciones entre las puntuaciones de los sujetos en ambas fases de la prueba, ya que se trata de medidas realizadas sobre los mismos sujetos en un corto intervalo temporal.

Figura 41: Medias de FIN basal y FIN post-salino (casos)

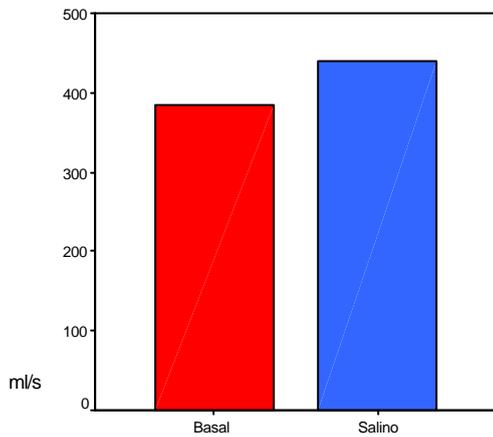
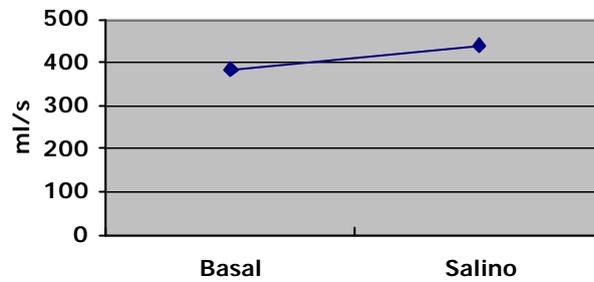


Figura 42: FIN basal y FIN post-salino (casos)

Grupo de controles

	Diferencias relacionadas					t	gl	P
	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de medias				
				Inferior	Superior			
Basal / Post-Salino	-27'4800	74'95450	14'99090	-58'4197	3'4597	-1'833	24	0'079

En el caso del grupo de controles, la diferencia entre las medias muestrales del valor máximo del FIN basal (media=451'16 ml/s) y el FIN post-salino (media=478'64 ml/s) va en la misma dirección que en el grupo de casos, es decir, tras la aplicación del suero salino se incrementa el flujo aéreo nasal (Figuras 43-44). Sin embargo, en este caso la diferencia no es estadísticamente significativa, $t(24)=-1'833$, $p>0'05$. El índice del tamaño del efecto d' arrojó un valor de 0'3437, sensiblemente inferior al del grupo de casos. La correlación entre las puntuaciones obtenidas antes y después de la aplicación del suero salino fue de 0'890, lo que supone que el FIN basal explica un 79'21% de la varianza del FIN post-salino.

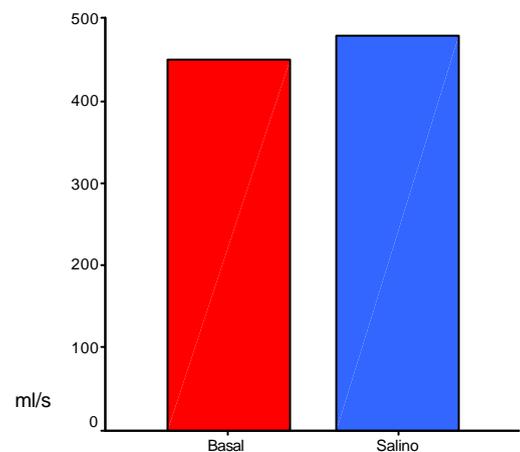
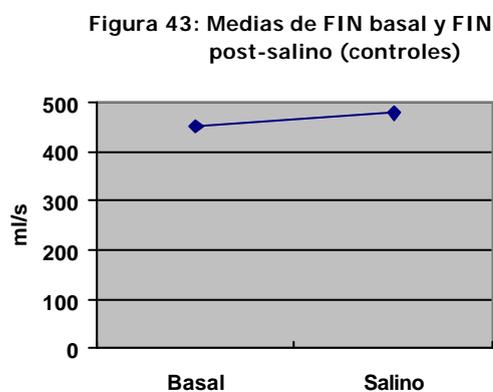


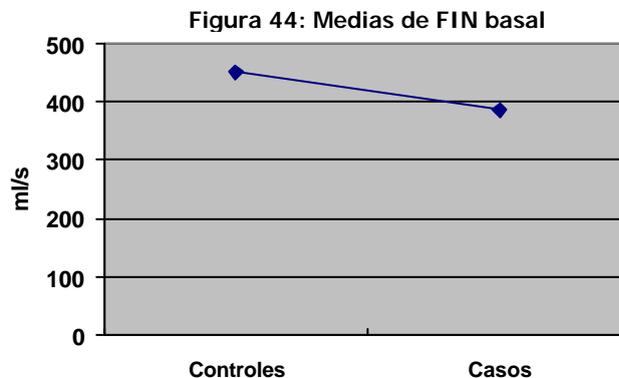
Figura 44: FIN basal y post-salino (controles)

Contraste 2: Comprobar que no existen diferencias significativas entre el FIN basal de los casos y de los controles.

H0: el FIN basal de los casos es igual que el FIN basal de los controles.

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias			Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia	
	F	p	t	gl	p			Inferior	Superior
	Varianzas supuestas iguales	'156	'694	2'026	53			'048	66'4933
Varianzas supuestas distintas			2'014	49'927	'049	66'4933	33'00812	'19219	132'79448

En lo que se refiere a la comparación entre ambos grupos (casos y controles), se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,005$) entre las medias de ambos, $t(53) = 2'026$, comprobándose que el FIN basal medio de los controles (media = 451'16) es superior al de los casos (media = 384'6667) (Fig.44-45). La diferencia entre las medias de ambos grupos se encuentra entre 0'6702 y 132'3165 ml/s con un 95% de confianza. El estadístico d' de Cohen arroja un valor de 0'5487 (un efecto medio-alto). La pertenencia a uno u otro grupo explica un 7'18% de la varianza del FIN basal.



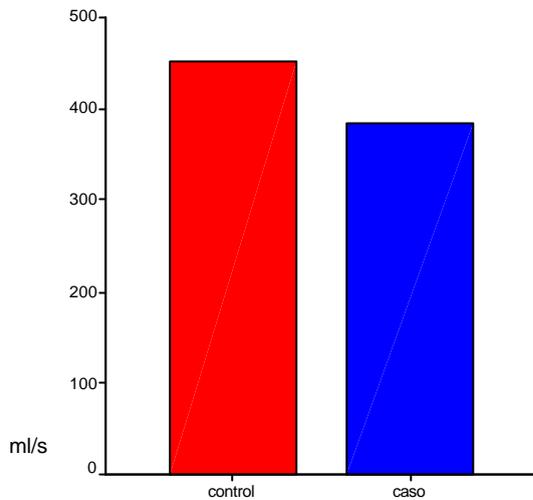


Figura 45: Medias de FIN basal

Contraste 3: Comprobar que no existen diferencias significativas entre el FIN post-salino de los casos y el de los controles.

H0: el FIN post-salino de los casos es igual que el FIN post-salino de los controles.

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	P	t	gl	p	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia	
								Inferior	Superior
Varianzas supuestas iguales	'177	'676	'986	53	'328	38'4067	38'93326	-39'68357	116'49690
Varianzas supuestas distintas			'967	45'914	'338	38'4067	39'70409	-41'51755	118'33089

En este caso, tras la aplicación del suero salino no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,005$) entre ambos grupos de pacientes en el FIN máximo, $t(53) = 0'986$ (Fig. 46-47). El estadístico d' de Cohen arroja aquí un valor de $0'2671$. La pertenencia a uno u otro grupo explica un $1'80\%$ del flujo aéreo nasal tras la aplicación del suero salino.

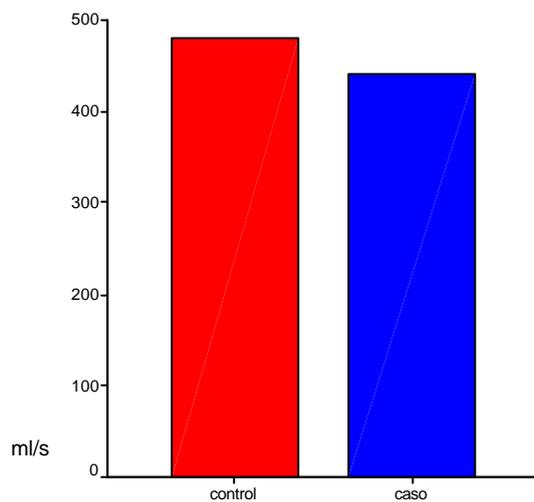
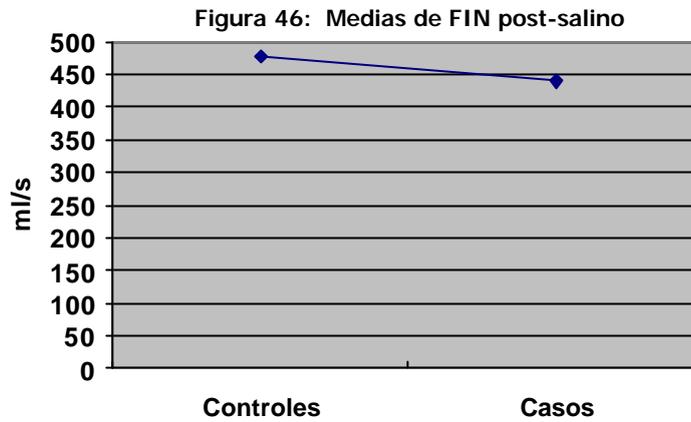
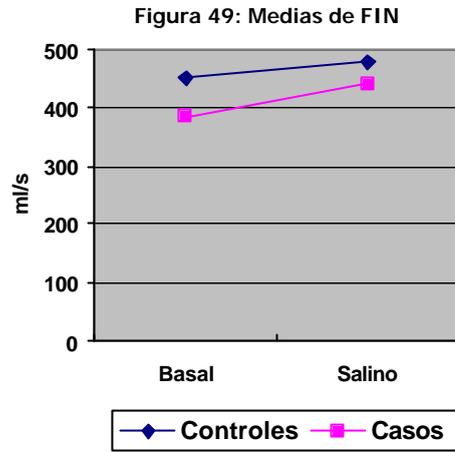
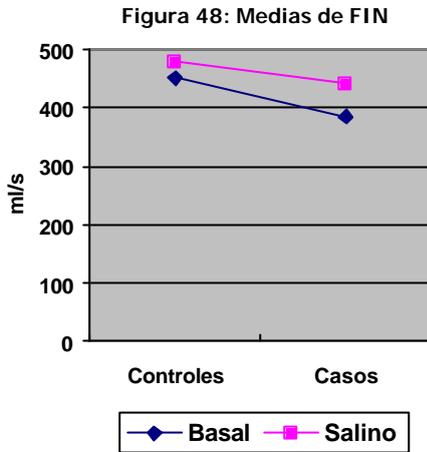


Figura 47: Medias de FIN post-salino

En resumen, tanto entre los controles como entre los casos se observa a nivel muestral un incremento en el FIN tras la aplicación de la solución salina, si bien la diferencia sólo es estadísticamente significativa para el grupo de casos (Fig. 48-49). Entre casos y controles se observan diferencias estadísticamente significativas en el FIN basal (antes de la aplicación del SSF) pero no después, una vez se ha aplicado el SSF.



Contraste 4: Comprobar que existen diferencias significativas entre el FIN post-salino y el FIN post-ASL.

H0: el FIN post-salino es diferente del FIN mínimo al aplicar post-ASL.

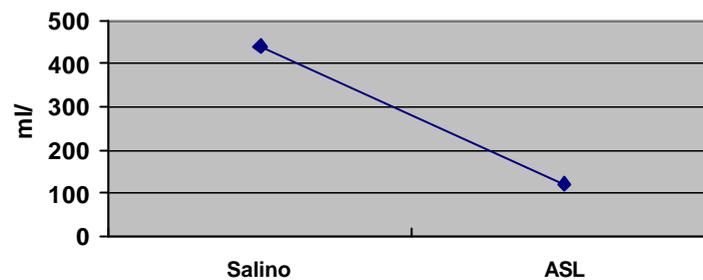
Grupo de casos.

	Diferencias relacionadas					T	gl	P
	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de medias				
				Inferior	Superior			
Post-Salino / ASL	318'9303	161'15560	29'42285	258'7538	379'1068	10'840	29	'000

En el grupo de casos, la aplicación de ASL produce un decremento significativo ($p < 0,005$) del FIN post-salino, ya que pasa de 440'2333 a 121'3030 ml/s, $t(29) = 10'840$ (Fig.50). Se ha calculado que la diferencia entre ambas medias poblacionales se encuentra entre 258'7538 y 379'1068 ml/s con un 95% de confianza. El estadístico d' arrojó un valor de 1'9790, es decir, que la media de FIN post-salino es 1'9790

desviaciones típicas mayor que la media de FIN post-ASL, lo que puede interpretarse como un tamaño del efecto muy grande.

Figura 50: Medias de FIN post-salino y post-ASL (casos)



Grupo de controles.

	Diferencias relacionadas					T	gl	P
	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de medias				
				Inferior	Superior			
Post -Salino/ ASL	205,9460	134,76908	26,95382	150,3161	261,5759	7,641	24	,000

También se observó un decremento significativo ($p < 0,05$) en el grupo de controles del FIN post-ASL, $t(24) = 7,641$ (Figura 51). La diferencia entre las medias poblacionales se encuentra entre 150'3161 y 261'5759 ml/s con un 95% de confianza. El estadístico d' tomó un valor de 1'5281 lo cuál supone un tamaño del efecto grande, aunque no tanto como en el grupo de casos. La correlación entre las puntuaciones de los sujetos en ambas fases de la prueba fue de 0'568, lo que supone que el FIN post-salino explica un 32'26% de la varianza del FIN post-ASL. Resumiendo, tanto en el grupo de casos como en el de controles se observó un decremento significativo del flujo aéreo (Figura 52), aunque mayor en los casos.

Figura 51: Medias de FIN post-salino y post-ASL (controles)

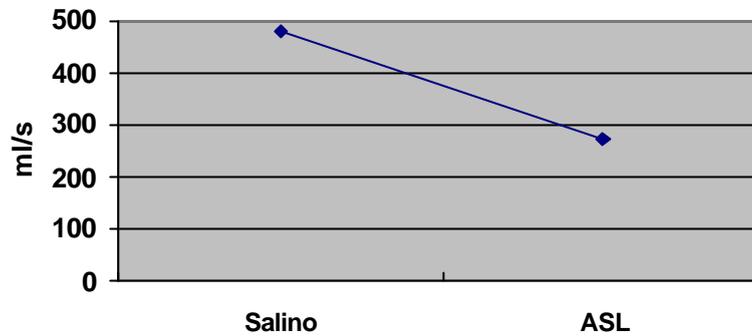
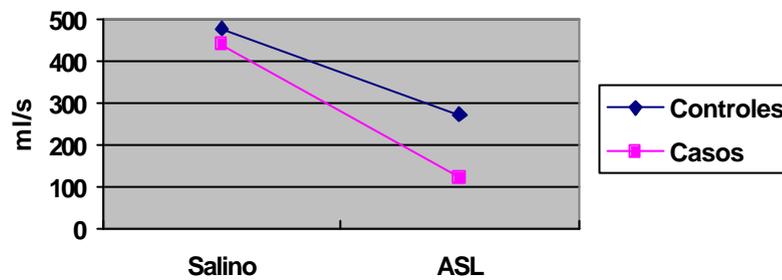


Figura 52: Medias de FIN



Contraste 5: Comprobar que existe una diferencia significativa entre el porcentaje de caída del FIN de casos y controles.

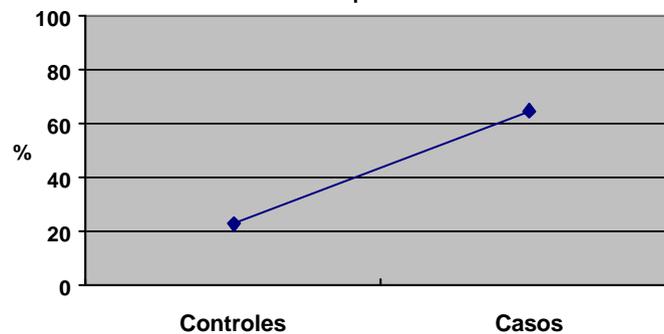
H0: los porcentajes de caída del FIN post-ASL son diferentes entre casos y controles.

	Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Controles	22'8800	25	9'49263	1'89853
Casos	64'8333	30	28'45939	5'19595

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	T	Gl	p	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia	
								Inferior	Superior
Varianzas supuestas iguales	15'601	'000	-7'042	53	'000	-41'9533	5'95749	-53'90254	-30'00412
Varianzas supuestas distintas			-7'584	36'475	'000	-41'9533	5'53193	-53'16755	-30'73912

Como se puede comprobar en la tabla, la caída porcentual en el FIN de los casos (64'83%) es significativamente mayor (aproximadamente 3 veces mayor) que en el grupo de controles (22'88%); $t(53) = -7'584$ ($p < 0'05$). El tamaño del efecto calculado con el estadístico d' de Cohen fue de 1'9070, lo que supone que la caída porcentual de los casos es 1'9070 desviaciones típicas mayor la de los controles. Esta diferencia se encuentra entre -53'16755 y -30'73912 con un 95% de confianza (Figura 53).

Figura 53: Medias de porcentaje de caída de FIN tras aplicar ASL



4.6.1.2.2. Contrastes de hipótesis sobre la RIN

Contraste 6: Comprobar que no existen diferencias significativas entre la RIN basal y la RIN post-salino.

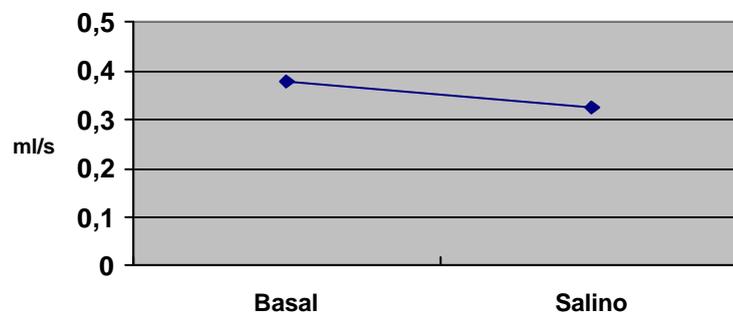
H0: la RIN basal y la RIN post-salino son iguales.

Grupo de casos.

	Diferencias relacionadas					T	gl	P
	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de medias				
				Inferior	Superior			
Basal /Post-salino	'0543	'07921	'01446	'0248	'0839	3'757	29	'001

En el grupo de casos se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0'05$) entre la RIN basal (media=0'3787) y la RIN post-salino (media=0'3243), $t(29)=3'757$ (Figura 54). La diferencia entre la resistencia aérea nasal media antes y después de aplicar el suero salino para el grupo de casos se encuentra entre 0'0248 y 0'0839 con un 95% de confianza. El estadístico d' arrojó un valor de 0'6855.

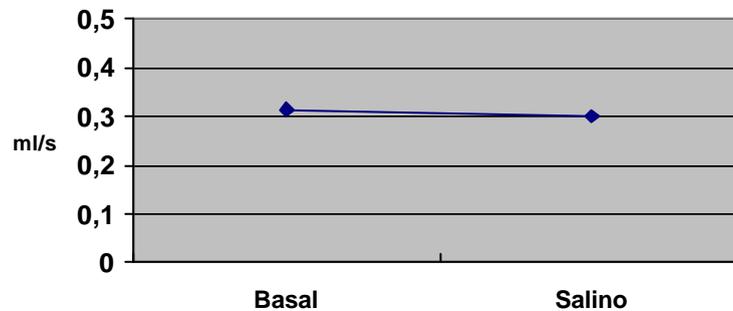
Figura 54: Medias de RIN (casos)



Grupo de controles.

	Diferencias relacionadas					T	gl	P
	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de medias				
				Inferior	Superior			
Basal / Post-Salino	'0128	'05079	'01016	-'0082	'0338	1'260	24	'220

En el grupo de controles también se observó una disminución de la RIN post-salino respecto al basal, si bien en este caso la diferencia no fue estadísticamente significativa, $t(24)=1'260$ $p>0'05$, por lo que no se puede descartar que tal diferencia sea meramente aleatoria (Figura 55). El estadístico d' arrojó un valor de 0'2520.

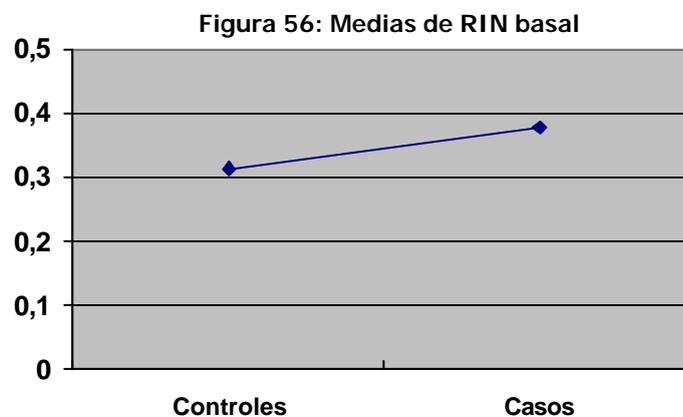
Figura 55: Medias de RIN (controles)

Contraste 7: Comprobar que no existen diferencias significativas entre la RIN basal de los casos y la RIN basal de los controles.

H0: la RIN basal de los casos es igual que la RIN basal de los controles.

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias			Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia	
	F	p	t	gl	p			Inferior	Superior
	Varianzas supuestas iguales	'485	'489	-1'986	53			'052	'0643
Varianzas supuestas distintas			-1'999	52'309	'051	'0643	'03216	-1'12878	'00025

Si comparamos la RIN basal de ambos grupos, la diferencia observada no ha sido estadísticamente significativa ($p > 0,05$), $t(53) = -1,986$, siendo la RIN basal algo inferior en el grupo de controles respecto a los casos (Figura 56). La diferencia entre las medias de ambos grupos se encuentra entre $-0,12919$ y $-0,00065$ ml/s con un 95% de confianza.

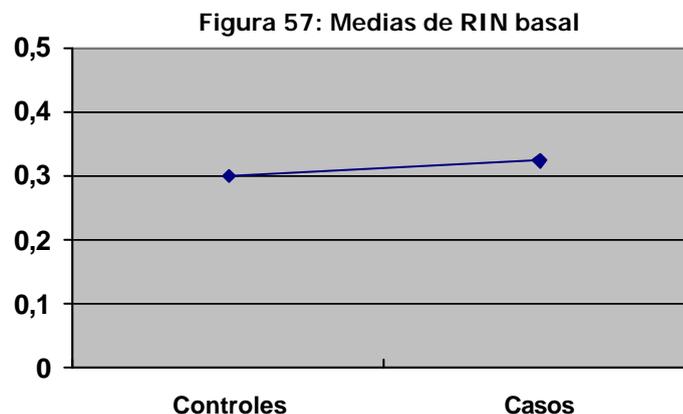


Contraste 8: Comprobar que no existen diferencias significativas entre el RIN post-salino de los casos y la RIN post-salino de los controles.

H0: el RIN post-salino de los casos es igual que el RIN post-salino de los controles.

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	t	gl	p	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia	
								Inferior	Superior
Varianzas supuestas iguales	'079	'780	-'673	53	'504	-'0227	'03378	-'09049	'04503
Varianzas supuestas distintas			-'672	50'929	'505	-'0227	'03383	-'09066	'04519

En el caso del RIN post-salino, tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p > 0,05$), estimándose que el valor real de esta diferencia se sitúa entre $-0'9049$ y $-0'04503$ con un 95% de confianza (Figura 57).



En resumen, tanto en los casos como en los controles hemos obtenido valores de RIN sin diferencias estadísticamente significativas, ya sea en el periodo basal como tras la aplicación de salino.

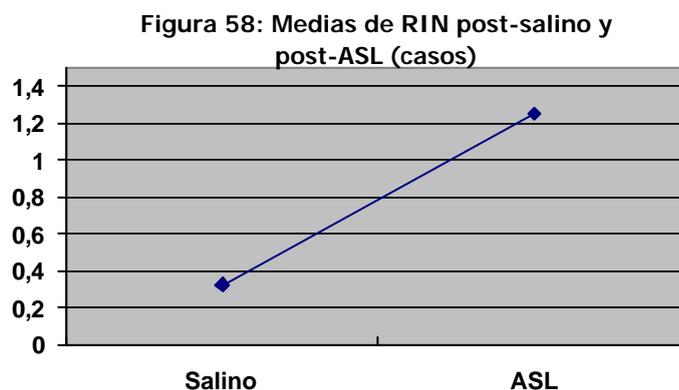
Contraste 9: Comprobar que existen diferencias significativas entre RIN post-salino y RIN post-ASL.

H0: la RIN post-salino es diferente de la RIN post-ASL.

Grupo de casos.

	Diferencias relacionadas					t	gl	P
	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de medias				
				Inferior	Superior			
Post -salino/ ASL	0,9247	1,34892	0,24628	-1,4284	-0,4210	-3,755	29	0,001

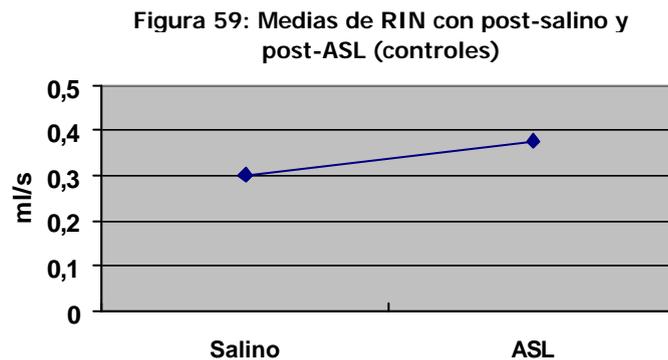
Para el grupo de casos, la aplicación de ASL produjo un incremento significativo ($p < 0,005$) del RIN post-salino, ya que pasa de 0,3243 a 1,249 Pa, $t(29) = -3,755$ (Figura 58). Se ha calculado que la diferencia entre ambas medias poblacionales se encuentra entre -1,4284 y -0,4210 Pa con un 95% de confianza.



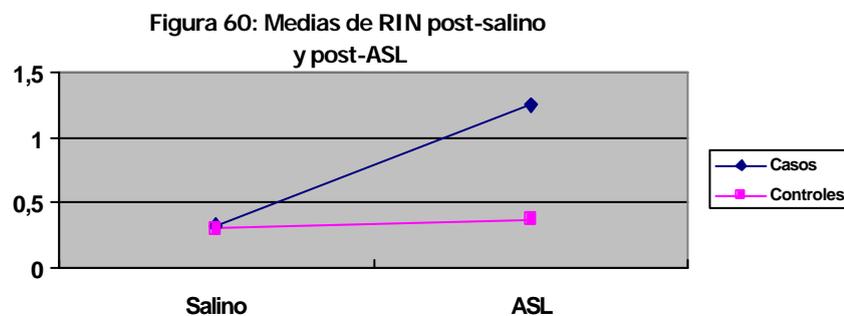
Grupo de controles.

	Diferencias relacionadas					t	gl	P
	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de medias				
				Inferior	Superior			
Post-Salino/ ASL	-'0740	'17531	'03506	-'1464	-'0016	-2'111	24	'045

En este caso no se observó un incremento significativo ($p > 0,05$) en el grupo de controles en el RIN post-ASL respecto al RIN post-salino, $t(24) = -2'111$ (Figura 59). La diferencia entre las medias poblacionales se encuentra entre $-0'1464$ y $-0'0016$ Pa con un 95% de confianza.



En resumen: sólo en el grupo de casos se ha encontrado un incremento significativo del RIN post-ASL respecto al RIN post-salino (Figura 60).



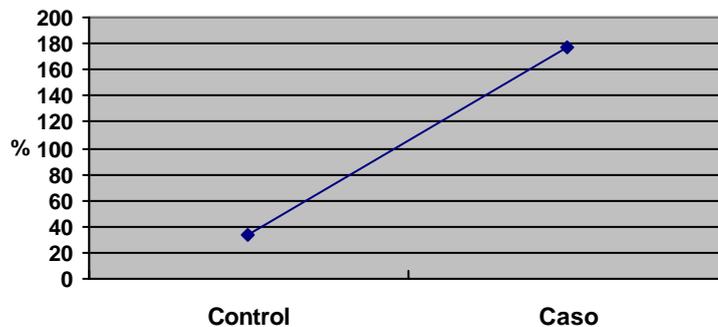
Contraste 10: Comprobar que existen diferencias significativas en el porcentaje de incremento del RIN post-ASL de casos y controles.

	Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Control	33'4800	25	16'84518	3'36904
Caso	176'5667	30	100'64471	18'37513

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias			Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia	
	F	p	T	Gl	p			Inferior	Superior
	Varianzas supuestas iguales	57'244	'000	-7'016	53			'000	-143'0867
Varianzas supuestas distintas			-7'659	30'940	'000	-143'0867	18'68143	-181'19067	-104'98267

El incremento porcentual en el RIN de los casos (156'57%) es significativamente mayor ($p < 0,05$) que en los controles (33'48%), $t(53) = -7'659$. Aunque ambos grupos muestran cierto incremento en la RIN, éste es más de 4 veces mayor en el grupo de casos (Fig. 61). El tamaño del efecto estandarizado (d' de Cohen) fue de 1'9001, lo cual indica que el incremento porcentual de RIN de los casos es 1'9001 desviaciones típicas mayor que el de los controles. La diferencia entre el incremento medio de controles frente a casos se encuentra entre -181'19067 y -104'98267% con un 95% de confianza.

Figura 61: Medias de % de aumento del RIN post-ASL



4.6.2. Variables de la función bronquial: VEMS

4.6.2.1. Estudio descriptivo de la variable VEMS

A continuación se exponen los resultados obtenidos en el estudio descriptivo de la variable VEMS para casos y controles.

- **BASAL:** Casos

	Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Basal	98'0767	30	9'81679	1'79229

Controles

	Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Basal	100'4800	25	10'90917	2'18183

- **POST-ASL:** Casos

	Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Post-ASL	97'3000	30	9'65669	1'76306

Controles

	Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Post-ASL	100'0400	25	11'07354	2'21471

- **FINAL del TEST:** Casos

	Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Final	96'9267	30	10'12249	1'84811

Controles

	Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Final	100'5600	25	10'61477	2'12295

4.6.2.2. Estadística analítica: Análisis comparativo

4.6.2.2.1. Contrastes de hipótesis sobre el VEMS

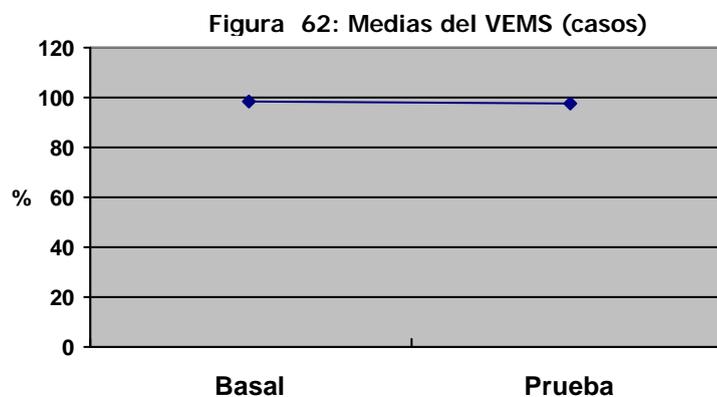
Contraste 11: Comprobar que no existen diferencias significativas entre el VEMS basal y el VEMS durante la prueba (post-ASL).

H0: el VEMS basal y el VEMS durante la prueba son iguales.

Grupo de casos.

	Diferencias relacionadas					t	gl	p
	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de medias				
				Inferior	Superior			
Basal/Post-ASL	'7767	2'81495	'51394	-2745	1'8278	1'511	29	'142

La diferencia entre el VEMS basal (media=98'0767) y el VEMS post-ASL (media=97'3), no resultó estadísticamente significativa ($p > 0'05$), $t(29) = 1'511$ (Fig.62-63). El estadístico d' arrojó un valor de 0'2759. La correlación entre las puntuaciones de los sujetos antes y después de aplicarles ASL fue de 0'958, por lo que el VEMS basal explica un 91'78 % de la varianza del VEMS durante la prueba.



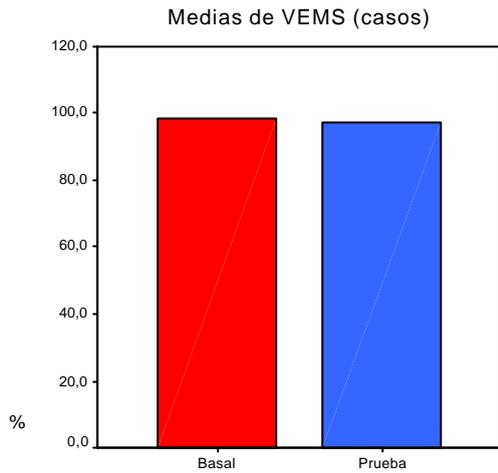
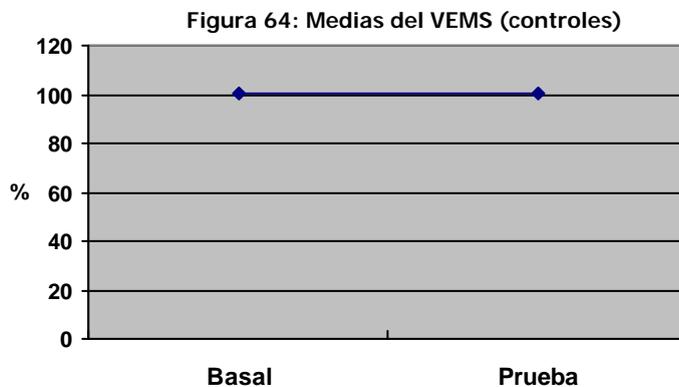


Figura 63: Medias de VEMS (casos)

Controles

	Diferencias relacionadas					t	gl	p
	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de medias				
				Inferior	Superior			
Basal-Prueba	'4400	2'18098	'43620	-'4603	1'3403	1'009	24	'323

Tampoco fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en el grupo de controles la diferencia entre el VEMS basal (media=100'48) y el VEMS post-ASL (media=100'04), $t(24)=1'009$ (Fig.64-65). El estadístico d' arrojó un valor de 0'2017. La correlación entre las puntuaciones de los sujetos antes y después de aplicarles ASL fue de 0'98, por lo que el VEMS basal explica un 96'04% de la varianza del VEMS post-ASL en los controles.



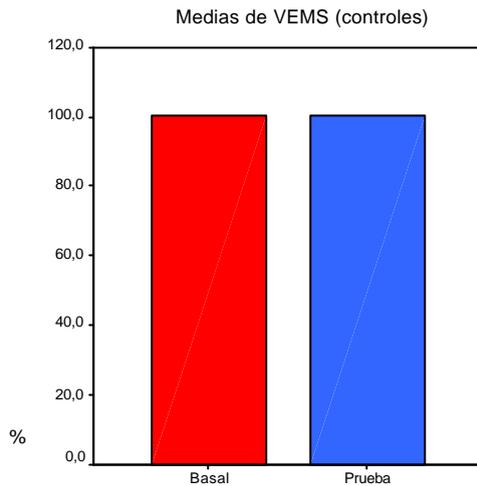


Figura 65: Medias del VEMS (controles)

Contraste 12: Comprobar que no existen diferencias significativas entre el VEMS basal y el VEMS al final de la prueba.

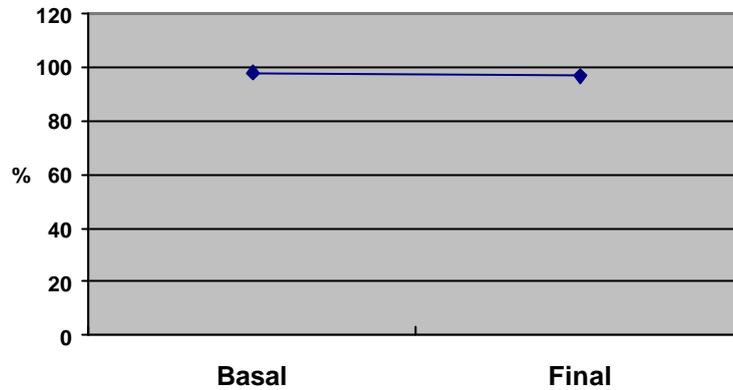
H0: el VEMS basal y el VEMS al final de la prueba son iguales.

Casos.

	Diferencias relacionadas				t	gl	p	
	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de medias				
				Inferior				Superior
Basal / Final	1'1500	4'27364	'78026	-.4458	2'7458	1'474	29	'151

No se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) entre el VEMS basal (media=98'0767) y el VEMS al final de la prueba (media=96'9267) en el grupo de casos, $t(29)=1'474$ (Figura 66). El estadístico d' asumió un valor de 0'2691. La correlación entre las puntuaciones de VEMS basal y al final de la prueba fue de 0'909, lo que supone que un 82'63 % de la varianza de la puntuación final queda explicada por la puntuación basal.

Figura 66: Medias de VEMS (casos)

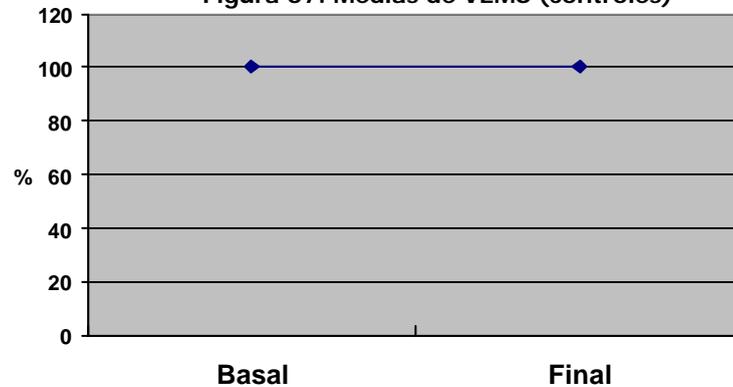


Controles

	Diferencias relacionadas					t	gl	p
	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de medias				
				Inferior	Superior			
Basal /Final	-'0800	2'30796	'46159	-1'0327	'8727	-'173	24	'864

Tampoco fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en el grupo de controles la diferencia entre el VEMS basal (media=100'48) y el VEMS al final de la prueba (media=100'56), $t(24) = -0'173$ (Figura 67). El estadístico d' arrojó un valor de 0'0347. La correlación entre las puntuaciones de los controles basal y final fue de 0'977.

Figura 67: Medias de VEMS (controles)



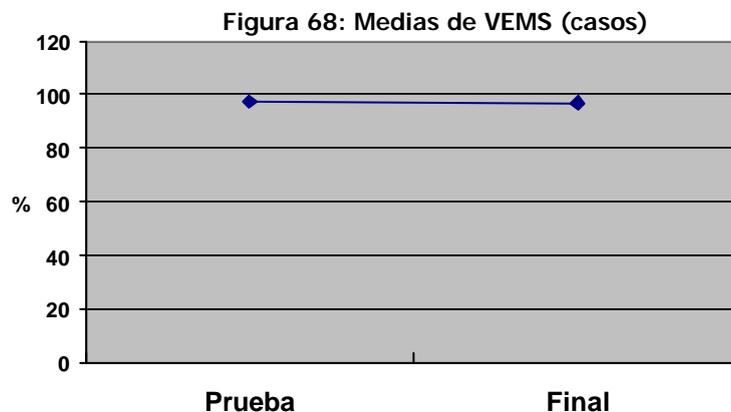
Contraste 13: Comprobar que no existen diferencias significativas entre el VEMS post-ASL y el VEMS al final de la prueba.

H0: el VEMS durante la prueba (post-ASL) y al final de la prueba son iguales.

Casos

	Diferencias relacionadas					T	gl	p
	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de medias				
				Inferior	Superior			
Post -ASL/Final	'3733	4'39458	'80234	-1'2676	2'0143	'465	29	'645

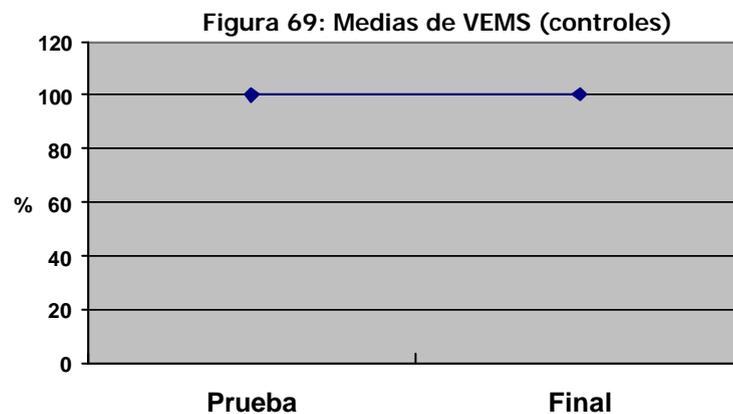
Tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre el VEMS obtenido durante la prueba (media=97'3) y el VEMS al final de la prueba (media=96'9267), $t(29)=0'465$ (Fig.68). El estadístico d' tomó un valor de 0'0849. La correlación entre las puntuaciones de VEMS basal y VEMS al final de la prueba fue de 0'902.



Controles

	Diferencias relacionadas					t	gl	p
	Media	Desviación típica	Error típico de la media	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de medias				
				Inferior	Superior			
Post -ASL/Final	-'5200	2'60000	'52000	-1'5932	'5532	-1'000	24	'327

Tampoco fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en el grupo de controles la diferencia entre el VEMS durante la prueba (media=100'04) y el VEMS al final de la prueba (media=100'56), $t(24) = -1'000$ (Figura 69). El estadístico d' arrojó un valor de 0'2. La correlación entre las puntuaciones de los controles durante la prueba y final fue de 0'972.

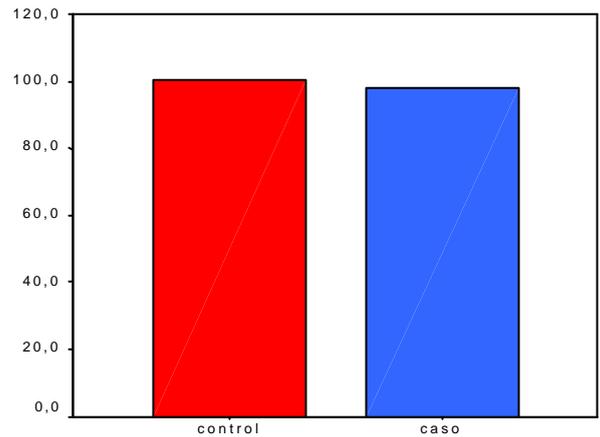
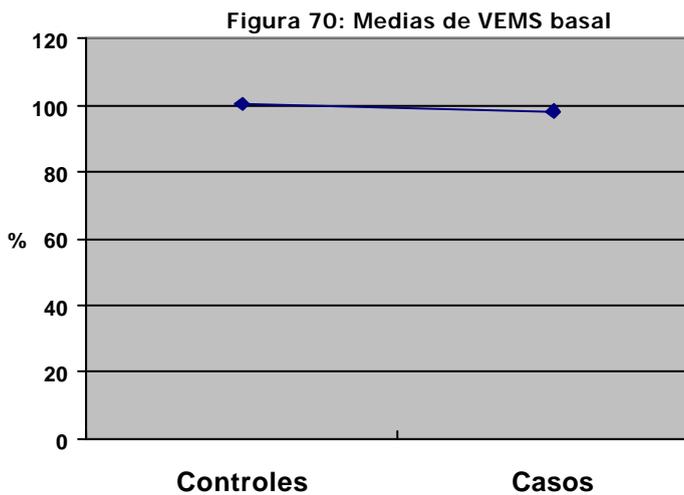


Contraste 14: Comprobar que no existen diferencias significativas entre el VEMS basal de los casos respecto a los controles.

H0: El VEMS basal de los casos es igual que el VEMS basal de los controles.

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias			Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia	
	F	p	t	gl	p			Inferior	Superior
	Varianzas supuestas iguales	'008	'928	'859	53			'394	2'4033
Varianzas supuestas distintas			'851	48'894	'399	2'4033	2'82360	-3'27121	8'07788

La diferencia entre controles (media=100'48) y casos (media=98'0767) en cuanto al VEMS basal no resultó estadísticamente significativa, $t(53)=0'859$ ($p>0'05$). El estadístico d de Cohen tomó un valor de 0'2327. La pertenencia a uno u otro grupo explica un 1'37 % de la varianza del VEMS basal (Figuras 70-71).



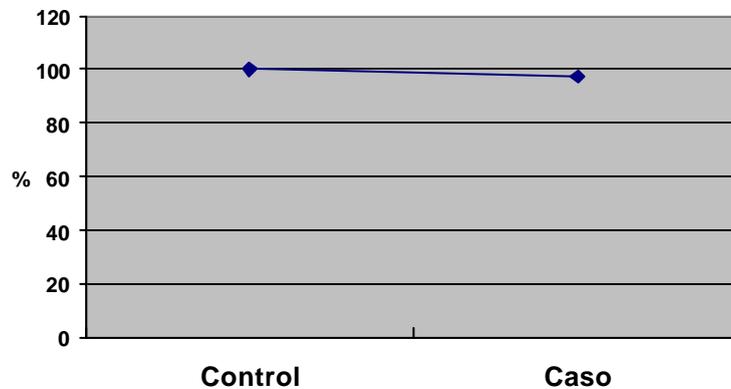
Contraste 15: Comprobar que no existen diferencias significativas entre el VEMS durante la prueba de los casos respecto a los controles.

H0: El VEMS durante la prueba de los casos es igual que el VEMS durante la prueba de los controles.

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	p	T	gl	p	Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia	
								Inferior	Superior
Varianzas supuestas iguales	'008	'931	'980	53	'331	2'7400	2'79532	-2'86670	8'34670
Varianzas supuestas distintas			'968	48'078	'338	2'7400	2'83078	-2'95143	8'43143

Tampoco resultó estadísticamente significativa ($p > 0,05$) la diferencia entre controles (media=100'04) y casos (media=97'3) en el VEMS una vez administrada la ASL (durante la prueba), $t(53)=0'980$ (Figura 72). El estadístico d de Cohen arrojó un valor de 0'2654. La pertenencia a uno u otro grupo explica un 1'77% de la varianza del VEMS durante la prueba.

Figura 72: Medias de VEMS durante la prueba

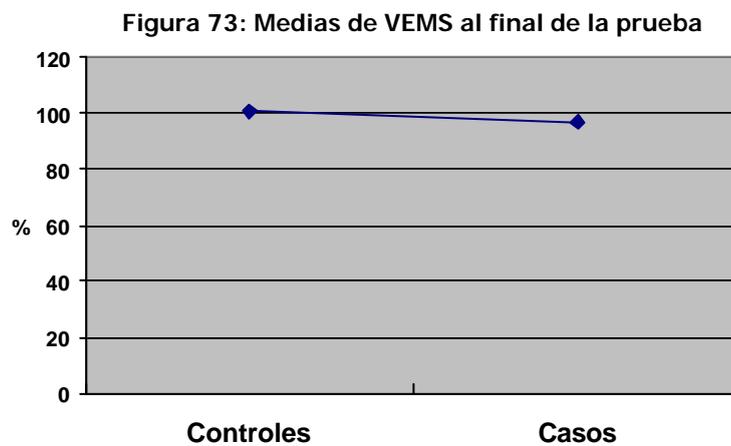


Contraste 16: Comprobar que no existen diferencias significativas en el VEMS al finalizar prueba de los casos respecto a los controles.

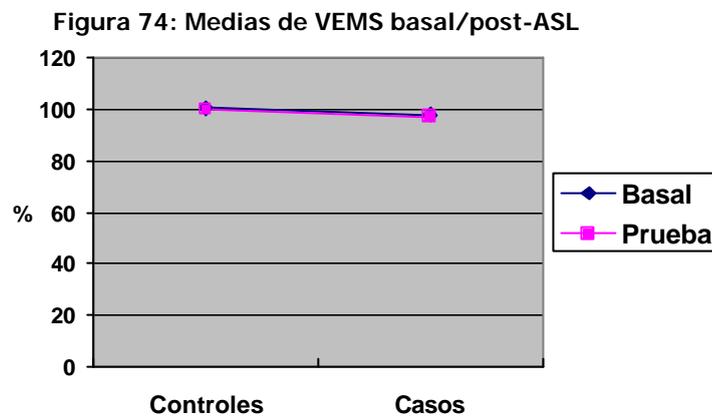
H0: El VEMS al finalizar prueba de los casos es igual que el VEMS al finalizar prueba de los controles.

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias			Diferencia de medias	Error típico de la diferencia	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia	
	F	p	T	gl	p			Inferior	Superior
	Varianzas supuestas iguales	'000	'993	1'297	53			'200	3'6333
Varianzas supuestas distintas			1'291	50'268	'203	3'6333	2'81468	-2'01937	9'28604

Por último, tampoco se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre el VEMS al finalizar la prueba de los casos frente a los controles, $t(53) = 1'297$ (Figura 73). Esta diferencia se sitúa entre $-1'98744$ y $9'25411$ con un 95% de confianza.



En resumen, el VEMS no se ve afectado por la instilación nasal de ASL en el grupo de casos ni en el de controles (Figura 74). Por otro lado, no se observan diferencias significativas entre la media del VEMS basal ni el VEMS durante la prueba del grupo de casos y de controles.



5. DISCUSIÓN

5.1. DIAGNÓSTICO DE LA INTOLERANCIA A AINES

El diagnóstico de certeza de la intolerancia a AINES se considera complejo, y a pesar de los grandes avances metodológicos de los últimos tiempos continúa siendo complicado y no consensuado entre los diferentes autores. La historia clínica no siempre es definitiva, y en la bibliografía publicada hasta la actualidad no encontramos ningún protocolo de estudio, ya sea mediante pruebas cutáneas o métodos *in vitro* que sean universalmente aceptados por todos los autores.^{117, 118}

Por este motivo, son varios los autores que coinciden al afirmar que la intolerancia a los AINES está claramente infradiagnosticada en la población general y más especialmente en la población asmática. Basándonos solamente en la historia clínica la incidencia de la intolerancia a AINES se sitúa entre el 3-5% de la población asmática adulta. Sin embargo, este porcentaje se duplica o triplica cuando estos pacientes son sometidos a provocación oral con aspirina.⁴⁷ Szczeklik y colaboradores⁴⁹ confirmaron que el 18% de los 500 pacientes asmáticos estudiados desconocían que padecían dicha condición antes de ser provocados con analgésicos. Sampson obtiene resultados similares y destaca que un 15% de sus pacientes asmáticos desconocían que eran intolerantes a analgésicos antes de realizarles pruebas de provocación con aspirina.⁴⁸

Dahlén y Zetterström²²⁷ consideran importante diagnosticar correctamente la IA dado que estos síntomas no son siempre bien identificados por los pacientes, los fármacos responsables se utilizan frecuentemente (incluso como automedicación) y las posibles reacciones son potencialmente muy peligrosas.

Szczeklik propone como causa principal de este '*infradiagnóstico*' la no utilización rutinaria de pruebas de provocación con aspirina en aquellos pacientes sin evidente anamnesis de IA.⁶¹ Probablemente la deliberada evitación -sin consulta facultativa previa- de estos medicamentos por parte de los pacientes que sospechan la existencia de esta intolerancia, determina el hecho de que éstos pasen desapercibidos a los profesionales sanitarios, contribuyendo de este modo al déficit diagnóstico de esta enfermedad.

Hace algunos años, algunos autores proclamaban que ante el riesgo de que aparecieran este tipo de reacciones adversas potencialmente peligrosas, lo más adecuado sería prohibir el uso de analgésicos tipo AINE de forma indiscriminada a la población asmática en general. Evidentemente esta drástica medida privaría a este amplio grupo poblacional de fármacos de probada eficacia y de uso cotidiano. Esto ha llevado a replantear cuál sería la actitud más correcta con estos pacientes, y en la actualidad se aconseja ser más selectivos a la hora de seleccionar qué grupo de pacientes serían los candidatos idóneos para ser estudiados mediante provocación con analgésicos y poder así descartar o confirmar con certeza la presencia de este síndrome. En este sentido varios expertos²²⁸ comentan en una reciente editorial que aunque la prohibición general de consumir AINES en estos pacientes podría resultar lo más sencillo para el médico y prudente desde el punto de vista médico-legal, resulta generalmente innecesaria.

El test de provocación oral está considerado el procedimiento de referencia o "gold standard" para el diagnóstico de la intolerancia a analgésicos.²²⁹ Idealmente, el desarrollo de métodos diagnósticos alternativos tiene su origen en la búsqueda de nuevos procedimientos capaces de identificar este síndrome con índices analíticos similares, que

ofrezcan una mayor seguridad o minimizen el riesgo de reacciones adversas para el paciente, y acorten el periodo de estudio siempre que sea posible. Por tanto, resulta imprescindible para cualquier otro método diagnóstico candidato para ser utilizado en el diagnóstico de la IA, ser validado previamente frente al TPO.

Hasta el momento actual, la provocación nasal ha ocupado un lugar determinante en el desarrollo del conocimiento de la fisiopatología, inmunología, y farmacoterapia de la rinitis alérgica o no alérgica. Estos estudios nos han proporcionado además datos cruciales sobre la fisiopatología de la hiperreactividad bronquial debido a la similitud de las respuestas a la provocación con alérgenos en la vía aérea superior e inferior.

Se han diseñado diferentes protocolos de provocación nasal según el propósito del estudio. Aunque cada método tiene sus ventajas e inconvenientes, la diversidad de las técnicas empleadas, la ausencia de estandarización y comparación entre los métodos y la variabilidad intra e interindividual son importantes aspectos que limitan su uso rutinario por todos los investigadores.

El **principal objetivo** de este estudio es determinar si el presente test de provocación nasal con acetilsalicilato de lisina es válido como nuevo procedimiento diagnóstico alternativo al TPO en pacientes con síntomas respiratorios inducidos por AINES. Para ello hemos realizado la provocación nasal con ASL en una población de pacientes intolerantes a AINES con clínica respiratoria confirmada mediante provocación oral, y a un grupo control de sujetos que toleran 1 g de AAS oral.

5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

5.2.1. Datos generales poblacionales

Según la teoría de la *historia natural* de la IA defendida por Szczeklik y colaboradores,⁴⁹ la enfermedad comenzaría en la tercera década de la vida, siendo más frecuente en mujeres que en hombres con una relación 2,3:1. La atopía es una característica común que aparece hasta en un tercio de los pacientes estudiados en series de diferentes países (Polonia⁵¹, Turquía²³⁰ e Italia²³¹). En una reciente publicación que incluye una serie de 300 pacientes en EEUU, la edad media de comienzo de los síntomas fue de 34 años, con una distribución predominantemente femenina (57%).²³²

En el presente trabajo se confirman las características poblacionales descritas por otros autores (ver con más detalle en apartado 3.1.1.4.1.), con una media de edad de $41,63 \pm 14,94$ (dentro del periodo de mediana edad ya comentado), y un predominio del sexo femenino que en este caso supera ampliamente los dos tercios del total de la muestra (76,6%).

Llama la atención que, contrariamente a la creencia inicial de que se tratara de una enfermedad vinculada casi exclusivamente al rasgo intrínseco, y de acuerdo con los últimos datos obtenidos por otros autores,^{51,230,231} hemos encontrado que un 43% de nuestros pacientes (13/30) presentan antecedentes personales de atopía, y además un 46,7% (14/30) de estos pacientes refieren también antecedentes familiares de atopía, siguiendo los criterios de atopía expuestos en Material y Métodos (apartado 3.1.1.3.).

Sin embargo, en el grupo de controles sólo se obtuvo un 16% de antecedentes personales de atopia y un 20% dentro de los antecedentes familiares, resultados más acordes con los datos esperados dentro de la población general.

Resulta llamativo que sólo 2 pacientes (6,7%) presentaran antecedentes familiares de intolerancia a analgésicos. Esta cifra es similar a la publicada por Bochenek y colaboradores⁵¹ en 1996, que estimaron que la historia familiar de intolerancia a aspirina está presente en un 6% de los pacientes del mencionado estudio.

Desde el punto de vista de la sintomatología respiratoria de base, en una serie publicada recientemente por Schiavino y colaboradores,²³³ estos autores encontraron que la rinitis estaba presente en 117 de los 154 pacientes estudiados (76%), y el asma en 62 pacientes (40%), destacando un predominio del tipo intrínseco (87%) frente al asma extrínseco (13%).

En nuestra serie, los pacientes presentaron la siguiente distribución en cuanto a su patología respiratoria de base: un 80% rinoconjuntivitis y asma, un 13% rinoconjuntivitis de forma aislada, y un 7% sólo asma. Si consideramos de forma aislada a aquellos pacientes que presentaban rinoconjuntivitis (28 pacientes), encontramos que dos terceras partes de los pacientes (19/28) tienen carácter intrínseco. Del mismo modo, dentro del grupo de pacientes con clínica asmática como patología de base (26 pacientes) encontramos que 17 pacientes son de tipo intrínseco y los 9 restantes atópicos (7 perennes y 2 estacionales). De forma similar, dentro del grupo control el 68% de las Rinitis y el 80% de los casos de Asma son de tipo intrínseco.

En el presente trabajo se ha objetivado la presencia de poliposis nasal en el 63,3% de los pacientes, de los cuales un tercio de ellos (33,3%) habían sido intervenidos quirúrgicamente por este motivo en al menos una ocasión. Es de destacar que a pesar de los porcentajes similares de carácter intrínseco en el grupo control utilizado en el presente estudio, sólo presentaban poliposis nasal el 28% (7 pacientes), dato que creemos significativo e indicativo de su asociación con la intolerancia a AINEs. Por otro lado, llama la atención que hasta un 26% de los pacientes intolerantes a AINEs con poliposis nasal presentaban asociado atopía, tal y como se ha definido en el capítulo correspondiente (apartado 3.1.1.3).

Estos datos coinciden con los publicados por el grupo europeo de la AIANE⁴⁹ donde la poliposis nasal estaba presente un 60% de los pacientes. En otras series publicadas,^{44, 234} la presencia de poliposis nasal en pacientes con asma por analgésicos es de hasta un 70,8% de los mismos, comparado con el 6,7% que presenta la población asmática en general.²³⁵

Desde el punto de vista de la patología cutánea o dermatológica de base, sólo uno de los pacientes presentaba un diagnóstico de urticaria-angioedema idiopático crónico, estable al momento de ser incluido en el estudio.

5.2.2. Características de las reacciones adversas a los AINES

En nuestra serie, el *ácido acetilsalicílico* (AAS) continúa siendo el AINE más frecuentemente implicado en las reacciones, siendo referido en la anamnesis por un 86,7% de los pacientes. En el caso del TPO, el grupo de los arilpropiónicos, y más concretamente dentro de éstos el *ibuprofeno*, ha sido el analgésico que con más frecuencia ha permitido confirmar el diagnóstico (en la mitad de los casos), seguido de los salicilatos (33,3%), las pirazonas (13,3%), y los oxicamas en 1 sólo paciente. En la realización del TPN el único analgésico empleado en todos los casos ha sido el acetil-salicilato de lisina (ASL).

Por otro lado, llama la atención el elevado número de reacciones adversas *atribuibles* a los AINEs experimentadas por los pacientes antes de acudir a la consulta, lo cual confirma el bajo nivel de sospecha por parte del personal facultativo o el propio paciente. Así encontramos que tan sólo un 13% de los pacientes habían experimentado una única reacción, más de la mitad de los pacientes (56,66%) habían experimentado entre 1 y 3 reacciones con analgésicos con anterioridad al diagnóstico confirmado en el hospital, y por tanto un 43% llegaron a presentar 4 ó más reacciones.

Es de destacar que, como ya se ha expuesto en el apartado correspondiente de Material y Métodos (3.1.1.4.1.2.), el 80% de los pacientes estudiados en el presente trabajo habían presentado la última reacción con AINES en los 2 últimos años, y hasta un 23% en los últimos 6 meses, lo cual garantiza en un amplio grupo de pacientes un antecedente reciente a pesar de que el primer episodio aconteciera varios años atrás.

Según los datos recogidos en la *Anamnesis*, en nuestra serie la clínica inducida por AINEs más frecuentemente presentada ha sido la de *tipo respiratorio*, siendo ésta la referida por un 83,3% de los pacientes (25/30), distribuida de la siguiente forma: rinoconjuntivitis y asma en el 43,3% de los casos, sólo repercusión bronquial en el 40% de los casos, y rinoconjuntivitis de forma aislada en un 16,7%. Igualmente según la anamnesis, tan sólo 5 de los 30 pacientes incluidos en el estudio presentaron clínica de *tipo mixto*, es decir con manifestaciones respiratorias y cutáneas de forma simultánea.

Al realizar *el TPO* en estos pacientes (prueba considerada 'gold standard') se confirmó la presencia de clínica respiratoria en el 100% de los pacientes que la referían por anamnesis, tanto en el grupo de respuesta sólo respiratoria (25/30) como en el grupo de clínica mixta (5/30). Sólo en 3 de los 5 casos de reacciones de tipo mixto se logró reproducir ambas respuestas (cutánea y respiratoria) mediante el TPO. El tipo de clínica respiratoria inducida por el TPO se distribuyó de la siguiente manera: fue similar dentro del grupo de pacientes que referían rinoconjuntivitis y asma asociados (el 43,3% de los casos), pero con un porcentaje mucho menor dentro de los pacientes que presentaron sólo asma (en el 20% de los casos), detrimento que actuó a favor del grupo de pacientes con rinoconjuntivitis aislada que alcanzó un 36,7%.

Consideramos por tanto muy llamativa la diferencia que encontramos entre los síntomas referidos con AINES y los síntomas confirmados por el TPO, especialmente para el caso de los pacientes que habían presentado asma o rinoconjuntivitis de forma aislada. Esta diferencia supone hasta un 20% más de síntomas rinoconjuntivales que no habían sido previamente identificados por el paciente en la anamnesis, y que podría explicarse

como pacientes que originalmente presentaron reacción combinada de respuesta nasal y bronquial, pero en la cual la clínica de rinoconjuntivitis pudiera haber pasado fácilmente desapercibida al tratarse de reacciones 'poco aparentes' o de menor riesgo vital. Podríamos también interpretar que en el caso del grupo de pacientes que referían sólo asma y con posterioridad sólo se confirmó clínica nasal con el TPO, se trataría de un fenómeno de reproducción de la reacción adversa pero con una menor intensidad (explicado por la dosis o el tipo de AINE empleado) lo cual justificaría que sólo se manifesten los síntomas en la vía aérea superior.

Dentro del grupo de pacientes en los que se obtuvo un TPN positivo (26/30) habría que destacar el hecho de que los síntomas objetivados durante la realización del test se limitaron en todos los casos a la vía aérea superior (100% de los casos con TPN positivo), manifestando clínica nasal y/o conjuntival exclusivamente, sin que se objetivara ninguna otra sintomatología fuera de dichas localizaciones. Tampoco se han objetivado cuadros de tipo anafilactoide en ninguno de los pacientes provocados. Estos datos nos hacen incidir en la importancia de ciertas peculiaridades de la IA como la órgano-especificidad de la patología. El hecho confirmado de que los pacientes provocados reaccionen de forma local (nasal o bronquial), en aquella localización donde se aplique el ASL permite incrementar la seguridad de la prueba considerablemente. Esto es algo que no permite el TPO dado que las reacciones pueden resultar mucho más generalizadas, pudiendo incluso comprometer varios órganos de forma simultánea en las mencionadas reacciones anafilactoides. Desde este mismo punto de vista y coincidiendo con otros autores,²²⁷ el TPN parece ser el método diagnóstico más adecuado por su selectividad para detectar síntomas nasales y/o conjuntivales.

5.3. TEST DE PROVOCACION NASAL CON ASL

5.3.1. Comparación de resultados: TPN versus TPO

Las dosis medias con las que se obtuvo el diagnóstico con cada grupo de AINE en el TPO fueron: 205 mg para el ácido acetilsalicílico, 186,6 mg en el caso del ibuprofeno, 300 mg para las pirazolonas y 20 mg en el paciente con oxicamas. Por tanto, la dosis media `diagnóstica` se sitúa muy por debajo de la dosis considerada como terapéutica, lo cual nuevamente justificaría la menor intensidad de la clínica reproducida mediante el TPO con respecto a la referida en la anamnesis. Dahlen²²⁷ en su serie utiliza en el TPO dosis acumuladas de aspirina que oscilan entre los 11 y 410 mg, comunicando también la variabilidad de la dosis necesaria para reproducir la reacción adversa y que en muchos casos ésta se sitúa por debajo de la utilizada habitualmente como terapéutica, destacando la importancia de utilizar dosis fraccionadas durante el TPO.

En el caso de los pacientes en los que se obtuvo un TPN positivo (26/30, 86,7%) la gran mayoría de éstos (22/24, 92%) fueron diagnosticados con un dosis máxima de 14 mg de AAS, muy lejos de los 205 mg utilizados en el TPO como dosis media diagnóstica. Evidentemente esto conlleva beneficios directos para el paciente ya que a menor dosis, menor posibilidad de reacciones severas, debido a que se trata de una respuesta dosis-dependiente. Además en 4 pacientes se logró reproducir la respuesta nasal con tan sólo 7 mg de AAS aplicada localmente, dosis que inicialmente podría resultar insuficiente para inducir la reacción adversa de IA

De los 4 pacientes en los que se obtuvo un TPN negativo, hemos encontrado que en 3 de ellos durante el TPO sólo se pudo reproducir la clínica bronquial, y tan sólo en un caso sí se pudo objetivar tanto la respuesta nasal como la bronquial. En estos casos de probables `falsos negativos`, podría plantearse la necesidad de utilizar una dosis mayor de AAS aplicada localmente con el objetivo de aumentar la rentabilidad del test, ya que la dosis utilizada de 14 mg se encuentra muy alejada de los 30 mg considerados como irritantes.¹³⁶ Sin embargo, entendemos que el porcentaje de falsos negativos obtenido se ve compensado con el resto de índices analíticos obtenidos, y en todo momento favorables a la conservación de la dosis utilizada.

Según los datos obtenidos de la historia clínica el tiempo de latencia entre el contacto con el AINE referido y la aparición de síntomas clínicos fue menor o igual a 60 minutos en el 83% de los pacientes, es decir se trata de reacciones adversas inmediatas de forma mayoritaria. En el TPO la latencia obtenida entre la administración del analgésico y la aparición de los síntomas, fue inferior o igual a 60 minutos en la mayoría de los pacientes (60%) desde el comienzo de la prueba. Un sólo paciente presentó síntomas después de la segunda hora.

Si analizamos el tiempo de latencia durante el TPN obtenemos un valor medio de $48,07 \pm 27,71$ minutos. Sin embargo, si observamos su distribución vemos como en un 73% (19/26 pacientes) son necesarios menos de 60 minutos, y en tan sólo 7 casos se precisaron más de 60 minutos. La presencia de 2 valores extremos (110 y 115 minutos) podría justificar la diferencia de la media (48,07 minutos) respecto a la mediana (40 minutos), la cual consideramos por tanto como un valor mucho más cercano a la realidad.

Si tenemos en cuenta el protocolo de administración del ASL utilizado (apartado 3.2.2.1.3.) una mediana de 40 minutos supondría la reproducción de la respuesta nasal a los 10 minutos de aplicar la 2ª dosis de ASL (alcanzando la dosis acumulada de 14 mg). En el caso del TPN, ningún paciente superó los 120 minutos como periodo de latencia, lo cual nos permitiría limitar el tiempo de observación del TPN y acortar la duración del test.

5.3.2. Resultados del TPN-ASL: comparación con otros protocolos desarrollados hasta la actualidad

La búsqueda de un test de provocación nasal que resultara eficaz como método diagnóstico alternativo en la IA comenzó con el grupo de Pawlowicz¹³¹ en 1990. Lo consideramos como el primer protocolo de TPN con ASL ya que fué el primero en utilizar un método objetivo como la rinomanometría como medio para monitorizar la respuesta nasal, concretamente utilizó la rinomanometría anterior pasiva siguiendo el método anteriormente descrito por Roth y colaboradores.²⁵⁰ El método rinomanométrico también ha sido seleccionado con posterioridad por otros autores como Patriarca,¹³² Milewski,^{133,134} y Alonso,¹³⁵ que eligieron sin embargo la modalidad anterior activa, técnica considerada como la de elección según el ICSR.²¹¹ Por otra parte Casadevall y colaboradores¹³⁶ han desarrollado una versión diferente del TPN-ASL utilizando la rinometría acústica, una técnica basada en un método de imagen y por tanto que utiliza parámetros distintos no comparables con los obtenidos por los otros autores.

Sin embargo, a pesar de existir diversos protocolos descritos en la literatura, ninguno de ellos ha logrado obtener la aprobación como método de provocación nasal de elección. Encontrar un método alternativo al TPO que ofreciera mayor rapidez, seguridad y órgano-especificidad en el diagnóstico del AIA fueron las metas marcadas desde un principio y que aún continúan siendo vigentes en la actualidad.

5.3.2.1. Características metodológicas

Para comenzar, se debe señalar que no existe un consenso general entre los autores a la hora de realizar la provocación en una o ambas fosas nasales.

Pawlowicz¹³¹ realiza su protocolo de provocación nasal de forma unilateral seleccionando aquella fosa nasal con menor resistencia basal, pero no hace ninguna precisión sobre si realiza o no la exclusión previa de hiperreactividad nasal. Tanto Patriarca¹³² como Milewski^{133,134} sí precisan que descartan previamente la existencia de hiperreactividad nasal utilizando la instilación de suero fisiológico y realizan la provocación aplicando el ASL en ambas fosas nasales.

Alonso y colaboradores¹³⁵ estudian inicialmente la variabilidad individual del flujo nasal realizando una monitorización del pico flujo inspiratorio nasal (PFIN) tomando medidas seriadas el día anterior a la provocación. También realiza provocación con ASL en ambas fosas nasales, aunque en una comunicación posterior publicada tres años más tarde²³⁶ este mismo grupo opta por la aplicación unilateral de ASL.

En nuestro caso hemos utilizado la provocación unilateral con ASL por considerarla, por una parte, menos agresiva para el paciente (a menor dosis, menor reacción adversa y menor perjuicio), y por otra parte porque nos permitiría estudiar los posibles patrones de respuesta nasal inducidos por la aplicación localizada de ASL.

También existen notables diferencias entre los *métodos de aplicación de ASL* propuestos. Pawlowicz¹³¹ utiliza la aplicación de ASL en spray mediante un atomizador de aire comprimido, Patriarca¹³² emplea un dosímetro calibrado para una aplicación más precisa, mientras que Milewski opta por la instilación de ASL diluido en suero fisiológico, y Alonso^{135,236} realiza la aplicación directa de ASL mediante una micropipeta.

En el presente estudio hemos utilizado un pulverizador nasal convencional de los que se emplean para provocación nasal con alérgenos para la aplicación del suero fisiológico y el ASL. Además hemos hecho un énfasis especial en el método de utilización del aplicador nasal, controlando que en el momento de la pulverización el paciente se encontrara en inspiración máxima sostenida para evitar la inhalación del ASL más allá de la vía aérea superior. Consideramos que este hecho ha sido determinante para la no obtención de respuesta bronquial secundaria al TPN.

Del mismo modo, las *dosis de ASL utilizadas* en la provocación son variables: Pawlowicz¹³¹ emplea 20 mg como dosis máxima acumulada, Patriarca¹³² de 20 a 200 µg de aspirina (hasta una dosis máxima de 2000 µg), Milewski^{133,134} aplica una única dosis total de 16 mg de aspirina, mientras que Alonso¹³⁵ emplea cuatro concentraciones progresivas de 5, 25 50 y 100 mg/ml con una dosis total acumulada de 18 mg de

aspirina. Este último autor comenta que: “cuando administraban una única dosis de 20 mg de AAS, los pacientes presentaban rinorrea y prurito” considerándolo efecto meramente un efecto irritativo. Por este motivo justifican el haber cambiado el método de provocación utilizando dosis progresivas de ASL. Casadevall y colaboradores¹³⁶ utilizan en su protocolo de TPN una única dosis total equivalente a 25 mg de AAS.

En nuestro protocolo, como se ha comunicado con anterioridad en varias ocasiones,^{238,239} hemos utilizado una dosis acumulada de 14 mg de AAS (desdoblada en dos aplicaciones consecutivas de 7 mg), sin que se hayan objetivado los síntomas inespecíficos de rinorrea y prurito comentados por otros investigadores.²³⁶ La dosis acumulada utilizada resulta crítica desde el punto de vista de la rentabilidad de la prueba, ya que las dosis bajas no permiten obtener adecuados índices analíticos¹³², mientras que una dosis superior a 30 mg de AAS resulta irritante y por tanto invalida la interpretación de los resultados.¹³⁶

En relación a los *criterios diagnósticos de positividad* considerados por cada uno de los grupos de investigación, inicialmente Pawlowicz¹³¹ consideraba como único criterio de positividad un incremento superior al 200% en la resistencia aérea nasal. Posteriormente Patriarca¹³² consideró la provocación positiva cuando se producía una caída del flujo aéreo nasal superior al 40%, sin incluir ningún criterio clínico. Los criterios de positividad del grupo de Alonso¹³⁵ para las ‘reacciones inmediatas’ son la aparición de síntomas (no se precisa cuáles, ni se utilizan sistemas de score), incrementos en la resistencia aérea nasal por encima del 100%, y descensos del VEMS superiores al 20%. En el caso de las ‘reacciones tardías’ consideraron como criterios de positividad una

variabilidad del PEF superior al 20% y un descenso del PFIN superior al 50%. Resulta interesante destacar que el grupo de Milewski^{133,134} es el único que combina la objetividad de los criterios rinomanométricos (caída sostenida del flujo aéreo superior al 40% durante al menos 10 minutos), con un sistema de score de síntomas clínicos claramente definidos.

El método de TPN que se propone en el presente trabajo sigue la misma línea de este último autor, utilizando tanto criterios rinomanométricos como clínicos por medio de un sistema de puntuación, descrito previamente en 'Material y métodos' (apartado 3.2.2.1.3.), considerando que la combinación de ambos permite una valoración más completa del resultado de la provocación. De este modo se pudo comprobar la existencia de una correlación clínico-rinomanométrica en el resultado del TPN, obteniendo que de los 26 pacientes con criterios rinomanométricos de positividad, en 25 de ellos (96,15%) además se obtuvo un score clínico positivo (mayor de 5 puntos).

El *tiempo de duración del test* y por tanto, el tiempo necesario para alcanzar un determinado diagnóstico clínico, resulta crucial en cualquier área de la Medicina. Según los datos que nos aporta el estudio 'Alergológica',³⁰ el número de días que como media se tardó en diagnosticar la alergia a medicamentos en nuestro país fue de $25 \pm 33,49$ días, con una mediana de 15 días. Centrándonos en el diagnóstico de la IA, y como ya hemos comentado en 'Material y métodos' (apartado 3.2.1.1.), para completar un TPO con AAS se requiere un mínimo de cuatro días no consecutivos, respetando el período refractario, mientras que por su parte Dahlen²²⁷ completa el TPO en sólo 3 días.

Resulta interesante comparar el tiempo que requieren otros protocolos de provocación nasal desarrollados. Pawlowicz¹³¹ completa su método en tan sólo 90 minutos aunque no descarta previamente la existencia de hiperreactividad nasal. En el trabajo publicado por Patriarca¹³² y colaboradores sólo se precisa el tiempo de los controles rinomanométricos y espirométricos tras la aplicación de cada dosis de ASL -10 a 20 minutos- sin hacer referencia a la duración total de la prueba. El modelo de TPN propuesto por Milewski¹³⁴ y colaboradores se completa en 4 horas aproximadamente. Alonso y colaboradores¹³⁵ emplean dos días consecutivos para completar su TPN: el primer día después de 30 minutos de periodo de reposo realizan una rinomanometría y espirometría basal de referencia, a continuación realizan mediciones seriadas del PFIN y del PEF cada 2 horas -respetando el descanso nocturno- hasta el día siguiente; el segundo día aplican el ASL y realizan controles rinomanométricos y espirométricos cada 60 minutos, y medidas del PFIN y del PEF cada 2 horas hasta el día siguiente.

El protocolo propuesto en el presente trabajo ha permitido completar todas las provocaciones nasales en unas pocas horas, y siempre a lo largo de una sola mañana en cada caso. La exclusión de la hiperreactividad nasal y los controles rinomanométricos y espirométricos posteriores a la aplicación de ASL requiere desde un mínimo de 2 horas y media hasta un máximo de 4 horas y media. Por tanto el tiempo máximo total que consumiría el TPN propuesto sería de 5 horas y media, lo que permite fácilmente completar su realización durante una única jornada laboral hospitalaria. A la vista de estos datos resulta evidente que el TPN permite diagnosticar la IA en un tiempo considerablemente inferior al necesario con el TPO. El 'ahorro' de tiempo es una de las principales ventajas que nos aporta la provocación nasal respecto al TPO, aspecto que

debe ser tenido muy en cuenta dada la gran presión asistencial que presenta nuestro sistema sanitario actual. Según los resultados que nos proporciona el presente TPN, las 26 provocaciones nasales positivas realizadas en sus respectivos 26 días, habrían evitado la realización de otros tantos 26 TPO (104 días), con el consiguiente ahorro de tiempo y recursos.

A pesar de las descripciones inicialmente publicadas por Park¹³⁰ en 1995 sobre la presencia de reacciones tardías en las provocaciones inhalativas con analgésicos, ningún otro autor hasta la actualidad ha podido corroborar la existencia de este tipo de respuesta de forma secundaria a la aplicación de ASL, ya sea en la vía aérea superior (nasal) o inferior (bronquial).^{128, 131, 32, 134, 227, 240, 241}

5.3.2.2. Índices analíticos

Para valorar la rentabilidad y validez del protocolo de TPN con ASL que se presenta en este trabajo, es necesario analizar y comparar los diferentes índices analíticos obtenidos con los aportados por otros protocolos de provocación nasal.

Pawlowicz¹³¹ realizó el TPN a 7 pacientes con AIA con TPB positivo, obteniendo en todos los casos una respuesta positiva no sólo nasal sino también bronquial a pesar de la aplicación del ASL de forma localizada, con descensos del VEMS mayores o iguales al 15%. Con 20 mg de ASL, 2 de los pacientes presentaron incremento de la NAR >200%, otro presentó urticaria y todos ellos presentaron un descenso en el VEMS entre el 15-

31%. La reproducibilidad del test fue confirmada 6 meses más tarde. Los autores concluyen que se trata de un método sencillo, seguro y rápido para estudiar la IA, aunque solicitan que deben realizarse nuevos estudios con mayor número de pacientes. Debido a la escasa muestra utilizada en este caso no se aportaron índices analíticos.

Patriarca y colaboradores¹³² estudian en su protocolo de TPN un total de 83 pacientes (45 sujetos con IA y 38 tolerantes a aspirina), obteniendo una especificidad de 92,1%, una sensibilidad de 37,8%, con un valor predictivo positivo del 85,5% y un valor predictivo negativo del 55,6%. La razón de obtener unos índices tan pobres podría encontrarse en la baja dosis de ASL utilizada en este protocolo. Los autores confirman la facilidad, seguridad y utilidad del TPN, sugiriendo además que la desensibilización local con ASL podría ser de utilidad en los pacientes intolerantes con pólipos.

Milewski y colaboradores¹³⁴ provocan a 41 pacientes intolerantes y 23 controles tolerantes a aspirina (13 de éstos asmáticos), obteniendo los que hasta ahora han sido los mejores índices analíticos: una sensibilidad de 86,5% y una especificidad de 95,7%. Coincide con los trabajos de Pawlowicz¹³¹ y Patriarca¹³² al afirmar que se trata de una prueba útil, sencilla y segura, al no objetivar en ninguno de sus pacientes reacciones sistémicas ni broncoespasmo.

Alonso y colaboradores aportan en sus últimos resultados²³⁶ que obtienen índices analíticos cercanos a los descritos por Milewski cuando provocan a 20 pacientes intolerantes a AINES y 40 controles tolerantes a aspirina, con una sensibilidad de 80%; una especificidad de 92,5%; un VPP del 84,2% y un VPN del 89,2%.

Los índices analíticos obtenidos en nuestro grupo coinciden e incluso mejoran los valores analíticos descritos por los autores anteriormente mencionados, por lo que creemos que se confirma la validez (sensibilidad: 87%; especificidad: 100%) y la seguridad (valor predictivo positivo: 100%; valor predictivo negativo: 86%) del protocolo de provocación nasal propuesto en el presente trabajo, presentando una eficacia global de 92,72%.

Como puede comprobarse, existen notables diferencias en la rentabilidad y eficacia del TPN según el protocolo utilizado, aunque como ya se ha mencionado con anterioridad las diferencias metodológicas (dosis utilizada, sistema de aplicación, criterios diagnósticos de positividad,...) resultan críticas en este punto.

Una de las principales limitaciones que presenta este método diagnóstico viene dado por su sensibilidad y valor predictivo negativo (87% y 86% respectivamente en nuestro caso). Concretamente en nuestro grupo de paciente supone que 4 de los 30 pacientes intolerantes a analgésicos estudiados no fueron diagnosticados como tales tras realizarles la provocación nasal. Es por esto que ante una anamnesis sugerente de IA y un TPN-ASL con resultado negativo, continúa siendo imprescindible realizar siempre una provocación oral que lo confirme. Sin embargo, las múltiples ventajas aludidas anteriormente que creemos que ofrece esta prueba (metodológicas, repercusión clínica...) superan este aparentemente defecto del presente protocolo de TPN. Sin embargo, desde otro punto de vista, obtenemos la ventaja de que en 26 de los 30 pacientes no sería necesario realizar el TPO, ya que la alta especificidad y valor predictivo positivo del actual TPN (100% en ambos casos) permitiría emitir un diagnóstico de IA en estos pacientes.

Además, si consideramos la rentabilidad que presenta el TPN-ASL y su capacidad para identificar los síntomas rinoconjuntivales, creemos que debe ser considerado como el método 'de elección' en aquellos pacientes que refieren síntomas naso-oculares inducidos por analgésicos.

Figura 75: Índices analíticos de los TPN-ASL desarrollados hasta la actualidad

	Patriarca¹³²	Milewski¹³⁴	Alonso²³⁶	González Pérez
Caso /Control	45/38	41/23	20/40	30/25
Sensibilidad	37,8	86,5	80	87,0
Especificidad	92,1	95,7	92,5	100,0
VPP	85,0	96,9	84,2	100,0
VPN	55,6	71,0	89,2	86,0
Eficacia	-	84,4	-	92,72

* Tabla modificada de las presentadas por nuestro grupo^{238,239} en el XX Congreso de la *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*, Berlín 2001, y en el Annual Meeting de la *American Academy of Asthma, Allergy & Immunology*, New York 2002.

5.3.2.3. Sintomatología producida por el TPN-ASL.

Desde el punto de vista clínico, como ya hemos comentado (apartado 3.2.2.1.3.), hemos incluido un sistema de *puntuación gradual* o *'score'* adaptado a la intensidad de los posibles síntomas secundarios al TPN. Se ha prestado especial atención a los síntomas nasales por el ser éste el 'órgano diana' de la provocación con ASL, aunque no se han podido obviar aquellas localizaciones que pudieran verse afectadas por su 'proximidad' a

la nariz como la conjuntiva o por su `repercusión clínica´ como la vía aérea inferior, agrupándolas bajo la denominación general de ‘síntomas extranasales’.

Teniendo en cuenta que se consideran inespecíficos aquellos ‘scores’ finales = a 5 puntos, las medias obtenidas de ambos grupos resultaron ampliamente diferentes. Los casos presentaron una media de score clínico *positivo* de $7,6 \pm 3,39$ puntos, muy por encima del grupo de controles en los que se obtuvo un valor medio de $0,92 \pm 0,86$ puntos quedando por tanto englobados dentro de la sintomatología considerada como inespecífica secundaria a la provocación. La diferencia entre las medias de ambos grupos presenta significación estadística y se encuentra, a nivel poblacional, entre $5'3699$ y $7'9901$ con un 95% de confianza. Además si consideramos tan sólo el score obtenido en los pacientes con un TPN positivo (es decir, excluyendo a los 4 casos con TPN negativo), encontramos que la media sube a $8,53 \pm 2,53$ puntos, lejos del valor de 5 puntos considerado como inespecífico.

Desde el punto de vista *sintomático* se objetivaron en ambos grupos un claro predominio de los síntomas nasales respecto a los extranasales. Se trata de un hallazgo esperable que nos confirma la denominada ‘organoespecificidad’ de esta patología. Dentro de los síntomas nasales, el prurito fue la clínica más frecuentemente presente en ambos grupos (27/30 para los casos y 9/25 para los controles), seguida muy de cerca por la congestión nasal (27/30 para los casos y 7/25 para los controles) y la rinorrea (27/30 para los casos y 6/25 para los controles). Cabe destacar que los estornudos sólo fueron objetivados en el grupo de casos (17/30) y en ninguno de los controles (0/25). Parece

que este síntoma podría tener especial relevancia frente al resto de síntomas nasales referidos presentando una mayor especificidad.

Respecto a los síntomas extranasales, sólo 5 pacientes del grupo de casos presentaron clínica de conjuntivitis asociada a la respuesta nasal, pero en todos los casos de menor intensidad que ésta. Cinco pacientes del grupo de casos presentaron síntomas bronquiales en forma de tos seca autolimitada, el cuál fué el único síntoma bronquial referido, sin objetivarse en ningún caso descensos significativos del VEMS ni requerir tratamiento farmacológico para su control. Tal y como era esperable ninguno de los controles presentó clínica extranasal.

5.3.2.4. Requerimientos de tratamiento y asistencia médica de las reacciones adversas a AINES

Según los datos recogidos en la anamnesis ya expuestos previamente (apartado 3.1.1.4.1.2.), resulta llamativo que sólo 18 pacientes (60%) recibieran algún tipo de tratamiento farmacológico a pesar de la severidad de las reacciones referidas, destacando que menos de 1/3 de los mismos (30%) fueran atendidos en un servicio de urgencias, siendo la actitud tomada más habitual la automedicación. Dos de estos pacientes que acudieron a urgencias requirieron ingreso hospitalario.

Una vez completado el TPO, todos los pacientes (el 100%) recibieron tratamiento médico siguiendo el protocolo establecido ya comentado (apartado 3.2.1.5.). Los beta-2 inhalados fue la medicación más utilizada (60%), seguidos de los antihistamínicos

(46,6%), y de los esteroides sistémicos (36%). Debido a la menor intensidad de las reacciones presentadas, no fue necesaria la utilización de adrenalina ni el ingreso hospitalario.

Sin embargo, una vez completado el TPN sólo 10 de los 30 pacientes (33,33%) requirieron tratamiento farmacológico. En este caso los antihistamínicos por vía oral fueron los fármacos mayoritariamente utilizados (90%), seguidos de los corticoides por vía tópica nasal (en 1 sólo caso). No se utilizaron en ningún caso esteroides sistémicos, adrenalina, ni antihistamínicos tópicos nasales u oculares. No fue necesario el ingreso hospitalario ni la asistencia en UCI de ninguno de los pacientes.

A la luz de estos datos se confirma que los pacientes intolerantes estudiados requieren menor medicación cuando se les realiza el TPN que cuando completan el TPO. Esto es un hallazgo esperable dado que las dosis de ASL administradas en el TPN son considerablemente inferiores a las utilizadas en el TPO y, por tanto, las reacciones secundarias inducidas de menor severidad y más fácilmente controlables. Es necesario destacar que durante la realización del TPN no ha sido necesario la administración de medicamentos agonistas beta-2 inhalados (ni bajo ninguna otra presentación) en ninguno de los pacientes provocados, mientras que hasta un 60% de los mismos pacientes recibieron dicho tratamiento con el TPO, lo cuál lo podemos interpretar como un parámetro más de seguridad de este protocolo de TPN.

5.3.2.5. Patrones de respuesta nasal a la provocación con ASL

A pesar de que la aplicación de ASL en nuestro protocolo se ha realizado en una sola fosa nasal, las respuestas obtenidas han sido variables, por lo que creemos necesario destacar las características del tipo de *respuesta rinomanométrica* observada. El tipo de respuesta nasal positiva (según los criterios rinomanométricos descritos en el apartado 3.2.2.2. de 'Material y métodos') más frecuentemente obtenida fué la ipsilateral, en 13 de los 26 pacientes con un TPN positivo (50%), es decir que la sintomatología se produjo en la misma fosa nasal donde se aplicó el ASL. Casi en la misma proporción (46,15%) se obtuvieron respuestas bilaterales, en 12 de los 26 pacientes, y sólo uno de los pacientes presentó una respuesta nasal contralateral aislada, asociando score sintomático positivo.

Se ha descrito con anterioridad que la estimulación unilateral nasal con alérgenos puede inducir respuestas bilaterales inmediatas.²⁴³ La aparición de respuestas nasales ipsilaterales son producidas por efectos locales directos y reflejos parasimpáticos 'reclutados,' mientras que las respuestas en la fosa contralateral vendrían a estar producidos por un reflejo parasimpático 'puro'²⁴⁴ o por el propio ciclo nasal.²⁴⁵ Otros autores²⁴⁴⁻²⁴⁶ han sugerido que podrían existir mecanismos fisiopatológicos alternativos responsables de las respuestas nasales contralaterales, y que no implican al sistema nervioso central, sugiriendo que la liberación local de mediadores a sangre circulante permitiría alcanzar la fosa contralateral. Esta 'ruta alternativa' implicaría a la circulación sistémica, dado que no existe flujo sanguíneo entre ambas fosas nasales.

5.3.2.6. Parámetros funcionales del TPN

5.3.2.6.1. Análisis de las variables FIN y RIN

El análisis detallado de las variables rinomanométricas FIN y RIN nos permite comparar de un modo objetivo la respuesta presentada en ambos grupos de pacientes al realizarles el TPN (datos expuestos en el apartado 4.5.1.)

De la comparación entre las medias de FIN basal de los casos y controles se observa que presentan diferencias estadísticamente significativas, comprobándose que el FIN basal medio de los controles ($451,16 \pm 125,29$ ml/s) es superior al de los casos ($384,66 \pm 117,67$ ml/s). Por su parte, los valores de RIN basales se comportan de la misma manera que los flujos, es decir, los casos presentan mayor resistencia basal ($0,37 \pm 0,12$ Pa/cm³/s) que los controles ($0,31 \pm 0,11$ Pa/cm³/s), confirmándose diferencias estadísticamente significativas entre las medias de ambos grupos. Se trata de hallazgos esperables para el FIN y el RIN basal, dado que el grupo de los controles presenta una patología nasal de base de menor severidad (por ejemplo, menor incidencia de poliposis nasal) y por tanto mejores parámetros aerodinámicos que el grupo de los casos.

A pesar de que no existen tablas poblacionales establecidas como valores de referencia estandarizados para la rinomanometría (como sí ocurre con la espirometría), es interesante contrastar los valores medios de FIN y RIN obtenidos en el presente trabajo con los datos publicados por Fabra¹⁴⁷. Este autor considera que los valores de FIN son 'normales' para el sexo masculino a partir de 707 ml/s y para el femenino de 628 ml/s, y con valores de RIN inferiores a 0,45 Pa/cm³/s (medidos a 150 Pa de presión). Hay que

destacar que los valores mencionados se han obtenido a partir del estudio rinomanométrico sólo de adultos sanos (n=101 individuos, con 57 hombres y 44 mujeres), sin patología nasal asociada y con un estudio rinológico previo que descarta posibles alteraciones anatómicas. Parece claro que la patología nasal de base que presentan los pacientes de nuestro trabajo puede justificar que éstos no alcancen los 'valores rinomanométricos de normalidad' propuestos por Fabra en ninguno de los grupos.

Evidentemente una de las limitaciones metodológicas que presenta el TPN se encuentra en que los pacientes seleccionados para la provocación deben 'alcanzar' un valor mínimo de FIN de 200 ml/s. El cumplimiento de este criterio resulta especialmente complicado para una población de pacientes que asocian con gran frecuencia patología nasal severa (rinosinusitis de larga evolución, poliposis nasal,...) presentando una obstrucción parcial o incluso total al flujo aéreo nasal. Estas alteraciones rinosinuales se caracterizan por producir notables cambios hipertróficos y edematosos sobre la mucosa nasal capaces de provocar amplias fluctuaciones (o incluso abolir) de los valores FIN y RIN basales impidiendo la realización del test.

Milewski y colaboradores¹³⁴ no han podido realizar su protocolo de provocación nasal a un 19,6% de sus pacientes de su serie, siendo más restrictivos al exigir un FIN mínimo de 250 ml/s para poder comenzar la prueba. En el presente trabajo el objetivo se ha centrado en confirmar la validez del TPN como método diagnóstico y sólo se ha realizado la prueba a aquellos pacientes que cumplieran los criterios clínicos y aerodinámicos de inclusión. Es necesario destacar que un amplio porcentaje (63,3%) de

los pacientes provocados en la presente serie presentaban poliposis nasal, de los cuales además un 33,3% habían sido intervenidas quirúrgicamente, lo cual creemos que resulta indicativo de la severidad y difícil control de la poliposis que presentaban dichos pacientes.

Una vez conocidos los parámetros funcionales nasales en condiciones basales en ambos grupos, se descartó la presencia de hiperreactividad nasal inespecífica como posible factor de confusión. En el grupo de casos se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la resistencia basal (media=0'3787) y la resistencia tras la aplicación del suero fisiológico (media=0'3243), $p<0'05$. Por otra parte, en el grupo de controles también se observó una disminución de la RIN post-salino, si bien en este caso la diferencia no fue estadísticamente significativa, $p>0'05$, por lo que no se puede descartar que tal diferencia sea meramente aleatoria.

Sin embargo, estas diferencias se pueden prestar a confusión y creemos necesario destacar que estas diferencias detectadas, concretamente los incrementos del FIN y descensos del RIN en ambos grupos de pacientes, no sólo no suponen la no existencia de hiperreactividad nasal inespecífica, es decir, el deterioro de la función respiratoria ante la exposición a una sustancia inocua como el suero salino, sino que además se trataría de una mejoría de la función aerodinámica nasal. Estos cambios sólo presentaron significación estadística para los casos, lo cual podría justificarse por una mayor inestabilidad de base, secundaria a la patología nasal que presentan los casos. Por tanto, según puede comprobarse a través de los resultados, el grupo de los casos muestra una mayor 'sensibilidad' a la aplicación del suero salino, presentando un mayor incremento

medio del flujo aéreo (55'5667) que los controles (27'48) aunque siempre en el sentido de mejoría de sus parámetros rinomanométricos. Comprobar la estabilidad de la patología nasal de base -al menos durante las dos semanas previas a la provocación- resulta fundamental para obtener también estabilidad en las variables rinomanométricas a estudio, y poder descartar la presencia de hiperreactividad nasal inespecífica.

Una vez descartada la hiperreactividad nasal en ambos grupos, se toman como valores de referencia para el TPN, los FIN y RIN post-salino. Desde el punto de vista descriptivo, y tal y como cabía esperar, el grupo de los controles presenta mejores medias en ambos índices aerodinámicos nasales. Esto puede explicarse nuevamente por la presencia de patología nasal de base menos severa que en los casos. Es interesante destacar que estas diferencias entre las medias de las variables FIN y RIN post-salino de ambos grupos no han resultado estadísticamente significativas ($p > 0.05$), lo que nos permite trabajar con variables estadísticamente comparables antes de la aplicación nasal de ASL.

Tras la aplicación de ASL, vemos que se han producido cambios en las medias de las variables FIN y RIN post-salino de ambos grupos. El FIN post-ASL presentó descensos estadísticamente significativos en ambos grupos respecto al FIN post-salino, sin embargo, estos descensos fueron marcadamente más acusados en el grupo de los casos que en los controles comprobándose que la caída porcentual en el FIN de los casos (64'83%) es significativamente mayor que en el grupo de controles (22'88%), siendo la caída porcentual en el grupo de casos prácticamente 3 veces mayor en los casos que en los

controles ($p < 0'05$), alcanzándose por tanto el criterio de positividad para el TPN (descenso del FIN del 40%, ver apartado 3.2.2.2.) sólo en el grupo de casos.

Respecto al efecto que supone la aplicación de ASL sobre la resistencia nasal, se han obtenido incrementos significativos en el RIN de los dos grupos con respecto al valor post-salino de referencia. Sin embargo, al igual que sucede con la variable FIN, el incremento porcentual en el RIN de los casos (156'57%) es significativamente mayor que el obtenido en los controles (33'48%, $p < 0'05$). Aunque ambos grupos muestran cierto incremento en la RIN, éste es más de 4 veces mayor en el grupo de casos. Nuevamente sólo en el grupo de casos este aumento del RIN alcanzó el criterio de positividad establecido para el TPN (incremento del RIN del 60%, ver apartado 3.2.2.2.).

A pesar de que las variables FIN y RIN se encuentran directamente relacionadas, resulta interesante comprobar como no se comportan por igual. Se observa que el parámetro 'resistencia aérea' (RIN) ha resultado ser más preciso que el 'flujo aéreo' (FIN) para cuantificar las variaciones en la función aerodinámica nasal tras la aplicación local del ASL. De hecho, se ha comprobado que un incremento de más de cuatro veces en las resistencias nasales de los casos respecto a los controles se corresponde con una caída del flujo de casi tres veces en los mismos pacientes. Estos datos nos permiten proponer la resistencia aérea nasal como el principal parámetro aerodinámico a valorar durante la realización de la provocación nasal.

5.3.2.6.2. Análisis de la variable flujo aéreo bronquial (VEMS)

La variable VEMS ha sido incluida como parámetro objetivo para conocer y controlar como se comporta el bronquio durante la realización de toda la prueba. El bronquio es considerado el principal 'órgano diana' en el AIA, y sería por tanto esperable encontrar cambios en el flujo aéreo bronquial de pacientes intolerantes a analgésicos al aplicar ASL localmente en la nariz. Estas reacciones secundarias a la provocación con AINES son potencialmente muy peligrosas y por tanto deben ser monitorizadas y controladas durante toda la provocación para garantizar la seguridad del paciente. Hay que tener en cuenta que estamos aplicando ASL a una población de sujetos intolerantes, y en muchos casos con patología respiratoria de base que predispone a presentar dichas reacciones. (87% de los casos provocados padecen asma bronquial).

El análisis estadístico del VEMS muestra que los controles tienen una mejor media de VEMS basal que los casos, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Esta similitud en los VEMS basales contribuye a la homogeneidad de la muestra resultando necesario recordar que todos los controles estudiados (n=25) presentan un diagnóstico de asma bronquial como patología de base.

Estudiando el VEMS por grupos tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el VEMS basal y el VEMS después de la aplicación del ASL en los casos ni en los controles. No se encontraron tampoco diferencias estadísticamente significativas entre el VEMS basal y el VEMS medido al final de la prueba, en los dos grupos de pacientes. Por otro lado, no se observan diferencias

significativas entre la media del VEMS basal ni el VEMS durante la prueba del grupo de casos y de controles. A modo de resumen, se puede concluir que el VEMS no se ve afectado por la instilación nasal de ASL en el grupo de casos ni en el de controles durante toda la realización de la prueba.

En otros estudios revisados se han encontrado caídas significativas del VEMS tras la aplicación nasal de ASL, concretamente Pawlowicz¹³¹ confirma descensos del VEMS mayores o iguales al 15% (15-31%) en 7 pacientes secundarios a la provocación nasal con 20 de AAS. Probablemente el método seleccionado por este autor para la realización de la provocación (utiliza un atomizador de aire comprimido) resulte crítico para que la solución de ASL alcance la vía aérea inferior y produzca broncoespasmo en estos pacientes. Otros métodos de aplicación de ASL como la pulverización directa mediante un spray nasal (utilizada en el presente trabajo), o un dosímetro calibrado¹³², o bien la instilación con micropipeta comentados con anterioridad,²³⁶ no provocan descensos significativos en el VEMS de los pacientes de las diferentes series publicadas.

6. CONCLUSIONES:

- I. El Test de Provocación Nasal con acetil-salicilato de lisina desarrollado es un método válido, eficaz y seguro para el diagnóstico de la intolerancia a analgésicos.

- II. El Test de Provocación Nasal con acetil-salicilato de lisina presenta una alta sensibilidad, especificidad, y valores predictivos para el diagnóstico de la intolerancia a analgésicos.

- III. La escasa medicación requerida como tratamiento de las reacciones producidas, así como el perfil de seguridad con las dosis empleadas, el tiempo consumido y el coste de las sustancias empleadas en la provocación, hacen del Test de Provocación Nasal con acetil-salicilato de lisina propuesto un método ideal para su utilización rutinaria en consultas externas en pacientes con sospecha de IA.

- IV. La valoración conjunta de parámetros clínicos y rinomanométricos contribuye a aumentar la rentabilidad diagnóstica global de la prueba.

- V. La utilización rutinaria del Test de Provocación Nasal con acetil-salicilato de lisina propuesto permite reducir el número de Test de Provocación Oral necesarios para completar el diagnóstico de la intolerancia a AINES.
- VI. EL Test de Provocación Nasal con acetil-salicilato de lisina propuesto agiliza el diagnóstico de la intolerancia a AINES respecto al Test de Provocación Oral, completándose en pocas horas, mientras que el TPO requiere varios días para su realización.
- VII. La principal limitación del Test de Provocación Nasal con acetil-salicilato de lisina viene dada por su sensibilidad, ya que si éste resulta negativo, es necesario excluir el diagnóstico de intolerancia a AINES mediante la realización de un Test de Provocación Oral posterior.
- VIII. La dosis total acumulada propuesta de ácido acetil-salicílico -14 mg- aplicada en una sola fosa nasal, aporta unos excelentes índices analíticos y supone una menor posibilidad de reacciones adversas secundarias, incrementando la rentabilidad de la prueba diagnóstica.

- IX. La resistencia aérea nasal es el índice aerodinámico más sensible para la monitorización de las respuestas rinomanométricas secundarias a la provocación nasal con acetil-salicilato de lisina.
- X. La rinosinusitis secundaria a AINES se encuentra infradiagnosticada en la población de pacientes con intolerancia a analgésicos.
- XI. El Test de Provocación Nasal con acetil-salicilato de lisina debe ser considerado 'de elección' en aquellos pacientes con síntomas rinoconjuntivales producidos por analgésicos.

7. APENDICES

7.1. Tabla de clasificación de los principales grupos de AINES

Grupo	
Salicilatos	Acido acetilsalicílico, acetil-salicilato de lisina, salicilamida, salsalato, fosfosal, diflunisal, benorilato, salicilato de dietilamina, salicilato de trolamina
Pirazolonas	Metamizol sódico/magnésico, propifenazona, fenilbutazona, feprazona, oxipizona, suxibuzona
Indolacéticos	Indometacina, sulindac, acemetazina
Arilpropiónicos	Ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, ketorolaco, naproxeno, ácido tiaprofénico, ibuproxam
Arilacéticos	Aceclofenaco, diclofenaco, tolmentin, fentiazac
Oxicamas	Meloxicam, piroxicam, tenoxicam, lornoxicam
Antranílicos	Acido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido niflúmico, floctafenina, etofenamato
Arilbutíricos	Buribufeno, fembufeno
Arilbutanonas	Nabumetona
Indazolaminas	Benzidamina, tetridamina

7.2. Evitación de fármacos previo a la realización del TPN-ASL

7.2.1. Antihistamínicos

Los antihistamínicos bloquean eficazmente y casi por completo las respuestas a provocaciones nasales, excepto la congestión.^{247,248} Los antihistamínicos reducen la respuesta precoz -principalmente estornudos y rinorrea- a la provocación con alérgeno. Se ha comprobado in vitro como ciertos antihistamínicos disminuyen la liberación de mediadores de la inflamación pre y neoformados en mastocitos y basófilos,²⁴⁹ así como reducen la expresión de moléculas de adhesión ICAM-1 en la superficie de las células del

epitelio nasal.²⁵⁰ Estudios *in vivo* han mostrado en pacientes premedicados con antiH1, una disminución de mediadores proinflamatorios en lavados nasales obtenidos tras provocación nasal con alérgeno,²⁵¹ así como su actuación sobre funciones quimiotácticas, de supervivencia e inhibición de productos de activación del eosinófilo.^{252,253} Más recientemente, se ha descrito como desloratadina inhibe la respuesta alérgica tanto precoz—actuando sobre bloqueo de receptores H1, liberación de mediadores, expresión de moléculas de adhesión,^{254,255} como tardía según confirman los scores clínicos de estudios, *in vivo* aleatorizados en doble ciego con control placebo.^{256,257}

7.2.2. Cromonas

El cromoglicato de sodio ha demostrado su efectividad terapéutica en la rinitis alérgica estacional.^{258,259}

7.2.3. Corticoides

Estudios con corticoides intranasales han mostrado inhibición significativa de incrementos en las resistencias aéreas a provocaciones con antígeno tras 1 semana de tratamiento con beclometasona y budesonida,^{260,261} así como su efecto sobre la fase precoz de la mismas.^{262,263} El efecto antiinflamatorio de los corticoides estaría mediado por receptores intracelulares que modulan la expresión génica, ya sea activando o inhibiendo la transcripción de proteínas, entre las que se encuentran citokinas, moléculas de adhesión, y enzimas. Disminuyen la permeabilidad vascular, y la respuesta glandular a la estimulación colinérgica, interfieren con el metabolismo de los ácidos grasos reduciendo por tanto la síntesis y liberación de mediadores, disminuyen la producción de citokinas de los linfocitos TH-2, e ñhiben la migración de eosinófilos y basófilos hacia el epitelio

nasal.²⁶⁴ A nivel de la mucosa nasal, disminuyen el número de basófilos, eosinófilos, linfocitos T CD4, y monocitos,^{265,266} y probablemente según se ha visto más recientemente la producción de Ig E local.²⁶⁷ No existen sin embargo evidencias acerca de que los corticoides tópicos produzcan vasoconstricción nasal local.²⁶⁷ Respecto a los corticoides orales existen evidencias de pacientes premedicados con prednisona 48 horas antes de la provocación que reducen las respuestas tardías así como la reprovocación con alérgeno, sin afectar a la respuesta precoz.^{269,270}

Los corticoides sistémicos reducen la amplificación de la respuesta, en términos de síntomas y mediadores, a la reprovocación con antígeno 11 horas después de la provocación inicial.²⁶⁹ Todos estos datos apuntan a que los corticoides sistémicos actuarían inhibiendo aquellas reacciones inflamatorias que ocurren en la fase tardía de la provocación con alérgeno.

7.2.4. Anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos reducen la respuesta secretora a la provocación nasal con antígeno sin afectar de manera significativa al estornudo ni a las resistencias aéreas nasales.²⁷¹ Se ha descrito, incluso que la atropina es capaz de bloquear por completo la respuesta secretora contralateral producida por el reflejo nasonasal. La atropina y el ipratropio inhiben asimismo la rinorrea inducida por rinovirus,²⁷² alimentos,²⁷³ y exposición a aire frío.²⁷⁴

7.2.5. Descongestionantes nasales

Los descongestionantes nasales son fármacos simpaticomiméticos que actúan sobre los receptores alfa 1 y 2 en los senos venosos nasales. Existen evidencias acerca de

que los alfa 1 son los principales receptores del músculo liso de los senos venosos nasales.²⁷⁵ No solo disminuyen la resistencia aérea nasal, sino también reducen el flujo nasal hasta en un 30%.²⁷⁶ La repetida aplicación de simpaticomiméticos tópicos, puede producir como efecto rebote, vasodilatación y congestión nasal en relación con la hipoxia tisular por vasoconstricción mantenida.²⁷⁷ La rinitis medicamentosa se produce después del abuso de descongestionantes nasales aunque algunos autores apuntan a que se debería más a la exposición crónica a los conservantes presentes en los mismos que a la vasoconstricción.²⁷⁸

7.2.6. Inmunoterapia hiposensibilizante específica (ITE)

La ITE reduce la sensibilidad nasal a los alérgenos.²⁸⁰ Este efecto actuaría tanto sobre la respuesta precoz como tardía y celular, objetivándose rápidamente en meses y sin que se conozca hasta la fecha su duración una vez suspendida la inmunoterapia.^{281,282}

Ninguno de los pacientes incluidos en este estudio ha recibido tratamiento hiposensibilizante específico con extractos alérgicos hasta el momento actual.

7.2.7. Otros medicamentos

Fármacos como la reserpina y otros depresores del SNC pueden producir congestión nasal por inhibición de las fibras nerviosas simpáticas. Los anticonceptivos orales, analgésicos (*meperidina*), colirios (*sulfacetamida*), y sulfitos utilizados como conservantes en ciertos medicamentos pueden producir congestión nasal.²³⁷ Los anticonceptivos pueden producir alteraciones en el epitelio nasal -*metaplasia escamosa, edema, hiperplasia glandular, proliferación histiocítica y fibrosis*- similar a la que aparece en pacientes con rinitis crónica hipertrófica no alérgica.²⁷⁹

7.3. Base de datos utilizada en el estudio

7.3.1. Variables generales

Nº regis: Nombre: Edad: CERRAR

Nº Hx: Apellido: Sexo:

Variables generales

<p>Antecedentes familiares de at <input type="checkbox"/></p> <p>Antecedentes familiares intoler <input type="checkbox"/></p> <p>Antecedentes personales de ato <input type="checkbox"/></p> <p>Asma Extrínseco Estacional <input type="checkbox"/></p> <p>Asma Extrínseco Perenne <input type="checkbox"/></p> <p>Asma Intrínseco <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Asma Severo <input type="checkbox"/></p> <p>Rinitis-conjuntivitis Extrín <input type="checkbox"/></p> <p>Rinitis-conjuntivitis Intrín <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Pólipos nasales <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Gx previa por pólipos nasales <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Nº de gx previa/s por pólip <input type="text" value="2"/></p> <p>Dermatitis atópica <input type="checkbox"/></p> <p>Alergia a medicamentos <input type="checkbox"/></p> <p>Alergia a alimentos <input type="checkbox"/></p> <p>Urticaria/Angioedema crónica <input type="checkbox"/></p>	<p>Intolerancia AINES <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Grupo de inclusión <input type="text" value="ASA triada"/></p> <p>Controles <input type="text"/></p> <p>Características cuadro clínico <input type="text" value="Respiratorio"/></p> <p>Caract. cuadro clínico respir <input type="text" value="Rinitis y Asma"/></p> <p>Caract. cuadro clínico cut <input type="text"/></p> <p>Número de reacciones con AINES <input type="text" value="1"/></p> <p>Número de diferentes AINES imp <input type="text" value="1"/></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>Tipo de AINES imp</p> <p>Salicilatos <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Pirazolonas <input type="checkbox"/></p> <p>Indolacéticos <input type="checkbox"/></p> <p>Aril-propiónic <input type="checkbox"/></p> <p>Aril-acéticos <input type="checkbox"/></p> <p>Oxicamas <input type="checkbox"/></p> <p>Antranílicos <input type="checkbox"/></p> <p>Arilbúricos <input type="checkbox"/></p> <p>Paracetamol <input type="checkbox"/></p> <p>Aril butanonas <input type="checkbox"/></p> <p>Salsato <input type="checkbox"/></p> </div> <p>Tiempo de latencia (hor) <input type="text" value="<0,1"/></p> <p>Tiempo de latencia (mi) <input type="text" value="30"/></p>	<p>Requirió tratamier <input type="checkbox"/></p> <p>Antihistamínicos t <input type="checkbox"/></p> <p>Antihistamínicos c <input type="checkbox"/></p> <p>Esteroides tópicos <input type="checkbox"/></p> <p>Esteroides orales <input type="checkbox"/></p> <p>Beta-2 inhalados <input type="checkbox"/></p> <p>Adrenalina <input type="checkbox"/></p> <p>Acude a Urgencias <input type="checkbox"/></p> <p>Ingreso hospitalario <input type="checkbox"/></p> <p>Ingreso en UCI <input type="checkbox"/></p> <p>Dx de intolerancia J <input type="text" value="Por TPO"/></p> <p>Tiempo desde la primera reacción con AINES hasta dx (mes) <input type="text" value="12-2"/></p> <p>Tiempo desde la últ: reacción con AINES hasta dx (meses) <input type="text" value="12-2"/></p>
--	--	---

7.3.2. Variables del TPO

Nº registro Resultado TPO

Variables TPO

<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>AINE diagnó:</p> <p>Salicilatos <input type="checkbox"/></p> <p>Pirazolonas <input type="checkbox"/></p> <p>Indolacéticos <input type="checkbox"/></p> <p>Aril-propiónic <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Aril-acéticos <input type="checkbox"/></p> <p>Oxicamas <input type="checkbox"/></p> <p>Antranílicos <input type="checkbox"/></p> <p>Arilbutíricos <input type="checkbox"/></p> <p>Paracetamol <input type="checkbox"/></p> <p>Aril butanonas <input type="checkbox"/></p> <p>Salsalato <input type="checkbox"/></p> </div>	<p>Dosis diagnóstica <input type="text" value="100"/></p> <p>Tiempo de latencia (hor) <input type="text" value="1-3"/></p> <p>Tiempo de latencia (m) <input type="text" value="90"/></p> <p>Síntomas objetivos por TPO <input type="text" value="Respiratorio"/></p> <p>Características cuadro clínico respi <input type="text" value="Rinitis"/></p> <p>Características cuadro clínico cut <input type="text"/></p>	<p>Requirió tratam <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Antihistamínicos tó <input type="checkbox"/></p> <p>Antihistamínicos or <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Esteroides tópicos <input type="checkbox"/></p> <p>Esteroides orales <input type="checkbox"/></p> <p>Beta-2 inhalados <input type="checkbox"/></p> <p>Adrenalina <input type="checkbox"/></p> <p>Acude a Urgencias <input type="checkbox"/></p> <p>Ingreso hospitalari <input type="checkbox"/></p> <p>Ingreso UCI <input type="checkbox"/></p>
---	--	--

7.3.3. Variables del TPN-ASL

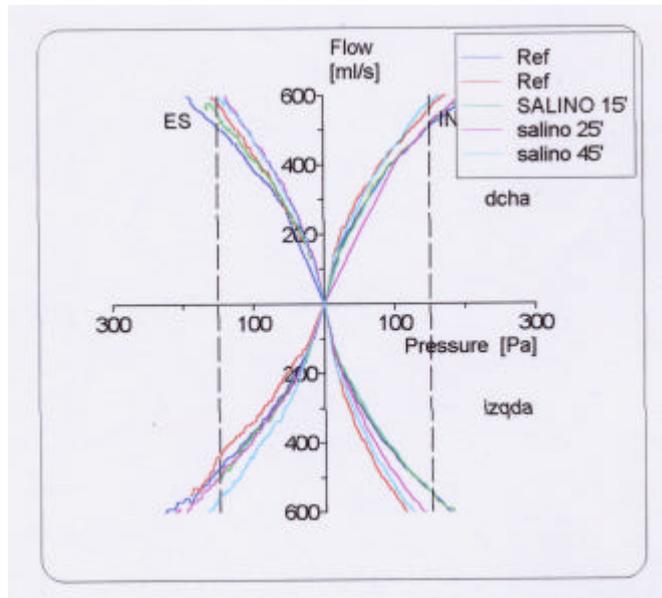
Variables TPN

N° registro Resultado TPN

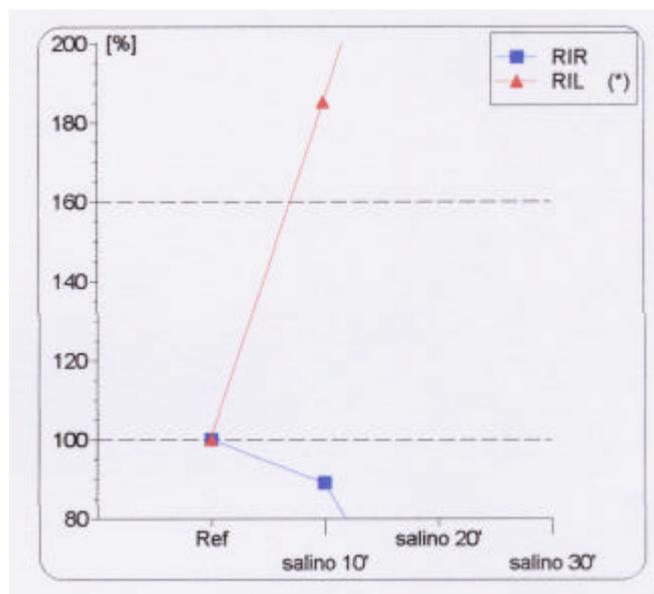
PIN D basal tras adaj	<input type="text" value="302"/>	Descenso máximo PIN D cor	<input type="text" value="45"/>	Persistencia cambios	<input type="text" value="65"/>
PIN I basal tras adaj	<input type="text" value="253"/>	Descenso máximo PIN I cor	<input type="text" value="100"/>	Persistencia síntomas	<input type="text" value="30"/>
Resistencia basal D	<input type="text" value="0,4"/>	Aumento máximo Resistenc	<input type="text" value="110"/>	Requirió tratami	<input type="checkbox"/>
Resistencia basal I	<input type="text" value="0,5"/>	Aumento máximo Resistenc	<input type="text" value="160"/>	Antihistamínicos	<input type="checkbox"/>
PIN D basal tras sal:	<input type="text" value="305"/>	Tiempo de latencia (min)	<input type="text" value="110"/>	Antihistamínicos	<input type="checkbox"/>
PIN I basal tras sal:	<input type="text" value="287"/>	Tipo de respues	<input type="text" value="Bilateral"/>	Esteroides tópic	<input type="checkbox"/>
Resistencia basal D	<input type="text" value="0,4"/>	Score clínico >5	<input checked="" type="checkbox"/>	Esteroides or	<input type="checkbox"/>
Resistencia basal I	<input type="text" value="0,4"/>	Total Score clínico	<input type="text" value="0"/>	Beta-2 inhal:	<input type="checkbox"/>
VEME basal ‡	<input type="text" value="95"/>	Rinorrea	<input checked="" type="checkbox"/>	Adrenalina	<input type="checkbox"/>
VEME con TPN+ ‡	<input type="text" value="93"/>	Prurito	<input checked="" type="checkbox"/>	Acude a Urgeno	<input type="checkbox"/>
VEME final ‡	<input type="text" value="93"/>	Congestión	<input checked="" type="checkbox"/>	Ingreso hospit	<input type="checkbox"/>
Dosis ASL (mg)	<input type="text" value="14"/>	Estornudos	<input checked="" type="checkbox"/>	Ingreso UCI	<input type="checkbox"/>
Dosis acumulada ASL	<input type="text" value="14"/>	Síntomas conjunti	<input type="checkbox"/>		
		Síntomas bronquis	<input type="checkbox"/>		

7.4. Respuestas rinomanométricas durante la realización del TPN-ASL

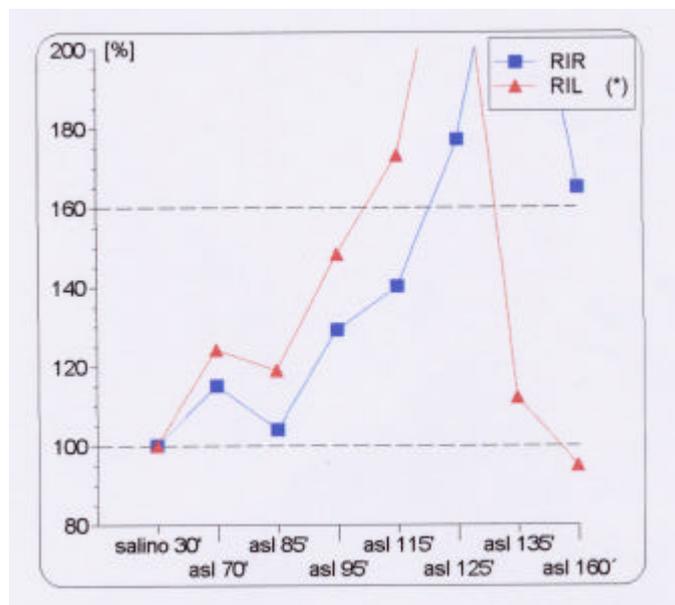
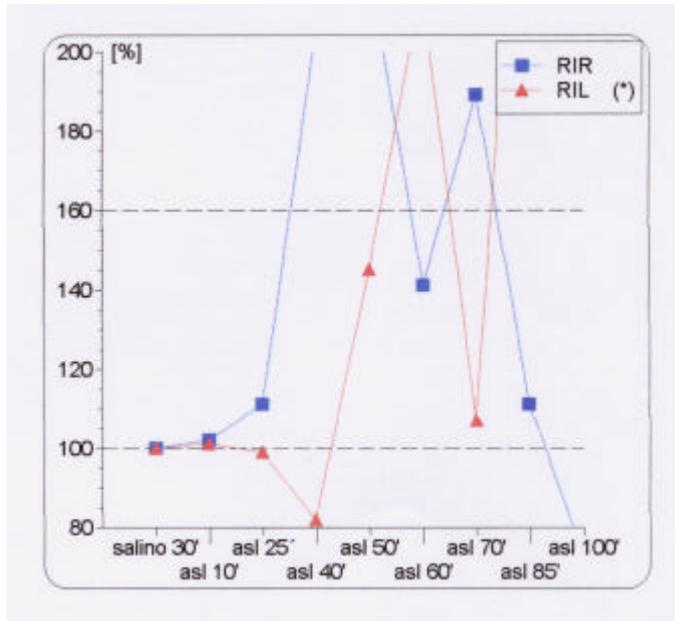
7.4.1. Rinomanometría normal

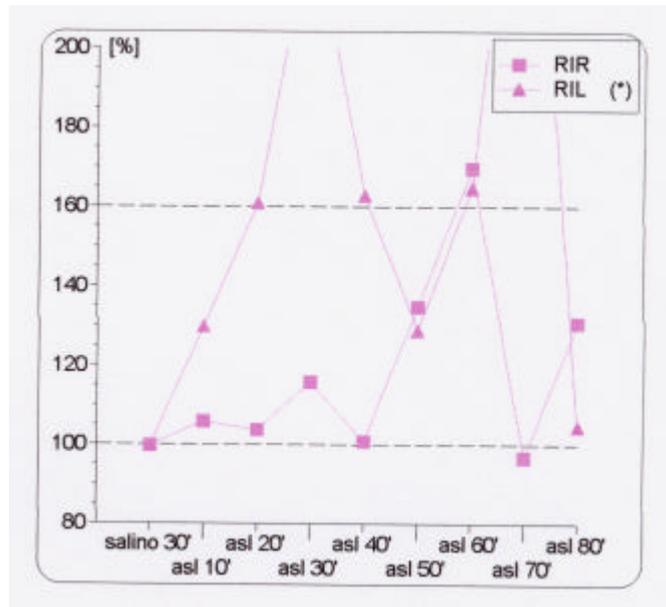


7.4.2. Hiperreactividad nasal inespecífica

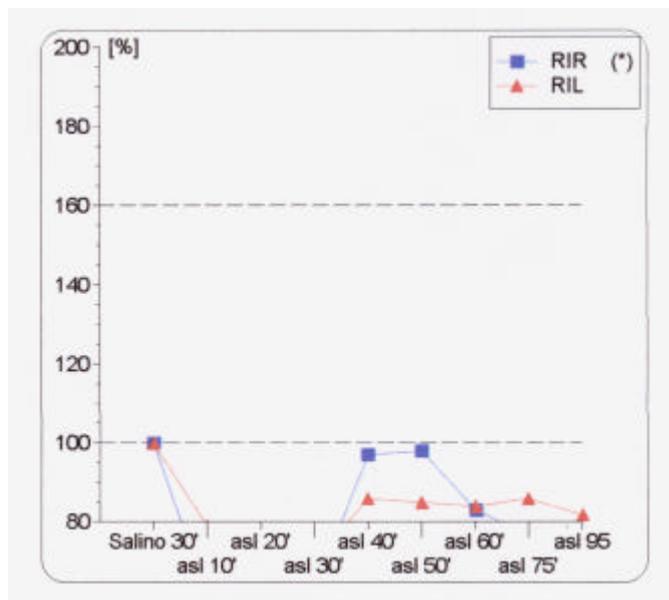


7.4.3. TPN-ASL Positivos





7.4.4.: TPN-ASL Negativo



7.5. Comunicaciones previas a la presentación de esta Tesis

Nasal Provocation Test with Lysine-Aspirin in the diagnosis of NSAIDs intolerance with respiratory symptoms

González Pérez R; Vives Conesa R; Poza Guedes P; Campo Mozo P;
Merchán Rodríguez R; Lozoya C; Rodríguez J.

BACKGROUND: Diagnosis of NSAID intolerance (NI) is based on clinical history and Oral Challenge Test (OCT). Both bronchial (BPT) and nasal (NPT) provocation test are considered alternative methods to help in the diagnosis of NI, but further investigations are needed to analyze its diagnostic value. The aim of the present study is to evaluate the efficacy of NPT in the diagnosis of respiratory reactions to NSAIDs.

METHODS: Nine patients (6 females/ 3 males). Mean age: 40,3; range: 20-67. All of them with intrinsic rhinitis and asthma (8 polyposis) diagnosed of NI by means of clinical history, a positive OCT (with a different NSAID to the one referred in the anamnesis) and a positive BPT. Our method is modified from Milewski's NPT with Lysine-aspirin (L-ASA). The response was evaluated by measurement of NIF (Nasal Inspiratory Flow) and NAR (Nasal Airflow Resistance) with Active Anterior Rhinomanometry (AAR), and clinical score (maximal score: 18 points). Basal NIF had to be at least 200 ml/seg in any nostril. Only if nasal hiperreactivity is excluded, a total cumulative dose of 14 mg of acetylsalicylic acid (ASA) was applied into that nostril with best baseline nasal flow values. AAR was then performed bilaterally every 10 minutes for the next 3 hours. The NPT was considered positive if NIF decrease $\geq 40\%$ and/or NAR increased $\geq 60\%$ for at least 2 consecutive measurements, and/or clinical score ≥ 5 . FEV1 was measured every 30 minutes for 3 hours. Control group: 8 intrinsic asthmatic patients (4 rhinitis; 2 nasal polyposis) with negative OPT (1gr. ASA) and BPT.

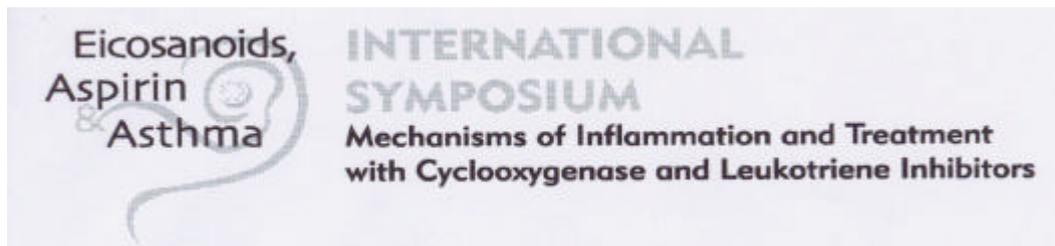
RESULTS: 7 patients had a positive NPT and clinical score. All controls had negative NPT. No changes in FEV1 were found. Sensitivity 77%; Specificity 100%; PVP 100%; PVN 72,7%; Efficacy 88,2.

CONCLUSIONS: The NPT with L-ASA shows a high diagnostic efficiency in NSAIDs intolerant patients with respiratory symptoms. It may be also useful as an alternative method in the diagnosis of NI, especially in those patients at risk of severe bronchospasm.

XX Congress of the EAACI

Berlin, Mayo 2001

Allergy 2001; Vol 56 (Suppl.68):104



Alternative Bronchial and Nasal Provocation Test with lysine-acetylsalicylate (L-ASA) in the Diagnosis of Aspirin-induced Respiratory Disease.

R. González Pérez, R. Vives Conesa, P. Poza Guedes, A. Rosado, R. Merchán, J. Rodríguez

INTRODUCTION: The diagnosis of NSAID Intolerance (NI) relies on clinical history and oral provocation test (OPT). Bronchial (BPT) and nasal (NPT) provocation tests with L-ASA are considered alternative procedures. The aim of this study is to evaluate their use in the diagnosis of NI.

MATERIALS AND METHODS: Twenty-nine patients were studied (22 females/7 males; mean age: 42.4; range: 20-69 y.o.). Twenty-five had intrinsic rhinitis and asthma (15 polyposis), and 4 had intrinsic rhinitis (1 polyposis). All subjects were diagnosed of NI by clinical history and a positive OPT with a different NSAID to the one referred in the anamnesis. The symptoms elicited by the OPT were: 14 patients had rhinitis and asthma, 10 showed rhinitis, and 5 had asthma alone. Control group: 23 patients (17 females/6 males; mean age: 47.3; range: 22-64) with intrinsic asthma (13 rhinitis and 5 polyposis) with a negative OPT up to 1gr of aspirin (ASA). BPT and NPTs with L-ASA, was then performed in both study groups.

RESULTS: Eighteen of the overall 19 patients with ASA-induced asthma, showed a positive BPT. Twenty-two of the 24 subjects with ASA-induced rhinitis had a positive NPT. All 23 controls showed both negative BPT and NPT. The sensitivity of the BPT in the NSAID-induced asthma group was 94.7%; Specificity: 100%; PPV: 100%; NPV: 95.8%. The sensitivity of the NPT in the NSAID-induced rhinitis group was 91,6%. Specificity:100; PPV:100%; NPV:92%.

CONCLUSIONS: The use of either BPT or NPT in regard to NSAID-induced asthma or rhinitis respectively enhances their diagnostic efficacy. The high diagnostic rates confirms that BPT and NPTs should be used more frequently for the assessment and diagnosis of the NSAID-induced respiratory disease.

Barcelona, Noviembre 2001

Nasal Provocation Test with lysine-acetylsalicylate in the diagnosis of NSAIDs Intolerance with respiratory symptoms.

R. González Pérez, R. Vives, P. Poza Guedes, R. Merchán, S. Cimbollek, J. Rodríguez.

BACKGROUND: The diagnosis of NSAID intolerance (NI) relies on clinical history and oral provocation test (OPT). Both bronchial (BPT) and nasal (NPT) provocation test with lysine-acetylsalicylate (L-ASA) are considered alternative methods in the diagnosis of NI, but further investigations are needed to analyse its diagnostic value. The aim of the present study is to evaluate the efficacy of NPT in the diagnosis of respiratory reactions to NSAIDs.

METHODS: Twenty-seven patients (18 females/ 9 males). Mean age: 43. Range: 20-69. Twenty-three had intrinsic rhinitis and asthma (17 nasal polyposis), 4 had intrinsic rhinitis (1 polyposis) and all of them were diagnosed of NI by means of clinical history and a positive OPT with a different NSAID to the one referred in the anamnesis. Control group: 12 patients (10 females/ 2 males). Mean age: 46. Range: 22-64. All of them had intrinsic asthma (8 rhinitis and 2 nasal polyposis) and a negative OPT up to 1gr. of aspirin (ASA). The response was evaluated by measurement of Nasal Inspiratory Flow (NIF) and Nasal Airways Resistance (NAR) with Active Anterior Rhinomanometry (AAR), and clinical score (maximal score: 18 points). Basal NIF had to be at least 200 ml/seg in any nostril. Only if nasal hiperreactivity is excluded, a total cumulative dose of 14 mg L-ASA was applied into the nostril with best baseline nasal flow values. AAR was then performed bilaterally every 10 minutes for the next 3 hours. The NPT was considered positive if NIF decrease > 40% and/or NAR increased > 60% for at least 2 consecutive measurements, and/or clinical score > 5. FEV1 was measured every 30 minutes for 3 hours.

RESULTS: Twenty-two patients had a positive NPT with both rhinomanometric criteria and clinical score > 5. No changes in FEV1 were found. All 12 controls showed a negative NPT. Sensitivity: 81.5%; Specificity: 100%; PPV: 100%; NPV: 71%; Efficacy: 87% .

CONCLUSIONS: The NPT with L-ASA shows a high diagnostic efficiency in patients with NSAIDs induced respiratory symptoms. The safety of this procedure may allow its use as an alternative method in the diagnosis of NI, especially in those patients at risk of severe bronchospasm.

58th Annual Meeting of the AAAAI

Nueva York, Marzo 2002

J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 429

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Jones R. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Prescribing: Past, Present and Future*. Am J Med 2001; 110: 4S-7S.
 2. Jack B D. *One hundred years of aspirin*. Lancet 1997; 350: 437-9.
 3. Anónimo. *The discovery of aspirin*. Nursing Standard 1999; 13: 33-4.
 4. Aronson M S. *The Miraculous Willow Tree*. Rhode Island Medicine 1994; 77: 159-161.
 5. Stanley P, Hegedus R. *Aspirin-The first hundred years*. Biologist 2000; 47: 269-271.
 6. Lévesque H, Lafont O. *L'aspirine à travers les siècles: rappel historique*. Rev Méd Interne 2000; 21: 8-17.
 7. Sneader W. *The discovery of aspirin: a reappraisal*. BMJ 2000; 321: 1591-4.
 8. Jepson P. *NSAID Prescribing in Europe*. [DM Thesis]. Newcastle upon Tyne, UK. University of Newcastle upon Tyne, 2000.
 9. Amestoy A. *España, patria de la aspirina y de la penicilina*. El Mundo Magazine 2002;140: 52-4
 10. Mann J. *Murder, magic and medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1992
 11. Florez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Analgésicos antitérmicos. Antirreumáticos no esteroideos*. En: *Farmacología Humana*; Tomo I, Ediciones Universidad de Navarra, S.A., 1987, Pamplona. ISBN 84-313-0975-X.
 12. Buttler NR. *Thanks Hippocrates, for the first miracle drug*. Geriatrics 1998; 53: 15.
 13. Campbell WB. *Autacoides derivados de lípidos: eicosanoides y factor activador plaquetario*. En: Goodman y Gilman (ed). *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (8ª edición), Ed. Médica Panamericana S.A. 1991, Buenos Aires. ISBN: 968-7157-44-5.
 14. Barnes PJ, Belvis MG, Newton R, et al. *Cyclooxygenase-2 expression in airway cells*. En: Szczeklik A, Gryglewski RJ, Vane JR (eds). *Eicosanoids, aspirin and asthma*. New York: Marcell Dekker, 1998:111-123.
-

-
15. Gryglewski RJ. *Metabolites of arachidonic acid in the lung*. En: Schmitz-Schumann, Menz, Page (editors). *PAF, Platelets and Asthma*. 1987 Birkhäuser Verlag, Basel.
 16. Whittle BJR, Vane JR. *Prostanoids as regulators of gastrointestinal function*. En: Johnston LR (ed). *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York, Raven Press, 1987: 143-180.
 17. Vane JR. *Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs*. Nature New Biology 1971; 231: 232-5.
 18. Smith JH, Willis AL. *Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets*. Nature 1971; 231: 235-7.
 19. Ferreira SH, Moncada S, Vane JR. *Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from spleen*. Nature 1971; 231: 237-9.
 20. Vane JR, Botting R. *Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs*. FASEB J., 1987; 1: 89-96.
 21. Rosen GD, Birkenmeier TM, Raz A, et al. *Identification of a cyclooxygenase-related gene and its potential role in prostaglandin formation*. Biochem Biophys Res Commun 1989; 164: 1358-1365.
 22. Raz A, Wyche A, Needleman P. *Temporal and pharmacological division of fibroblast cyclooxygenase expression into transcriptional and translational phases*. Proc Ntl Acad Sci USA 1989; 86: 1657-1661.
 23. Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert K, et al. *Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice*. J Clin Invest 1990; 86: 1375-1379.
 24. Simmons DL, Levy DB, Yannoni Y, et al. *Identification of a phorbol ester repressible v-src-inducible gen*. Proc Ntl Acad Sci USA 1991;86: 1178-1182.
-

25. Hawkey CJ. *COX-2 inhibitors*. Lancet 1999; 353: 307-314.
26. Gierse J, McDonald J, Hauser S, et al. *A single aminoacid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2(COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors*. J Biol Chem 1996; 271: 15810-14.
27. Vane JR. *Aspirin and other anti-inflammatory drugs*. Thorax 2000; 55 (Suppl 2):S3-S9.
28. García Rodríguez LA, Jick H. *Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Lancet 1994; 343: 769-772.
29. Faich GA. *Adverse drug-reaction monitoring*. N Engl J Med 1986; 314: 1589.
30. *Alergia a Medicamentos*. En: *Alergológica: Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España*. SEAIC (Eds.), NILO Industria Gráfica, Madrid, 1995: 185-213.
31. Katz Y, Goldberg N, Kivity S. *Localized periorbital angioedema induced by aspirin*. Allergy 1993; 48: 366-369.
32. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, et al. *Intolerance to non-steroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drug challenges*. J Allergy Clin Immunol 1996; 98:678-685.
33. Stevenson D. *Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 617-622.
34. Stevenson DD. *Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Immunol Allergy Clin North Am 1995; 15: 529-552.
35. Strom BL, Carson JL, Morse ML, et al. *The effect of indication on hypersensitivity reactions associated with zomepirac sodium and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Arthritis Rheum 1987; 30: 1142-1148.

36. Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, et al. *Anaphylaxis: a review of 266 cases*. Arch Intern Med 1995; 155: 1749-1754.
37. Szczeklik A. *Analgesics, allergy and asthma*. Br J Clin Pharmacol 1980; 10: 401-405.
38. Bosso JV, Schwartz LB, Stevenson DD. *Tryptase and histamine release during aspirin-induced respiratory reactions*. J Allergy Clin Immunol 1991; 88: 830-837.
39. Hirschberg H. *Mittheilung über einen von debewirkung des Aspirin*. Deutsche Med Wschr 1902; i: 416-7.
40. Cooke RA. *Allergy in drug idiosyncrasy*. JAMA 1919; 73: 759.
41. Van der Veer A. *The asthma problem*. NY J Med 1920; 113: 392.
42. Szczeklik A, Nizankowska E. *Clinical features and diagnosis of aspirin induced asthma*. Thorax 2000; 55 (Suppl 2): S42-S44.
43. Melillo G, Balzano G, Bianco S, et al. *Oral and inhalation provocation test for the diagnosis of aspirin-induced asthma*. Allergy 2001; 56: 899-911.
44. Szczeklik A, Stevenson DD. *Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management*. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 5-13.
45. Babu KS, Salvi SS. *Aspirin and Asthma*. Chest 2000; 118: 1470-1476.
46. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, et al. *Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study*. Int J Epidemiol 1999; 28: 717-722.
47. Szczeklik A, Nizankowska E. *Clinical features and diagnosis of aspirin-induced asthma*. Thorax 2000; 55: S42-S44.
48. Sampson AP. *Drug-induced asthma: NSAIDs, beta-blockers, and ACE inhibitors*. En: Holgate, ST, Boushey HA, Fabbri LM (eds). *Difficult asthma*. London, Martin Dunitz, 1999: 127-146.

-
49. Szczeklik A, Nizankowska E. *Natural history of aspirin-induced asthma*. Eur Respir J 2000;16:432-6.
 50. Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney PA et al. *Task Force on Gender, Multiple Sclerosis and Autoimmunity. A gender gap in autoimmunity*. Science 1999; 283: 1277-1278
 51. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. *Atopy trait in hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Allergy 1996; 51: 16-23.
 52. Kowalski M. *Rhinosinusitis and nasal polyposis in aspirin sensitive and aspirin tolerant patients: are they different?* . Thorax 2000; 55 (Suppl 2): S84-S86.
 53. Moneret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, et al. *Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome: a precursor of the triad: nasal polyposis, asthma, and intolerance to aspirin*. Ann Allergy 1990; 64: 513-518.
 54. Halopainen E, Makinen J, Paavolainen M. *Nasal polyposis relationship to allergy and acetylsalicylic acid intolerance*. Acta Otolaryngol 1979; 87: 330-334.
 55. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Wojchiewowska B, et al. *Intranasal challenge with aspirin induces cell influx and activation of eosinophils and mast cells in nasal secretions of ASA-sensitive patients*. Clin Exp Allergy 1996; 26: 1-8.
 56. Lumry WR, Curd JG, Zeiger RS. *Aspirin-sensitive rhinosinusitis: the clinical syndrome and effects of aspirin administration*. J Allergy Clin Immunol 1983; 71: 580-587.
 57. Settipane GA. *Nasal polyps: epidemiology, pathology, immunology and treatment*. Am J Rhinol 1987; 1: 119-126.
 58. Jankowsky R, Bene MC, Moneret-Vautrin AD. *Immunohistological characteristics of nasal polyps. A comparison with healthy mucosa and chronic sinusitis*. Rhinology 1989; 8: 51-58.

-
59. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, et al. *Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus non allergic chronic sinusitis*. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 537-544.
60. Park HS, Namh DH, Park K, et al. *Immunohistochemical characterization of cellular infiltrate in nasal polyp with aspirin-sensitive asthmatic patients*. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81: 219-224.
61. Szczeklik A, Nizankowska E, Sanak M, Swierczynska M. *Aspirin-induced rhinitis and asthma*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001; 1: 27-33.
62. Bachert C, Gevaert P, von Caunwenberge P. *Nasal polyposis - a new concept on the formation of polyps*. Allergol Clin Immunol Int 1999; 11: 130-135.
63. Varga EM, Jacobson MR, Masayuma K, et al. *Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin sensitive rhinitis*. Eur Respir J 1999; 14: 610-615.
64. Kowalski ML, Grzegorzcyk J, Pawliczak R, et al. *Decreased apoptosis in nasal polyps from patients with ASA sensitive rhinosinusitis/asthma (ASRSA)*. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 247.
65. Picado C, Fernández-Morata JC, et al. *Ciclo-oxygenase-2 mRNA is down-expressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 291-296.
66. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, et al. *Differential metabolism of araquidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from ASA-sensitive and ASA-tolerant patients*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 391-398.
67. Samter M, Beers RF. *Intolerance to Aspirin*. Ann Int Med 1968; 5: 975-983.
68. de Shazo RD, Kemp SF. *Allergic reactions to drugs and biologic agents*. JAMA 1997; 278(22): 1895-1906.
-

-
69. Warin RP, Smith RJ. *Chronic urticaria: investigations with patch and challenge test.* Contact Dermat 1982; 8: 117.
70. Juhlin L. *Intolerance to food and drug additives.* En: de Weck AL, Bundgaard H (eds): *Handbook of Experimental Pharmacology.* Vol 63. Berlin, Springer-Verlag, 1983: 643.
71. Stevenson D. *Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 617-622.
72. Chafee FH, Settupane GA. *Aspirin intolerance. I. Frequency in an allergic population.* J Allergy Clin Immunol 1974; 53: 193.
73. Doeglas HMG. *Chronic urticaria: intolerance for aspirin and food additive and relationship to atopy.* Br J Dermatol 1983; 108: 108.
74. Mathison DA, Lumry WR, Stevenson DD. *Aspirin in chronic urticaria and/or angioedema.* J Allergy Clin Immunol 1982; 69: 135.
75. de Weck AL. *Immunological effects of aspirin anhydride, a contaminant of commercial acetylsalicylic acid preparations.* Int Arch Allergy Appl Immunol 1971; 41: 393.
76. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, et al. *Anaphylactoid reactions due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 78: 293-296.
77. Blanco C, Quiralte J, Castillo R, et al. *Anaphylaxis after ingestión of wheat flour contaminated with mites.* J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 308-313.
78. Sánchez-Borges M, Capriles-Hullet A, Capriles-Behrens, et al. *A new triad, sensitivity to aspirin, allergic rhinitis and severe allergic reaction to ingested aeroallergens.* Cutis 1997; 59: 311-314.
79. Dahlen B, Boreus LO, Anderson P, et al. *Plasma acetylsalicylic acid and salicylic acid levels during aspirin provocation in aspirin-sensitive subjects.* Allergy 1994; 49: 43-49.
-

80. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-MysiK G. *Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients.* BMJ 1975; 1: 67-69.
81. Sousa AR, Pfister R, Christie PE, et al. *Enhanced expression of cyclo-oxygenase 2 isoenzyme in asthmatics and its cellular distribution in aspirin-sensitive asthma.* Thorax 1997; 52: 940-945.
82. Szczeklik A, Sladek K, Dworski R, et al. *Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin-sensitive asthmatics.* Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1608-1614.
83. Fischer AR, Rosemberg MA, Lilly CM, et al. *Direct evidence for a role of the mast cell in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthma.* J. Allergy Clin Immunol 1994; 94: 1046-1056.
84. Nasser S, Christie PE, Pfister R, et al. *Effect of endobronchial aspirin challenge on inflammatory cells in bronchial biopsy samples from aspirin-sensitive asthmatics patients.* Thorax 1996; 51: 64-70.
85. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, et al. *Urinary leukotriene E₄ concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects.* Am Rev Respir Dis Crit 1991; 143:1025-1029.
86. Kumlin M, Dahlen B, Bjorck T, et al. *Urinary excretion of leukotriene E₄ and 11-dehydro-tromboxane B₂ in response to bronchial provocations with allergens, aspirin, leukotriene D₄, and histamine in asthmatics.* Am Rev Respir Dis 1992; 146: 96-103.
87. Sladek K, Szczeklik A. *Cysteinil leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma.* Eur Resp J 1993; 6: 391-399.

-
88. Sestini P, Armetti L, Gambaro G, et al. *Inhaled PGE₂ prevents aspirin-induced bronchoconstriction and urinary LTE₄ excretion in aspirin-sensitive asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 572-575.
89. Schafer D, Schmid M, Gode UC, Baenkler HW. *Dynamics of eicosanoids in peripheral blood cells during bronchial provocation in aspirin-intolerant asthmatics.* Eur Respir J 1999; 13: 638-646.
90. Vives R, Rosado A, González Pérez R. *Intolerancia a anti-inflamatorios no esteroideos en el asma. Patogenia y diagnóstico.* En: Prieto L. *Facetas inéditas en asma bronquial.* Editores Médicos, S.A. Madrid. 2000: 187-215.
91. Arroyane M, Stevenson D, Vaughan J, Tan E. *Plasma complement changes during bronchospasm provoked in asthmatic patients.* Clin Allergy 1977; 7: 173-6.
92. Pleskow W, Chenoweth D, Simon R. *The absence of detectable complement activation in aspirin-sensitive asthmatic patient during aspirin challenge.* J Allergy Clin Immunol 1983; 72: 462-467.
93. Malmgren R, Unge G, Zetterstrom D, Theorel H, De Wahl K. *Lowered glutathione-peroxidase activity in asthmatic patients with food and aspirin intolerance.* Allergy 1986; 41: 43-45.
94. Williams F, Asad S, Lessof M, Rowlins M. *Plasma esterase activity in patients with aspirin-sensitive asthma or urticaria.* Eur J Clin Pharmacol 1987; 33: 387-390.
95. Szczeklik A. *Aspirin-induced asthma as a viral disease.* Clin Allergy 1988; 18: 15-20.
96. Szczeklik A, Nizankowska E, Serafin A, Dyczek A, Duplaga M, Musial J. *Autoimmune phenomena in bronchial asthma with special reference to aspirin intolerance.* Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1753-1756.
-

-
97. Moneret-Vaurin D, Martin R. *¿Desempeñan algún papel los radicales libres en la intolerancia a la aspirina?. Lancet (Ed. esp.) 1985; 7: 2.*
 98. Plaza V, Prat J, Roselló J, Ballester E, et al. *In-vitro release of arachidonic acid metabolites, glutathione peroxidase, and oxygen free radicals from platelets of asthmatic patients with and without aspirin intolerance. Thorax 1995; 50: 490-496.*
 99. Basomba A, Romar A, Peláez A, Villalmanzo I, Campos. *The effect of sodium cromoglycate in preventing aspirin-induced bronchospasm. Clin Allergy 1976;6:269-75.*
 100. Yoshida S, Amayasu H, Sakamoto H, Omura K, Shoji T, Nakagawa H, et al. *Cromolyn sodium prevents bronchoconstriction and urinary LTE₄ excretion in aspirin induced asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 80: 171-176.*
 101. Robuschi M, Gambargo G, Sestini P, Pieroni M, Refini R, Vaghi A, et al. *Attenuation of aspirin induced bronchoconstriction by sodium cromoglycate and nedocromil sodium. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1461-1464.*
 102. In KH, Asano K, Beier D, et al. *Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. J Clin Invest 1997; 99: 1130-1137.*
 103. Sanak M, Szczeklik A. *Genetics of aspirin induced asthma. Thorax 2000;55: S45-S47.*
 104. Lam BK, Penrose JF, Freeman GJ, et al. *Expression cloning of a cDNA for human leukotriene C₄ synthase, an integral membrane protein conjugating reduced glutathione to leukotriene A₄. Proc Natl Acad Sci USA 1994, 91: 7663-7667.*
 105. Sladek K, Szczeklik A. *Cysteinil-leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma. Eur Resp J 1993; 6: 391-399.*
-

-
106. Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. *Leukotriene C₄ synthase promoter polymorphism and the risk of aspirin-induced asthma*. Lancet 1997; 350: 1599-1600.
 107. Sanak M, Bazan-Socha S, Szczeklik A. *Leukotriene C₄ synthase expression in blood eosinophils of patients with asthma*. Eur Respir J 1998; 12: 373S.
 108. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska E, Mastalerz L, Bochenek G, Pulka G, et al. *Leukotriene C₄ synthase genetic polymorphism directs urinary cysteinil-leukotriene response to aspirin in asthma*. Allergy 1998; 53: 61.
 109. Arm JP, O'Hickey SP, Spur B, Lee TH. *Airway responsiveness to histamine and leukotriene E₄ in subjects with aspirin-induced asthma*. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 148-153.
 110. Mullarney M, Thomas P, Hansen J, Webb D, Nisperos B. *Association of aspirin-sensitive asthma with HLA DQw2*. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 261-263.
 111. Lympany PA, Welsh K, Christie PE, Schmitz-Schumann M, Kemeny M, Lee TH. *An analysis with sequence-specific oligonucleotide probes of the association between aspirin-induced asthma and antigens of HLA system*. J Allergy Clin Immunol 1993;92: 114-123.
 112. Krishnamorty R. *HLA class II haplotypes in aspirin-induced asthma*. En: Marsh DG, Lockhart A, Holgate ST (eds.). *The genetics of asthma*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993: 225-234.
 113. Dekker JW, Nizankowska E, Schmitz-Schumann M, Pile K, Bochenek G, Dyczek A. *Aspirin induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-DPB1 genotypes*. Clin Exp Allergy 1997; 27: 574-577.
 114. Chandrasekharan NV, Hu Dai, Lamar Turepu Roos K, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS. *COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other*
-

- analgesic-antipyretic drugs: Cloning, structure and expression. Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 13926-13931.
115. Szczeklik A, Stevenson DD. *Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 913-921.
116. Kawagishi Y, Mita H, Taniguchi M, Maruyama M, Oosaki R, Higashi N. *Leukotriene C₄ synthase promoter polymorphism in Japanese patients with aspirin-induced asthma. J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 936-942.
117. Schlumberger HD, Lobbecke EA, Kallos P et al. *Acetylsalicylic acid intolerance. Lack of N-acetylsalicylic acid specific skin sensitising antibodies in the serum of intolerant individuals. Acta Med Scand* 1974; 196: 451-458.
118. Girard JP, Hildebrandt F, Favres H et al. *Hypersensitivity to aspirin. Clinical and immunological studies. Helv Med Acta* 1969; 35: 86-95.
119. Paul E, Hellwich M. Value of the intracutaneous skin test in analgesic intolerance in comparison with oral provocation. *Z Hautkr* 1987 May 1;62(9):705-714.
120. Taniguchi M, Suetsugu S, Sakakibara H. *Anti-viral agent, acyclovir, significantly reduces aspirin-hyperresponsivenessn patients with aspirin-induced asthma. Am J Respir Crit Care Med* 1997; 55: A974.
121. Martelli N. *Bronchial and intravenous provocation test with indomethacin in aspirin-sensitive asthmatics. Am Rev Resp Dis* 1979; 120: 1073-1079.
122. Sakakibara H, Suetsugu S. *Aspirin-induced asthma as an important type of bronchial asthma. Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995; 33 Suppl 1: 106-115.
123. Mathison DA, Simon RA, Stevenson DD. *Aspirin, Sulfur Dioxide/Sulfite, and other chemical sensitivities and challenges in asthmatic patients. En: Spector SL (ed). Provocation testing in clinical practice. New York: Marcel Dekker Inc* 1995: 599-622.

-
124. Stevenson DD, Simon RA. *Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs*. En: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW (eds). *Allergy, Principles and Practice* (Vol II). Mosby Year Book, Inc; St Louis 1998: 1225-1234.
 125. Bianco S, Robuschi M, Petrigni G. *Aspirin induced tolerance in aspirin induced asthma detected by a new challenge technique*. IRCS J Med Sci 1977; 5: 129-130.
 126. Bianco S, Robuschi M, Petrigni G. *Aspirin sensitivity in asthmatics*. Br Med J 1981; 282:116.
 127. Dahlen B, Zetterstrom O. *Inhalation of lysine-acetylsalicylic acid (L-ASA): An easy and safe method to diagnose aspirin asthma*. Allergy 1988; 7: S76.
 128. Phillips GD, Foord R, Holgate ST. *Inhaled lysine-aspirin as a bronchoprovocation procedure in aspirin-sensitive asthma: its repeatability, absence of a late-phase reaction, and the role of histamine*. J Allergy Clin Immunol 1998; 84: 232-241.
 129. Melillo G, Padovano A, Cocco G, Masi C. *Dosimeter inhalation test with lysine-acetylsalicylate for the detection of aspirin-induced asthma*. Ann Allergy 1993;71:61-65.
 130. Park HS. *Early and late onset asthmatic responses following lysine aspirin inhalation in aspirin-sensitive asthmatic patients*. Clin Exp Allergy 1995; 25: 38-40.
 131. Pawlowicz A, Williams WR, Davies BH. *Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin induced asthma*. Allergy 1991; 46: 405-409.
 132. 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; 67:60-62.
-

-
133. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. *Standardization of nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin tolerance in asthma.* J Allergy Clin Immunol 1993;92:334s.
134. 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: 581-586.
135. Alonso A, Castellano A, Robledo T, Cimarra M, Chamorro M, Martínez Cócera C. *Rentabilidad diagnóstica de la provocación nasal con aspirina.* Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1999; 14: 30-36.
136. Casadevall J, Ventura PJ, Mullol J, Picado C. *Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry.* Thorax 2000; 55: 921-924.
137. Gutiérrez Fonseca R. *Bases de la patología nasal diagnóstica.* En: *Últimas tecnologías en Alergia y ORL.* Asta Médica S.A. Luzán 5 S.A. de Ediciones, 2001: 4-10.
138. Latarjet A. *Sentido del olfato.* En: Testut L, Latarjet A (editores). *Anatomía Humana.* Tomo III; Capítulo III. Editorial Salvat,. 1988: 518-554.
139. Sadler TW. *Cabeza y cuello.* En: Langman W. (editor). *Embriología médica.* 5ª edición. Williams & Wilkins. Editorial Médica Panamericana S.A.; Buenos Aires, 1987:283-310.
140. Morgan NJ, Mac Gregor FB, Birchall MA, et al. *Racial differences in nasal fossa dimensions determined by acoustic rhinometry.* Rhinology 1995;33: 224-228.
141. Mair EA, Bolger WE, Breisch EA. *Sinus and facial growth after pediatric endoscopic surgery.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995;121:547-552.
-

142. Chen MY, Metson R. *Effects of sinus surgery on speech*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:845-852.
143. Friedman M, Caldarelli DD, Venkatesan TK, et al. *Endoscopic sinus surgery with partial middle turbinate resection, effects on olfaction*. Laryngoscope 1996;106:977-981.
144. Widdicombe J. *Microvascular anatomy of the nose*. Eur Allergy Clin Immunol 1997;52, Suppl.40: 7-11.
145. Cauna N, Hinderer KN. *Fine structure of blood vessels of the human nasal respiratory mucosa*. Ann Otol 1969;78: 865.
146. Cauna N. *Electron microscopy of the nasal vascular bed and its nerve supply*. Ann Otol 1970; 79: 443.
147. Fabra Llopis, JM. *Rinomanometría anterior activa informatizada: criterios de normalidad y fiabilidad de la prueba*. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 1990.
148. Eccles R, Wilson H. *The parasympathetic secretory nerves of the nose of the cat*. JPhysiol 1973; 230: 213-223.
149. Baraniuk JN, Kaliner MA. *Functional activity of upper-airway nerves*. En: Busse W, Holgate ST (editores). *Asthma and rhinitis*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific, 1995: 652-67.
150. Uddman R, Alumets I, Dersere O, et al. *Occurrence and distribution of VIP nerves in the nasal mucosa and tracheobronchial wall*. Acta Otolaryngol 1978; 86: 443-448.
151. Watelet JB, Van Cauwenberge P. *Applied anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses*. Allergy 1999;54, Suppl 57: 14-25.

-
152. Hilding AC, Cowles EJ, Hilding-Stuart J. *Amino acid composition of the human nasal mucus*. Ann Otol 1973;82:75-79.
 153. Fawcet D.W. *Sistema Respiratorio*. En: Bloom-Fawcet (editores). *Tratado de Histología*. 11ª edición. Interamericana Mc Graw-Hill 1989: 736-739.
 154. Becker W. *Nariz, senos paranasales y cara*. En: Becker W, Naumann HH, Pfaltz CR (editores). *Otorrinolaringología: Manual ilustrado*. 2ª edición. Capítulo 2. Doyma (Eds). 1993: 105-179.
 155. Wright JW. *A consideration of the vascular mechanism of the nasal mucous membrane and its relations to certain pathological processes*. Am J Med Sci 1895; 109: 516-523.
 156. Burnham HH. *A clinical study of the inferior turbinate cavernous tissue; its divisions and and their significance*. Can Med Assoc J 1941; 44: 477-481. En: Eccles R. Nasal airflow in health and disease. Acta Otolaryngol 2000; 120: 580-595.
 157. Proetz AW. *Applied Physiology of the Nose*. 2nd edition. St Louis. MO: Annals, 1953.
 158. Kaliner M. *Human nasal host defense*. J Allergy Clin Immunol 1992;90:424-430.
 159. Jahnsen FL, Branzaeg P. *Antigen presentation and stimulation of the immune system in human airways*. Allergy 1999;54,Suppl. 57: 37-49.
 160. Aharonson EF, Menkes H, Gurtner G, et al. *The effect of the respiratory airflow rate on the removal of soluble vapors by the nose*. J Appl Physiol 1974;37:654-657.
 161. Shah JT, Kamik PP, Chitale AR, et al. *Partial or total closure of the nostrils in atrophic rhinitis*. Arch Otolaryngol 1974;100:196-200.
 162. Lundqvist GR, Pedersen OF, Hilberg O, et al. *Nasal reaction to changes in whole body temperature*. Acta Otolaryngol 1993;113:783-788.
-

-
163. Tarabichi M, Fanous N. *Finite element analysis of airflow in the nasal valve*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 638-642.
164. Parker CA. *Some observations and remarks on the air currents in nasal respirations*. J Laryngol Rhinol Otol 1901; 16: 345-355.
165. Proctor DF, Chang JCF. *Comparative anatomy and physiology of the nasal cavity*. En: Reznik and Stinson (editores). *Nasal Tumors in Animals and Man*. Boca Raton, FL: CRC, 1983;1:1-33.
166. Stuiver M. *Biophysics of the sense of smell*. PhD Thesis. Rijks University; Groningen, The Netherlands 1958.
167. Masing H. *Investigations about the course of flow in the nose model*. Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd 1967; 189: 371-381.
168. Swift DL, Proctor DF. *Access of air to the respiratory tract*. En: Brain, Proctor and Reid (editores). *Respiratory defense mechanism*. New York: Dekker 1977: 63-93.
169. Girardin M, Bilgen E, Arbour P. *Experimental study of velocity fields in a human nasal fossa by laser anemometry*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1983; 92: 231-236.
170. Hornung DE, Leopold DA, Youngentob PR, et al. *Airflow patterns in a human nasal model*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 113: 169-172.
171. Elad D, Liebenthal R, Wenig BL, et al. *Analysis of air flow patterns in the human nose*. Med Biol Eng Comput 1993; 31; 585-592.
172. Keyhani K, Scherer PW, Mozell MM. *Numerical simulation of airflow in the human nasal cavity*. J Biomed Eng 1995; 117: 429-441.
173. Schreck S, Sullivan KJ, Ho M, et al. *Correlations between flow resistance and geometry in a model of the human nose*. J Appl Physiol 1993; 75: 1767-1775.
-

174. Simmen D, Scherrer JL, Moe K, et al. *A dynamic and direct visualization model for the study of nasal airflow*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125: 1015-1021.
175. Hahn I, Scherer PW, Mozell MM. *Velocity profiles measured for airflow through a large-scale model of the human nasal cavity*. J Appl Physiol 1993; 75: 2273-2287.
176. Haight JSJ, Cole P. *Site and function of the nasal valve*. Laryngoscope 1983; 93:49-55.
177. Cole P. *Modification of inspired air*. En: Proctor DF, Andersen IB (eds). *The nose*. Elsevier Medical Press, Amsterdam 1982.
178. Park KI, Brucker C, Limberg W. *Experimental study of velocity fields in a model of human nasal cavity by DPIV*. En: Ruck, Leder and Dopheide (Eds). *Laser anemometry advances and applications*. Proceedings of the 7th International Conference; University of Karlsruhe, Germany 1997.
179. Kelly JT, Prasad AK, Wexler AS. *Detailed flow patterns in the nasal cavity*. J Appl Physiol 2000; 89: 323-337.
180. Jones AS, Crocher R, Wight RG, et al. *The effect of local anaesthesia of the nasal vestibule on nasal sensation of airflow and nasal resistance*. Clin Otolaryngol 1987; 12: 461-464.
181. Eccles R, Jones AS. *The effect of menthol on nasal resistance to airflow*. J Laryngol Otol 1983; 97: 705-709.
182. Uddstromer M. *Nasal respiration*. Acta Otolaryngol 1940: 42 (Suppl): 3-146.
183. Van Dishoeck HAE. *Some remarks on nasal physiology: Lectures read for the American Rhinological Society at Yale University*. New Haven, Conn; Yale University 1957.

-
184. Bridger GP, Proctor DF. *Maximum nasal inspiratory flow and nasal resistance*. Ann Otol 1970; 79: 481-488.
185. Bachmann W, Legler U. *Studies on the structure and function of the anterior section of the nose by means of luminal impressions*. Acta Otolaryngol 1972;73:433-442.
186. Gymer LF. *Acoustic rhinometry: values from adults with subjective normal nasal patency*. Rhinology 1991; 29: 35-37.
187. Eccles R. *Nasal airflow in health and disease*. Acta Otolaryngol 2000; 120: 580-595.
188. Bridger GP. *Physiology of the nasal valve*. Arch Otolaryngol 1970; 92: 543-553.
189. Uddstromer M. *L'importance des cornets pour la resistance dans le nez normal*. Acta Otolaryngol 1940; 28: 364. En: Fabra Llopis, JM. *Rinomanometría anterior activa informatizada: criterios de normalidad y fiabilidad de la prueba*. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 1990.
190. Van Dishoek HAE. *Inspiratory nasal resistance*. Acta Otolaryngol 1942; 30: 341. En: Fabra Llopis, JM. *Rinomanometría anterior activa informatizada: criterios de normalidad y fiabilidad de la prueba*. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 1990.
191. Kayser R. *Die exacte messung der luftdurchgangigkeit der nase*. Arch Laryngol Rhinol 1895; 3: 101-120. En: Eccles R. *Nasal airflow in health and disease*. Acta Otolaryngol 2000; 120: 580-595.
192. Eccles R. *A role for the nasal cycle in respiratory defence*. Eur Resp J 1996; 9: 371-6.
-

-
193. Eccles R. *Neurological and pharmacological considerations*. En: Proctor DF, Andersen I (eds). *The nose, upper airways physiology and the atmospheric environment*. Amsterdam, Elsevier 1982; 191: 214.
194. Guillerm R, Badre R, Riv R, et al. *La rhinorheographie*. Rev Laryngol (Bordeaux) 1967; 3S: 102-1031. En: Watelet JB, Van Cauwenberge P. *Applied anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses*. Allergy 1999; 54(S57): 14-25.
195. Stocksted P, Thompsen KA. *Changes in the nasal cycle under stellate ganglion block*. Acta Otolaryngol 1953;109S:176-181. En: Watelet JB, Van Cauwenberge P. *Applied anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses*. Allergy 1999; 54 (S57): 14-25
196. Hasegawa M y Kern EB. *The human nasal cycle*. Mayo Clinic Proc 1977;52: 28-34.
197. Gilbert AN. *Reciprocity versus rhythmicity in spontaneous alterations of nasal airflow*. Chronobiol Int 1989; 6: 251-27. En: Flanagan P, Eccles R. *Spontaneous changes of unilateral nasal airflow in man. A re-examination of the nasal cycle*. Acta Otolaryngol 1997; 117: 590-595.
198. Flanagan P, Eccles R. *Spontaneous changes of unilateral nasal airflow in man. A re-examination of the nasal cycle*. Acta Otolaryngol 1997; 117: 590-595.
199. Van Cauwenberge P, Deleye L. *Nasal cycle in children*. Arch Otolaryngol 1984; 110: 108-111.
200. Mirza N, Kroger H, Doty RL. *Influence of age on the nasal cycle*. Laryngoscope 1997; 107: 62-66.
201. Eccles R. *The central rhythm of the nasal cycle*. Acta Otolaryngol 1978; 86: 464-468.
-

-
202. Cole P, Mintz S, Niinimaa V, et al. *Nasal aerodynamics*. J Otolaryngol 1979; 8: 191-195.
203. Schumacher MJ. *Rhinomanometry*. J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 711-718.
204. Jones AS, Lancer JM. *Rhinomanometry*. Clin Otolaryngol 1987; 12: 233-236.
205. Röhrer F. *Der Strömungswiderstand is the menschlichen Atemwegen*. Pflügers Arch Ges Physiol 1915; 162: 225-239.
206. Broms P, Johnson B, Lamm CJ. *A universal way to evaluate the curve in rhinomanometry*. Acta otolaryngol 1979; suppl 360: 22-3
207. Clement PAR. *Committee report on standardization on rhinomanometry*. Rhinology 1984; 22: 151-155.
208. Cockcroft DW, MacCormack DW, Tarlo SM, et al. *Nasal airway inspiratory resistance*. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 921.
209. Schumacher MJ, Gaines JA, Besscript B. *Computer-aided rhinometry: analysis of inspiratory and expiratory nasal pressure-flow curves in subjects with rhinitis*. Comput Biol Med 1985; 15: 187.
210. Schumacher MJ, Gaines JA. *Mathematical modelling of pressure-flow curves from posterior rhinometry*. J Allergy Clin Immunol 1986; 77: 241.
211. Clement PAR, Cauwenberge PV, Vogt K, Hasegawa M, Renon J, Fabra JM, et al. *Minutes of the Third Meeting of the International Committe on Standardization of Rhinomanometry*. Rhinology 1986; 18:55-6
212. Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. *Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance*. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society. Rhinology 2000; 38: 1-6.
-

213. Simola M, Malmberg H. *Nasal histamine reactivity; relationship to skin-test responses, allergen provocation and symptom severity in patients with long-continuing allergic rhinitis*. Acta Otolaryngol 2000; 120: 67-71
214. Stanaland BE, Fernández-Caldas E, Jacinto CM, et al. *Positive nasal challenge responses to Blomia tropicalis*. J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 1045-1049.
215. Peebles RS, Hartet TV. *In vivo diagnostic procedures: skin testing, nasal provocation, and bronchial provocation*. Methods 1997; 13: 14-24.
216. Stenius-Aarniala BS, Malmberg CH, Holopainen EE. *Relationship between the results of bronchial, nasal and conjunctival provocation test in patients with asthma*. Clin Allergy 1979; 8: 403-409.
217. Anderson M, Mygind N. *Nasal hyperresponsiveness*. En: Busse WW, Holgate ST(eds.) *Asthma and rhinitis* (Boston). Blackwell Scientific Publications. 1995: 1057-66.
218. Baudoin T, Anzic SA, Kalogjera L. *Distilled water provocation in hyperreactive patients*. Am J Rhinol 1999; 13: 229-233.
219. Van de Heyning PH, Van Haesendonck J, Creten W, De Saegher D, Claes J. *Histamine nasal provocation test*. Allergy 1989; 44: 482-486.
220. Zambetti G, Moresi M, Romeo R, Luce M, Filiaci F. *Non-specific nasal provocation test with histamine. Analysis of the dose-response curve*. Rhinology 1999; 37: 168-174
221. McLean JA, Mathews KP, Brayton PR, Bayne NK; Solomon WR. *Intranasal effects of pharmacologic agents in hay fever and "vasomotor rhinitis"*. J Allergy Clin Immunol 1978; 61: 191-192.

-
222. Horak F, Toth J, Hirschwahr R, et al. *Effect of continuous allergen challenge on clinical symptoms and mediator release in dust mite allergic patients.* Allergy 1998; 53: 68-72.
223. Wang D, Smitz J, Derbe MP, Clement PA. *Concentrations of mieloperoxidase in nasal secretions of atopic patients after nasal challenge and during natural allergen exposure.* Int Arch Allergy Immunol 1996; 110: 85-90.
224. R.A.M.: Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Mayo 2002;vol.9 (1):1-5.
225. Picado C, Ramis I, Roselló J, et al. *Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive patients.* Am Rev Respir Dis 1992; 145:65.;
226. Casadevall J, Ventura P-J; Mullol J et al. *Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry.* Thorax 2000;55:921.
227. Dahlén B y Zetterström O. *Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics.* Eur Respir J 1990; 3: 527-34.
228. Stevenson DD, Sánchez-Borges M, Szczeklik A. *Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibits cyclooxygenase enzymes.* Ann Allergy Asthma Imm 2001; 87: 177-180.
229. Sakakibara H, Suetsugu S. *Aspirin-induced asthma as an important type of bronchial asthma.* Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1995; 33 Suppl 1: 106-115.
230. Kalyoncu AF, Karakaya G, Sahin AA, Baris YI. *Occurrence of allergic conditions in asthmatic with analgesic intolerance.* Allergy 1999; 54: 428-35.
-

-
231. Pastorello EA, Zara C, Riario-Sforza GG, Pravettoni V, Incorvaia C. *Atopy and intolerante to antimicrobial drugs increase the risk of reactions to acetaminophen and nimesulide in patients allergic to nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* Allergy 1998; 53: 880-4.
232. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. *The natural history and clinical characteristics of aspirin exacerbated respiratory disease.* Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 89: 472-8.
233. Schiavino D, Nucera E, Milani A, Del Ninno M, Buonomo A, Sun J, Patriarca G. *The aspirin disease.* Thorax 2000; 55: S66-69.
234. Jantti-Alanko S, Holopainen E, Malmberg H. *Recurrente of nasal polyps alter surgical treatment.* Rhinology 1989; 8: 59-64.
235. Settipane GA. *Nasal polyps: epidemiology, pathology, immunology and treatment.* Am J Rhinol 1987; 1: 119-126.
236. Alonso-Llamazares A, Martínez-Cócera C, Domínguez-ortega, et al. *Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA).* Allergy 2002;57:632-635.
237. Litvyakova L, Baraniuk J. *Nasal provocation testing: a review.* Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:355-365.
238. González-Pérez R, Vives R, Poza-Guedes P, Campo P, Merchán R, Lozoya C, Rodríguez J. *Nasal provocation test with Lysine-Aspirine in the diagnosis of NSAIDs Intolerante with Respiratory symptoms.* Allergy 2001;56(Suppl.68):104.
239. González-Pérez R, Vives R, Poza-Guedes P, Merchán R, Cimbollek S, Rodríguez J. *Nasal provocation test with Lysine-Acetylsalicylate in the diagnosis of NSAIDs Intolerance with Respiratory symptoms.* J Allergy Clin Immunol 2002; 109(1):S268-9.
-

240. Fraj Lázaro J. *Provocaciones bronquiales con ASL-lisina*. *Alergol e Inmunol Clin* 1999; 14: 29-34.
241. Rosado A, Vives R, Canto G, Barbarroja J, Cueva B, Rodríguez J. *Lysine acetylsalicylate bronchial provocation in diagnosis of respiratory reactions caused by NSAIDs*. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S200.
242. Roth RP, Cantekin EI, Bluestone CD, Welch RM, Cho YW. *Nasal decongestant activity of pseudoephedrine*. *Ann Otol Rhinol LAr* 1977; 86:235-242.
243. Wagenmann M, Barody FM, Desrosiers M, Hubbard WV, Ford S, Lichtenstein LM, et al. *Unilateral challenge with allergens leads to bilateral release of prostaglandin D2*. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 371-8.
244. Baraniuk JN, Kaliner MA. *Functional activity of upper-airway nerves*. En: Busse W, Holgate S. (eds.) *Asthma and rhinitis*. Cambridge, MA. Blackwell Scientific, 1995: 1178-95.
245. Wagenmann M, Barody FM, Cheng CC, Kagey-Sobotka AA, Lichtenstein LM, Naclerio RM. *Bilateral increases in histamine alter unilateral nasal allergen challenge*. *Am J Respir Crit Care* 1997; 155: 426-31.
246. Nizankowska E, Szczeklik A. *Glucocorticoids attenuate aspirin precipitated adverse reactions in aspirin intolerant patients with asthma*. *Ann Allergy* 1989; 63: 157-62.
247. Wagenmann M, Barody FM, Kagey-Sobotka A, et al. *The effect of terfenadine on unilateral nasal challenge with allergen*. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 93: 594-605
248. Corrado OJ, Ollier S, Phillips MJ, et al. *Histamine and allergen induced changes in nasal airways resistance measured by anterior rhinomanometry: reproducibility of the technique and the effect of topically administered antihistaminic and anti-allergic drugs*. *Br J Clin Pharmacol*. 1987; 24: 283
-

249. Baroody FM, Naclerio RM. *Antiallergic effects of H1 – receptors antagonists.* Allergy 2000; 55(S64): 17-27
250. Ciprandi G, Passalacqua G, Canonica GW. *Effects of H1 antihistamines on adhesion molecules: a possible rationale for long term treatment.* Clin Exp Allergy 1999; 29(S3): 49-53
251. Baroody FM, Lim MC, Proud D, Kagey-Sobotka A, et al. *Effects of loratadine and terfenadine on the induced nasal allergic reaction.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122: 309-16
252. Eda R, Townley RG, Hopp RJ. *Effect of terfenadine on human eosinophil and neutrophil chemotactic response and generation of superoxide.* Ann Allergy 1994; 73: 154-7
253. Walsh GM. *The effects of cetirizine on the function of inflammatory cells involved in the allergic response.* Clin Exp Allergy 1997; 27: 47-53
254. Berthon B, Taudou G, Combettes L, et al. *In vitro inhibition, by loratadine and descarboxyethoxyloratadine, of histamine release from human basophils, and of histamine release and intracellular calcium fluxes in rat basophilic leukemia cells (RBL-2H3).* Biochem Pharmacol 1994; 47: 789-794
255. Vignola AM, Crampette L, Mondain M, et al. *Inhibitory activity of loratadine and descarboxyethoxyloratadine on expression of ICAM-1 and HLA DR by nose epithelial cells.* Allergy 1995; 50: 200-3
256. Horak F, Stubner UP, Zieglmayer R, et al. *Onset and duration of action of desloratadine.* Presented at the XIXth Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. July 2000, Lisbon, Portugal
-

-
257. Nayak A, Lorber, Salmun LM, et al. *Decongestant effect of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 2000; 105(1) Abstract 1122
258. Pelikan Z, Snoek WJ, Booij-Noord H, et al. *Protective effect of disodium cromoglycate on the allergen provocation of the nasal mucosa*. Ann Allergy 1970; 28: 548
259. Handelman NI, Friday GA, Schwartz HJ, et al. *Cromolyn sodium nasal solution in the prophylactic treatment of pollen-induced seasonal allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol. 1977; 59: 237
260. Vilsvik J, Jenssen A, Walstad R. *The effect of beclomethasone dipropionate aerosol on allergen-induced nasal stenosis*. Clin Allergy 1975; 5: 291
261. Pipkorn U. *Budesonide and nasal allergen challenge testing in man*. Allergy 1982; 37: 129
262. Baroody FM, Cruz AC, Lichtenstein LM, et al. *Intranasal beclomethasone inhibits antigen-induced nasal hyperresponsiveness to histamine*. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 373-6
263. Scadding GK, Darby YC, Austin CE. *Effect of short-term treatment with fluticasone propionate nasal spray on the response to nasal allergen challenge*. Br J Clin Pharmacol 1994; 38: 447-451
264. Metzler EO. *Nasal cytological changes following pharmacological intervention*. Eur J Allergy Clin Immunol 1995; 50: 15-20
265. Schleimer RP, Lichtenstein LM, Gillespie E. *Inhibition of basophil histamine release by anti-inflammatory steroids*. Nature 1981; 292: 454
-

-
266. Bloom JW, Miesfeld RL. Molecular mechanisms of glucocorticoids action. En: Szeffler SJ, Leung DYM (eds). *Severe asthma: Pathogenesis and Clinical Management*. New York, Marcel Dekker 1996: 255-284
267. Durham SR, Gould HJ, Thienes CP, et al. *Expression of e germ-line transcripts and mRNA for the e heavy chain of IgE in nasal B cells and the effect of topical corticosteroids*. Eur J Immunol 1997; 27 :2899-2906
268. Mygind N, Naclerio RM, En: Naclerio RM, Durham SR, Mygind N, eds. *Rhinitis mechanisms and management*. New York: Marcel Dekker 1999: 221-256
269. Pipkorn U, Proud D, Lichtenstein LM, et al. *Effect of short-term systemic glucocorticoid treatment on human nasal mediator release after antigen challenge*. J Clin Invest 1987; 80: 957
270. Bascom R, Pipkorn U, Proud D, et al. *Major basic protein and eosinophil-derived neurotoxin concentrations in nasal lavage fluid after antigen challenge: effect of systemic corticosteroids and relationships to eosinophils influx*. J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 338
271. Baroody FM, Ford S, Lichtenstein LM, et al. *Physiologic responses and histamine release after nasal antigen challenge: effect of atropine*. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1457-1465
272. Gaffey MJ, Gwaltney JM Jr, Dressler WE, et al. *Intranasally administered atropine methonitrate treatment of experimental rhinovirus colds*. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 241
273. Raphael G, Raphael MJ, Kaliner M, et al. *Gustatory rhinitis: a syndrom of food-induced rhinorrhea*. J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 110-5
-

274. Ostberg B, Winther B, Mygind N. *Cold air-induced rhinorrhea and high-dose ipratropium*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 113: 160
275. Andersson KE, Bende M. *Adrenoceptors in the control of human nasal mucosal blood flow*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1984; 93: 179-182
276. Andersson KE, Bende M. *Adrenoceptors in the control of human nasal mucosal blood flow*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1984; 93: 179
277. Graf P, Jutto JE. *Sustained use of xylometazoline nasal spray shortens the decongestive response and induces rebound swelling*. Rhinology 1995; 33: 14-7
278. Morris S, Eccles R, Jawad MSJ, et al. *An evaluation of nasal response following different treatment regimes of oxymetazoline with reference to rebound congestion*. Am J Rhinol 1997; 11: 109-115
279. Topozada H, Topozada M, El-Gahazzawi I, Elwany S. *The human respiratory nasal mucosa in females using contraceptive pills. An ultramicroscopic and histochemical study*. J Laryngol Otol 1984; 98: 43-51.
280. Demoly P, Campbell A, Lebel B, Bousquet J. *Experimental models in rhinitis*. Clin Exp Allergy 1999; 29: 72-6
281. Iliopoulos O, Proud D, Adkinson NF Jr et al. *Effect of immunotherapy on the early, late and rechallenge nasal reaction to provocation with allergen: changes in inflammatory mediators and cells*. J Allergy Clin Immunol. 1991; 87: 855
282. Furin MJ, Norman PS, Creticos PS, et al. *Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity*. J Allergy Clin Immunol. 1991; 88: 27.