

“Desensibilización con AAS: Utilidad e indicaciones”

Dr. José Luis Cubero Saldaña.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Resumen

La desensibilización a ácido acetilsalicílico (AAS) es un procedimiento de riesgo que debe llevarse a cabo por personal con experiencia y en un centro con los medios adecuados. Estaría indicada en algunos subtipos de hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como la Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA) y la Urticaria/angioedema inducida por AINE (UAIA).

Las indicaciones de la desensibilización a AAS en pacientes con EREA y UAIA son la necesidad de antiagregación plaquetaria (en pacientes con síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular o síndrome antifosfolípido); prevención primaria de cáncer (fundamentalmente colorectal); pacientes que requieran tratamiento crónico con AINE (por patología reumatológica por ejemplo); y tratamiento de la EREA con mala evolución de su rinosinusitis y/o asma.

La decisión de realizar una desensibilización a AAS debe individualizarse teniendo en cuenta el riesgo/beneficio, dosis requerida y duración del tratamiento dependiendo de la indicación por la que se realiza la misma.

Introducción

Se denomina desensibilización a la inducción de un estado temporal de tolerancia (definida como ausencia de respuesta clínica) frente a un fármaco causante de una reacción de hipersensibilidad. La desensibilización se debe considerar cuando el medicamento implicado es esencial y su alternativa o no existe o no es adecuada (1).

Las Recomendaciones de Seguridad y Calidad en Alergología (RESCAL) elaboradas recientemente por la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (SEAIC) (2) establece que las desensibilizaciones a fármacos son procedimientos de riesgo extremo y alta complejidad, bien sea por la gravedad de la reacción presentada o por la existencia de comorbilidad que incremente el riesgo de anafilaxia. Requieren ser realizadas en un Hos-

pital de Día de Alergia (HDdA) ubicado en un centro que disponga de UCI/REA/Urgencias donde poder tratar una eventual reacción grave. Debe ser llevado a cabo por facultativos especialistas en alergología y personal de enfermería con formación específica y adecuada experiencia en estas técnicas.

La desensibilización a desensibilización al ácido acetilsalicílico (AAS) estaría indicada solamente en algunos subtipos de hipersensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (3):

1) Reacciones mediadas por un mecanismo no inmunológico:

1a) Enfermedad respiratoria exacerbada por AINE (EREA): la desensibilización a AAS en este subtipo es relativamente fácil de alcanzar y el tratamiento crónico con AAS posterior puede mejorar los síntomas de su asma y de su rinosinusitis crónica con poliposis nasal.

1b) Enfermedad cutánea exacerbada por AINE (ECEA): la desensibilización a AAS resulta dificultosa in algunos pacientes y los síntomas cutáneos pueden ser exacerbados por el procedimiento. Por lo tanto no está recomendada de forma general, a pesar de que se han descrito casos exitosos.

1c) Urticaria/angioedema inducida por AINE (UAIA): la desensibilización a AAS es posible en la mayoría de los pacientes y el estado de tolerancia se mantiene de forma sencilla continuando el tratamiento diario con AAS.

2) Reacciones mediadas por un mecanismo inmunológico:

2a) Urticaria/angioedema o anafilaxia inducida por un único AINE (UAAIUA): no existen datos sobre desensibilizaciones al AINE culpable en este subtipo y debido a la ausencia de reactividad cruzada con AINE de otros grupos pueden prescribirse estos sin incidencia.

2b) Reacciones de hipersensibilidad no inmediata inducidas por AINE (RHIA): no existen datos sobre desensibilización en este subtipo. Al igual que ocurre en el caso de UAAIUA pueden prescribirse AINE de otros grupos al no existir reactividad cruzada. En los pacientes con reacciones tardías severas como la necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SJS), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), neumonitis o nefritis están contraindicadas las pruebas de exposición oral al fármaco sospechoso, así como la realización de desensibilizaciones al mismo. En los casos menos severos de reacciones tardías como los exantemas maculopapulares no se han descrito desensibilizaciones en la bibliografía.

Las indicaciones de la desensibilización a AAS en pacientes con EREA y UAIA son (3):

1) antiagregación plaquetaria: tratamiento de síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular; prevención secundaria de eventos cardiovasculares (posteriormente a un síndrome coronario agudo o de un accidente cerebrovascular, pacientes con cirugía

de bypass coronario, pacientes con enfermedad arterial periférica y pacientes con síndrome antifosfolípido); y prevención primaria de eventos cardiovasculares (pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares y pacientes con síndrome antifosfolípido).

2) prevención primaria de cáncer colorectal o de ovario.

3) tratamiento crónico con AINE (pacientes con osteoartritis grave, espondiloartropatías seronegativas, ...).

4) tratamiento de la Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina (EREA) con mala evolución de su rinosinusitis y/o asma.

Protocolos de desensibilización a AAS

En el año 1922 fue descrita la primera desensibilización realizada a un paciente con EREA (4) pero no fue hasta 1980 en el que se descubrió el papel de la desensibilización a AAS y su tratamiento a diario posterior con fines terapéuticos tratando de mejorar los síntomas naso-sinusales y pulmonares de los pacientes con EREA (5). Posteriormente ha ido aplicándose la desensibilización a AAS en las diferentes indicaciones descritas anteriormente.

Los protocolos de desensibilización como tratamiento de la EREA más extendidos son los derivados de Stevenson y cols de Scripps Clinic (La Jolla, EEUU) (6). En los 7 días anteriores debe determinarse la estabilidad de la vía aérea: FEV1: >60% (>1,5 L), FEV1 (cada hora durante 3 horas): <10% variabilidad, iniciar/mantener montelukast 10 mg/24h, iniciar/mantener ICSs/LABAs, iniciar corticoides orales si FEV1 bajo o inestabilidad bronquial y suspender antihistamínicos 48 horas antes.

El Día 1 se realiza una provocación oral con 30, 45, 60, 100, 150 y 325 mg administrado cada 3 horas. Se realiza una medición del FEV1 cada hora o si aparece sintomatología sugestiva de reacción alérgica. En el caso de presentar síntomas deberá tratarse: síntomas oculares: antihistamínico tópico; síntomas nasales: antihistamínico oral o i-v y valorar descongestionante tópico; síntomas laríngeos: nebulización de adrenalina (2,5 mg/2 mL) 5 inhalaciones y pausar; síntomas bronquiales: 5 inhalaciones de β -agonista de corta duración (SABA) cada 5 minutos hasta encontrarse asintomático; molestias gastrointestinales: 50 mg ranitidina i-v; urticaria/angioedema: antihistamínico i-v; hipotensión: adrenalina 1:1000 0,3 mL i-m. Ese mismo día se repetirá la dosis causante de la reacción (provoking dose) si fuera posible.

El Día 2 debe recibir pre-tratamiento con anti-H1 y/o anti-H2 si el Día 1 presentó síntomas nasales, gastrointestinales o cutáneos. Deberá repetirse la dosis causante de la reacción (provoking dose) si no pudo administrarse el Día 1 y se continuará la administración de dosis cada 3 horas hasta alcanzar la dosis de 650 mg (... , 100, 150, 325 y 650 mg).

En el caso de que el objetivo sea la antiagregación plaquetaria (dado que la dosis requerida de AAS es menor y debe alcanzarse niveles terapéuticos con la mayor brevedad posible) han tomado especial importancia los protocolos de desensibilización a AAS que

logran alcanzar la dosis diana en menos de un día (se han descrito protocolos con una duración entre media hora y 5 horas y media) permitiendo la realización de desensibilizaciones en pacientes que requieren alcanzar dosis terapéuticas en escasas horas. Esto resulta de vital importancia en el tratamiento antiagregante urgente en pacientes con cardiopatía isquémica que van a ser sometidos a angioplastia.

Se han descrito múltiples protocolos de desensibilización rápida a AAS con diferentes dosis iniciales (mediana 1 mg, mínimo 0,1 mg y máximo 41 mg), número de dosis (mediana 6, mínimo 2 y máximo 10), intervalo entre las mismas (10-30 minutos habitualmente), dosis final (mediana 100 mg, mínimo 21 mg y máximo 325 mg) resultando en diferentes dosis acumuladas al final del procedimiento (mediana 186,4 mg, mínimo 81 mg y máximo 648,4 mg) y diferentes duraciones de los mismos (mediana 2,3 horas, mínimo 0,5 horas y máximo 5,5 horas) (ver Tabla 1). Recientemente han sido analizados varios de estos protocolos de desensibilización en pacientes que van a ser sometidos a una intervención coronaria percutánea en una revisión sistemática (7) y un meta-análisis (8).

Estudio	Dosis (mg)	Dosis acumulada (mg)	Duración (h)
Wong et al. 2000 (9)	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 20, 40, 81, 162, 325	642,4	3,5
Silberman et al. 2005(10)	a) 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 100 b) 5, 10, 20, 40, 75	a) 227 b) 150	a) 3,5 b) 2,5
Rossini et al. 2008(11)	1, 5, 10, 20, 40, 100	176	5,5
Dalmau et al. 2009(12)	0.1, 0.2, 1, 3, 10, 25, 50, 100	189,3	2,5
Ortega et al. 2010(13)	0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 100	227,5	4
Christou et al. 2011(14)	0.1, 0.3, 10, 30, 40, 81, 162, 325	648,4	2,3
De Luca et al. 2013 (15)	1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 125, 250 (i-v)	502	4
Lee et al. 2013(16)	5, 10, 20, 40, 80	155	2
McMullan y Wedner 2013 (17)	1, 10, 20, 40, 80, 160, 325	636	2
Veas et al. 2013(18)	1, 5, 10, 20, 40, 100	176	5,5
Díez-Villanueva et al. 2014(19)	0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0, 25, 50, 100	189,4	2,3
Díez-Villanueva et al. 2016(20)	12.5, 25, 50, 100	187,5	1,5
Vega et al. 2016(21)	0.1, 0.3, 1, 10, 25, 50, 100	186,4	2
Córdoba-Soriano et al. 2016(22)	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 25, 50, 100	189,4	1,8
Rossini et al. 2017(23)	1, 5, 10, 20, 40, 100	176	5,5
Cortellini et al. 2017(24)	0.1, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 25, 35	100,1	5
Al-Ahmad et al. 2018(25)	a) 21, 21, 21, 21, 41, 41, 41 b) 21, 21, 41 c) 10, 21, 21, 29 d) 21, 21, 21, 21 e) 41, 41 f) 41, 41, 41, 41, 41, 41 g) 10, 21, 21, 29 h) 21, 21, 21, 21	a) 207 b) 83 c) 81 d) 84 e) 82 f) 246 g) 81 h) 84	a) 3 b) 1 c) 2,25 d) 2,25 e) 0,5-2 f) 2,5 g) 1,5 h) 2

Se ha descrito la desensibilización a AAS utilizando la vía intranasal con acetilsalicilato de lisina (26) y recientemente con ketorolaco intranasal seguido de AAS oral con buenos resultados (27). También ha sido descrita la utilización de la vía intravenosa con acetilsalicilato de lisina en pacientes que van a ser sometidos de forma urgente a una angioplastia con colocación de stents coronarios (15).

En pacientes con mayor riesgo para la desensibilización o que ésta no se ha podido finalizar con el protocolo utilizado de forma habitual se ha descrito el uso de tratamientos coadyuvantes como omalizumab (28, 29), mepolizumab (30), misoprostol (análogo semisintético de la prostaglandina E1 (PGE1) utilizado para la prevención y tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales) (31) o la realización de polipectomía previa a la desensibilización (32).

Para mantener el estado de tolerancia, el AAS debe administrarse de forma continuada a diario, ya que el estado de tolerancia desaparece después de 2 a 5 días de suspender dicho tratamiento (3).

Papel de la desensibilización a AAS en la antiagregación plaquetaria

Los antiagregante plaquetarios ejercen un papel fundamental en el tratamiento de la cardiopatía isquémica. Existen multitud de fármacos antiagregantes que actúan a través de diversas vías, pero los de mayor utilidad en la enfermedad coronaria son los inhibidores de la COX1: AAS y triflusal; los antagonistas P2Y12: ticlopidina, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor; y los antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa: tirofiban, eptifibatido y abciximab.

El AAS constituye el fármaco antiagregante más estudiado y utilizado y según las guías de cardiopatía isquémica actuales en los pacientes alérgicos en los que es necesario el uso de AAS debe llevarse a cabo un protocolo de desensibilización rápida (33). A pesar de la inexistencia de evidencia clínica al respecto (dado que ningún trabajo ha prescindido del uso de AAS), en los pacientes con hipersensibilidad a AINE y cardiopatía isquémica crónica confirmada es frecuente la administración empírica de triflusal o clopidogrel en monoterapia.

En la actualidad la única pauta de doble antiagregación recomendada por las guías actuales es AAS más un inhibidor P2Y12 (34), por lo que en pacientes alérgicos a AAS está indicada la realización de desensibilización a la misma para su correcto tratamiento. También se han probado de forma empírica diferentes pautas de doble antiagregación en pacientes con hipersensibilidad a AINE pero sin estar avalada por ensayos clínicos: en el caso de intervención percutánea e implante de stent coronario: clopidogrel a doble dosis (o pautas de prasugrel-ticagrelor) hasta durante 1 año y en caso de síndrome coronario agudo: triflusal y un inhibidor P2Y12.

Desde un punto de vista farmacoeconómico, tanto en monoterapia como en terapia de doble antiagregación, la realización de desensibilización a AAS en los pacientes con cardiopatía isquémica resulta más económica (35).

En monoterapia el coste anual de clopidogrel o triflusal es 1142,12 % (218,13 € vs 17,64 €) y 662,76 % (134,56 € vs 17,64 €) respectivamente mayor que el de utilizar AAS (Tabla 2). Estas diferencias podrían aumentar de forma importante (entre 1408,05 % y

3778,23 %) en el caso de realizar tratamiento los primeros 1-6 meses con con prasugrel (coste entre 266,02 € y 515,52 €) o ticagrelor (coste entre 294,12 € y 684,12 €) y posteriormente con clopidogrel tal como podrían recomendar algunas guías (33).

	Precio envase	Posología	Coste/ día	Coste/ mes	Coste/ año	Diferencia con AAS
AAS 100mg	1,45€/30cp	100mg/día	0,048 €	1,45 €	17,64 €	
Triflusal 300mg	5,53€/30cp 9,23€/50cp	600mg/día	0,369 €	11,06 €	134,56 €	+662,76 %
Clopidogrel 75mg	16,81€/28cp 30,02€/50cp	75mg/día 150mg/día	0,600 € 1,201 €	18,01 € 36,02 €	219,13 € 438,26 €	+1142,12 % +2384,24 %
Ticlopidina 250mg	6,24€/20cp 15,60€/50cp	500mg/día	0,624 €	18,72 €	227,76 €	+1191,03 %
Prasugrel 10mg	63,38€/28cp	10mg/día	2,264 €	67,91 €	826,20 €	+4583,25 %
Ticagrelor 90mg	89,61€/56cp	180mg/día	3,200 €	96,01 €	1168,13 €	+6521,43 %

Precios referidos a España actualizados a fecha de agosto de 2016 (35).

En el caso de doble antiagregación la utilización de AAS más un inhibidor P2Y12 resulta más económica tal como se puede observar en la Tabla 3. Por ejemplo, AAS más clopidogrel tiene un coste anual por paciente de 236,77 €, importe muy inferior a las demás combinaciones posibles de doble antiagregación.

	AAS	Triflusal	Clopidogrel	Ticlopidina	Prasugrel	Ticagrelor
AAS		152,20 €	236,77 €	245,40 €	845,84 €	1185,77 €
Triflusal	152,20 €		353,69 €	362,32 €	962,76 €	1302,69 €
Clopidogrel	236,77 €	353,69 €		446,89 €	1047,33 €	1387,26 €
Ticlopidina	245,40 €	362,32 €	446,89 €		1055,96 €	1395,89 €
Prasugrel	845,84 €	962,76 €	1047,33 €	1055,96 €		1996,33 €
Ticagrelor	1185,77 €	1302,69 €	1387,26 €	1395,89 €	1996,33 €	

Precios referidos a España actualizados a fecha de agosto de 2016 (35).

Del mismo modo estaría indicado realizar desensibilizaciones a AAS en el caso de requerir antiagregación plaquetaria en pacientes que requieran tratamiento, prevención primaria o prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares (3, 36). En la guía para la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con accidentes cerebrovasculares y accidente isquémico transitorios elaborados de forma conjunta por la American Heart Association (AHA) y la American Stroke Association (AHA) muestran el papel esencial del AAS en monoterapia, doble antiagregación y triple terapia de forma similar a la que ocurre en patología cardiovascular (37).

Asimismo estaría indicado realizar desensibilizaciones a AAS en pacientes padezcan síndrome antifosfolípido y que requieran realizar tratamiento antiagregante como prevención primaria o secundaria de eventos cardiovasculares (3, 38). Han sido descritos varios casos de desensibilizaciones a AAS en pacientes embarazadas que padecían síndrome antifosfolípido para prevenir abortos (39).

Papel de la desensibilización a AAS en prevención primaria de cáncer

Varias organizaciones, como The United States Preventive Services Task Force (USPSTF), US Multi-society Task Force on Colorectal Cancer (USMSTF) y el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), reconocen la cantidad significativa de estudios que evalúan los efectos quimioprotectores del AAS y la evidencia resultante. Recomiendan el uso rutinario de AAS para la prevención primaria de cáncer colorectal en algunos subgrupos de pacientes para los cuales se considera que los beneficios superan los riesgos. Sin embargo, varias preguntas siguen sin respuesta, como la dosis óptima de AAS y la duración del tratamiento (40). Por este motivo en estos casos en los que estaría indicado el tratamiento con AAS de forma crónica para la prevención primaria de cáncer colorectal en pacientes con hipersensibilidad a AINE y alto riesgo de padecer un cáncer colorectal debería plantearse la necesidad de realización de una desensibilización a AAS (3).

En contraste, los efectos quimioprotectores del AAS contra otros tipos de cáncer con los que se describió el papel preventivo de AAS (ovario, endometrio, mama, próstata, melanoma y páncreas) siguen siendo un tema controvertido y se espera que los estudios prospectivos arrojen conclusiones más definitivas. Del mismo modo, los efectos quimioprotectores de otros fármacos antiplaquetarios, administrados solos o en combinación con dosis bajas de AAS, aún no están claros y deben documentarse en estudios experimentales y clínicos.(40)

Asimismo, en la actualidad hay ensayos clínicos en curso controlados con placebo de fármacos antiplaquetarios en pacientes con lesiones precancerosas o cáncer y se prevé que proporcionarán nuevos conocimientos sobre su eficacia y seguridad (40).

Papel de la desensibilización a AAS en pacientes que requieren tratamiento crónico con AINE

Ha sido una indicación clásica que continúa apareciendo en las revisiones actuales (3, 41) pero hoy en día la aparición de nuevos fármacos (inhibidores selectivos de la COX2, terapias biológicas, ...) ha hecho que caiga en desuso. Los pacientes sometidos a desensibilización con AAS se beneficiaban del efecto antiinflamatorio del tratamiento crónico con AAS, además de la posibilidad de tomar otros AINE de forma puntual y en algunos casos de poder realizar el cambio del tratamiento diario con AAS a otro AINE que estuviera más indicado para su patología (41).

Más recientemente se han descrito en la bibliografía casos clínicos de desensibilizaciones en pacientes con hipersensibilidad a AINE en los que se han realizado una desensibilización directamente con flurbiprofeno en un paciente con patología reumatológica (42) y con ibuprofeno en un paciente con miopericarditis (43).

Papel de la desensibilización a AAS en Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Aspirina (EREA)

Se ha descrito que la desensibilización a AAS y posterior tratamiento continuado con AAS en un subgrupo de pacientes con EREA produce una mejoría en la sintomatología nasal y pulmonar de estos pacientes (44-50). Los efectos naso-sinusales del tratamiento a largo plazo con AAS consisten en una mejoría de los síntomas nasales, disminución de la dosis de mantenimiento de los corticoides tópicos nasales y disminución del número de polipsectomías posteriores (45, 48, 49, 51). Los efectos pulmonares radican en una mejoría del control del asma, reducción en el número de hospitalizaciones, disminución del número de asistencias a urgencias y en asistencia a consultas ambulatorias y en algunos pacientes una reducción de la dosis diaria de corticoides orales (45, 47, 48).

La dosis de mantenimiento de AAS diaria suele ser entre 650 mg/día (325 mg/12 horas) a 1300 mg/día (650 mg/12 horas) en las diferentes series y habitualmente se trata de ir reduciendo la misma buscando la dosis más baja que pueda controlar los síntomas con menores efectos secundarios. Lee y cols (52) comparan la dosis de 650mg/día (325mg/12h) con la de 1300 mg/día (650 mg/12h) en un estudio de 137 pacientes separados en dos grupos, y encontraron que ambos grupos mostraron mejoría significativa en el número de sinusitis, intervenciones quirúrgicas de senos y hospitalizaciones por asma (todas $p<0,0001$). La presencia de anosmia, síntomas nasales/sinusales y síntomas de asma también mejoraron en ambos grupos (todas $p<0,03$). La dosis de corticosteroides orales disminuyeron en 3 y 4 veces en el grupo de 325 mg/12h y el de 650 mg/12h respectivamente. De los 137 pacientes, 32 tuvieron efectos adversos o suspendieron el tratamiento con AAS: 14 (44%) de 32 del grupo de 650 mg/12h y 18 (56%) de 32 del grupo de 325 mg/12h. El adverso más común fue la dispepsia. Lee y cols (52) concluyen que ambas dosis fueron eficaces y que los efectos secundarios ocurrieron en ambos grupos en frecuencias similares. Algunos pacientes inicialmente asignados a tomar 325 mg/12h requirieron un aumento de dosis a 650 mg/12h para un control óptimo de los síntomas.

El mecanismo exacto de la desensibilización a AAS en EREA continúa siendo desconocido, pero se piensa que produce una regulación del metabolismo del ácido araquidónico que se encuentra alterado en los pacientes con EREA, objetivándose en los pacientes con EREA que realizan tratamiento crónico con AAS una regulación a la baja de los receptores del leucotrieno E4 (LTE4), disminución de la producción de prostaglandina D2 (PGD2), aumento de los niveles de leucotrieno C4 (LTC4) y aumento de Linfopoyetina Estromal Tímica (TSLP) (53, 54).

En la literatura podemos encontrar 4 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo (44, 55-57) y 1 ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo con diseño cruzado (58). Han sido recientemente analizados en conjunto por Chu y cols en una revisión sistemática y meta-análisis (59) y por Renjiao y cols (60).

El análisis conjunto de los ensayos clínicos muestra que la desensibilización a AAS produce una importante mejoría en la calidad de vida medida mediante las escalas SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test de 22 ítems), SNOT-20 (Sino-Nasal Outcome Test de 20

ítems) o RSDI (RhinoSinusitis Disability Index). Por ejemplo en la escala SNOT-22 (rango: 0-110; valores más altos indican peor calidad de vida; MID=8,9) se calcula una diferencia media (MD) de -10,27 (IC95%: -6,39 a -14,15), un Riesgo Relativo (RR) de 2,00 (IC95%: 1,31 a 3,06) y un Número Necesario a Tratar (NNT) de 5 (IC95%: 3 a 14). (59)

Al analizar los síntomas respiratorios (utilizan diferentes escalas pero los ensayos se centraban sobretodo en los síntomas nasales) se objetiva también una importante mejoría de los mismos en los grupos de desensibilización a AAS. En la escala de la Academia Americana de Otorrinolaringología (AAO) (rango 0-20; valores más altos implican más gravedad; MID=sin datos) se aprecia una MD de -2,56 (IC95%: -1,12 a -3,92), un RR de 2,20 (IC95%: 1,55 a 2,73) y un NNT de 3 (IC95%: 2 a 7). (59)

En dos de los ensayos clínicos se comparó el FEV1 entre los grupos y el análisis conjunto muestra una mejoría en el grupo de desensibilización de 5,78% (IC95%: 2,59 a 8,96) que puede no tener significación clínica ya que es menor que el MID (10%) y de la variación diaria normal (12%) de este parámetro. (59)

Tampoco se encontraron diferencias significativas en la severidad de la rinosinusitis objetivada en la radiología mediante la escala Lund-Mackay (rango: 0-24; más alto= más grave; MID=0,5) en 3 de los ensayos clínicos, observando una MD de +0,23 (IC95%: -6,70 a 6,25) (59).

En los ensayos clínicos no se ha recogido el uso de corticoides tópicos nasales, pulmonares u orales de forma uniforme. En dos de los ensayos se encuentran diferencias en un score de medicación de 20 puntos (MID=sin datos) con una mejoría de MD 2,95 (IC95%: 1,19 a 4,71) en el grupo de desensibilización a AAS. En otros dos de los ensayos no se observan diferencias significativas en las dosis de corticoides tópicos nasales entre grupos (MD 152 µg de budesonida, IC95%: -254,17 a 558,97). (59)

Comparado con placebo, la desensibilización a AAS aumenta los efectos adversos (gastritis, sangrado gastrointestinal importante, exacerbación asmática y erupción cutánea severa) lo suficiente como para suspender el tratamiento con un RR de 4,39 (IC95%: 1,43 a 13,50) (59). Se ha objetivado que la desensibilización a AAS aumenta el riesgo de gastritis (RR de 3,84, IC95%: 1,12 a 13,19) (59). En dos de los ensayos clínicos se han notificado 2 participantes que presentaron sangrado digestivo importante, ambos pertenecientes al grupo de desensibilización a AAS. En tres de los ensayos se ha observado sin encontrar diferencias estadísticamente significativas un empeoramiento del asma con un RR de 1,76 (IC95%: 0,51 a 6,06) (59). No se han notificado muertes en los ensayos clínicos (59). Además en la bibliografía podemos encontrar la descripción de casos fuera de ensayos clínicos en los que el tratamiento crónico diario en pacientes con EREA con dosis altas de AAS se ha asociado con la aparición de pancreatitis (61-64).

Chu y cols (59) concluyen que existe moderada y alta evidencia de certeza que la desensibilización a AAS y su tratamiento posterior en pacientes con EREA reduce significativamente los síntomas de rinosinusitis y mejora su calidad de vida, pero también resulta en un aumento significativo de eventos adversos.

7. Bibliografía

1. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
2. Vidal C, Antolin D, Reano M, Valero A, Sastre J, Collaborators, et al. Safety and Quality Recommendations in Allergy Medicine (Spanish acronym, RESCAL). *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2018;28(Suppl. 1):1-39.
3. Makowska J, Makowski M, Kowalski ML. NSAIDs Hypersensitivity: When and How to Desensitize? Current Treatment Options in Allergy. 2015;2(2):124-40.
4. Widall F, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *La Presse Medicale*. 1922;30:189-93.
5. Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Aspirin-sensitive asthma: tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1980;66(1):82-8.
6. Stevenson DD, Simon RA. Selection of patients for aspirin desensitization treatment. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(4):801-4.
7. Bianco M, Bernardi A, D'Ascenzo F, Cerrato E, Omede P, Montefusco A, et al. Efficacy and Safety of Available Protocols for Aspirin Hypersensitivity for Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Survey and Systematic Review. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2016;9(1):e002896.
8. Chopra AM, Diez-Villanueva P, Cordoba-Soriano JG, Lee JKT, Al-Ahmad M, Ferraris VA, et al. Meta-Analysis of Acetylsalicylic Acid Desensitization in Patients With Acute Coronary Syndrome. *The American journal of cardiology*. 2019;124(1):14-9.
9. Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ, Maclean JA, Bloch KJ. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2000;105(5):997-1001.
10. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *The American journal of cardiology*. 2005;95(4):509-10.
11. Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, Scuri P, Invernizzi P, Bass TA, et al. Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. *The American journal of cardiology*. 2008;101(6):786-9.
12. Dalmau G, Gaig P, Gazquez V, Merce J. Rapid desensitization to acetylsalicylic acid in acute coronary syndrome patients with NSAID intolerance. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(2):224-5.
13. Ortega-Loayza AG, Raza S, Minisi AJ, Topaz O, Heller A, Jovin IS. Aspirin desensitization/challenge in 3 patients with unstable angina. *The American journal of the medical sciences*. 2010;340(5):418-20.
14. Christou A, Kafkas N, Marinakos A, Katsanos S, Papanikitas K, Patsilinos S. Rapid desensitisation of patients with aspirin allergy who undergo coronary angioplasty. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2011;52(4):307-10.
15. De Luca G, Verdoia M, Binda G, Schaffer A, Suryapranata H, Marino P. Aspirin desensitization in patients undergoing planned or urgent coronary stent implantation. A single-center experience. *International journal of cardiology*. 2013;167(2):561-3.
16. Lee JK, Tsui KL, Cheung CY, Chau CH, Chan HL, Wu KL, et al. Aspirin desensitisation for Chinese patients with coronary artery disease. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi*. 2013;19(3):207-13.
17. McMullan KL, Wedner HJ. Safety of aspirin desensitization in patients with reported aspirin allergy and cardiovascular disease. *Clinical cardiology*. 2013;36(1):25-30.
18. Veas PN, Martinez G, Jalil MJ, Martinez SA, Castro GP. [Rapid aspirin desensitization in patients with a history of aspirin hypersensitivity requiring coronary angioplasty. Report of four cases]. *Revista medica de Chile*. 2013;141(2):255-9.

19. Díez-Villanueva P, Pineda R, Sánchez PL, Tornero P, Fernández-Aviles F. Desensitization to acetylsalicylic acid in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Experience in a tertiary center. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(6):494-6.
20. Díez-Villanueva P, Antuna P, Mugica MV, Belver MT, Aguilar R, Alfonso F. Aspirin desensitization in patients with acute coronary syndrome. *Medicina intensiva*. 2016;40(7):452-4.
21. Vega Hernández B, Bangueses Quintana R, Samaniego Lampon B, Lozano Martínez-Luengas I, Gala Ortiz G, Segovia Martínez de Salinas E. Rapid Desensitization to Aspirin in Patients With Coronary Artery Disease: A Single Center Experience. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(8):795-7.
22. Córdoba-Soriano JG, Corbi-Pascual M, López-Neyra I, Navarro-Cuartero J, Hidalgo-Olivares V, Barrionuevo-Sánchez MI, et al. Early aspirin desensitization in unstable patients with acute coronary syndrome: Short and long-term efficacy and safety. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2016;5(7):41-50.
23. Rossini R, Iorio A, Pozzi R, Bianco M, Musumeci G, Leonardi S, et al. Aspirin Desensitization in Patients With Coronary Artery Disease: Results of the Multicenter ADAPTED Registry (Aspirin Desensitization in Patients With Coronary Artery Disease). *Circulation Cardiovascular interventions*. 2017;10(2).
24. Cortellini G, Romano A, Santucci A, Barbaud A, Bavbek S, Bignardi D, et al. Clinical approach on challenge and desensitization procedures with aspirin in patients with ischemic heart disease and nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy*. 2017;72(3):498-506.
25. Al-Ahmad M, Rodríguez-Bouza T, Nurkic M. Establishing a Safe Administration of ASA in Cardiovascular Patients with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity with Skin and/or Respiratory Involvement. *International archives of allergy and immunology*. 2018;175(4):237-45.
26. Patriarca G, Bellioni P, Nucera E, Schiavino D, Papa G, Schinco G, et al. Intranasal treatment with lysine acetylsalicylate in patients with nasal polyposis. *Annals of allergy*. 1991;67(6):588-92.
27. Lee RU, White AA, Ding D, Dursun AB, Woessner KM, Simon RA, et al. Use of intranasal ketorolac and modified oral aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2010;105(2):130-5.
28. Lang DM, Aronica MA, Maierson ES, Wang XF, Vasas DC, Hazen SL. Omalizumab can inhibit respiratory reaction during aspirin desensitization. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2018;121(1):98-104.
29. Jean T, Eng V, Sheikh J, Kaplan MS, Goldberg B, Jau Yang S, et al. Effect of omalizumab on outcomes in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy and asthma proceedings*. 2019;40(5):316-20.
30. Mahdavinia M, Batra PS, Codispoti C. Mepolizumab utility in successful aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease in a refractory case. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2019;123(3):311-2.
31. Walters KM, Simon RA, Woessner KM, Wineinger NE, White AA. Effect of misoprostol on patients with aspirin-exacerbated respiratory disease undergoing aspirin challenge and desensitization. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2017;119(1):71-6.
32. Shah SJ, Abuzeid WM, Ponduri A, Pelletier T, Ren Z, Keskin T, et al. Endoscopic sinus surgery improves aspirin treatment response in aspirin-exacerbated respiratory disease patients. *International forum of allergy & rhinology*. 2019;9(12):1401-8.
33. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery

- (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European heart journal*. 2014;35(37):2541-619.
34. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*. 2019;40(2):87-165.
 35. Cubero JL, Simo Sanchez B, Millan P, Colas C. Aspirin desensitization in patients with coronary artery disease: Cost savings. *Medicina intensiva*. 2017;41(7):446-7.
 36. Zuckerman SL, Seder DB, Tsujiura C, Cushing D, Gallup H, Mocco J, et al. Aspirin allergy desensitization in cerebrovascular disease. A report of two cases, literature review and management guide for the neurointerventionalist. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*. 2014;20(1):5-11.
 37. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236.
 38. Cernadas JR, Leblanc A, de Castro ED. Desensitisation to aspirin in antiphospholipid antibody syndrome. *Allergologia et immunopathologia*. 2013;41(6):420-2.
 39. Alijotas-Reig J, San Miguel-Moncin M, Cistero-Bahima A. Aspirin desensitization in the treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy in ASA-sensitive patients. *American journal of reproductive immunology*. 2006;55(1):45-50.
 40. Frere C, Lejeune M, Kubicek P, Faille D, Marjanovic Z, Groupe Francophone Thrombose et C. Antiplatelet Agents for Cancer Prevention: Current Evidences and Continuing Controversies. *Cancers*. 2019;11(11).
 41. Stevenson DD. Aspirin Desensitization. *Allergy and asthma proceedings*. 1986;7(2):101-4.
 42. Douglas DM, Ward L, Brown JS. Nonsteroidal antiinflammatory drug desensitization using flurbiprofen (Ansaid). *Annals of allergy*. 1993;71(5):459-60.
 43. Cortellini G, Lippolis D, Amati S, Piovaccari G, Cortellini F, Ballardini G. Effective Ibuprofen Desensitization in a Patient with Myopericarditis. *Pharmacology*. 2019;103(3-4):111-3.
 44. Swierczynska-Krepa M, Sanak M, Bochenek G, Strek P, Cmiel A, Gielicz A, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(4):883-90.
 45. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;111(1):180-6.
 46. Comert S, Celebioglu E, Yucel T, Erdogan T, Karakaya G, Onerci M, et al. Aspirin 300 mg/day is effective for treating aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy*. 2013;68(11):1443-51.
 47. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2003;90(3):338-41.
 48. Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Long-term effects of aspirin desensitization--treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1990;85(1 Pt 1):59-65.
 49. Rozsasi A, Polzehl D, Deutschle T, Smith E, Wiesmiller K, Riechelmann H, et al. Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily. *Allergy*. 2008;63(9):1228-34.
 50. Kowalski ML, Grzelewska-Rzymowska I, Szmidt M, Rozniecki J. Clinical efficacy of aspirin in "desensitised" aspirin-sensitive asthmatics. *European journal of respiratory diseases*. 1986;69(4):219-25.

51. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1984;74(4 Pt 2):617-22.
52. Lee JY, Simon RA, Stevenson DD. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2007;119(1):157-64.
53. Bobolea I, Del Pozo V, Sanz V, Cabanas R, Fiandor A, Alfonso-Carrillo C, et al. Aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease: New insights into the molecular mechanisms. *Respiratory medicine*. 2018;143:39-41.
54. Hill J, Burnett T, Katial R. Mechanisms of Benefit with Aspirin Therapy in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2016;36(4):735-47.
55. Esmaeilzadeh H, Nabavi M, Aryan Z, Arshi S, Bermanian MH, Fallahpour M, et al. Aspirin desensitization for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clinical immunology*. 2015;160(2):349-57.
56. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtman I, Springer J, Fennan N, Fraessdorf N, et al. Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy*. 2013;68(5):659-65.
57. Mortazavi N, Esmaeilzadeh H, Abbasnazari M, Babaie D, Alyasin S, Nabavizadeh H, et al. Clinical and Immunological Efficacy of Aspirin Desensitization in Nasal Polyp Patients with Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*. 2017;16(4):1639-47.
58. Stevenson DD, Pleskow WW, Simon RA, Mathison DA, Lumry WR, Schatz M, et al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1984;73(4):500-7.
59. Chu DK, Lee DJ, Lee KM, Schunemann HJ, Szczeklik W, Lee JM. Benefits and harms of aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. *International forum of allergy & rhinology*. 2019;9(12):1409-19.
60. Renjiao L, Fengming L. The safety and efficacy of aspirin desensitization combined with long-term aspirin therapy in Aspirin-exacerbated respiratory disease. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2020;Ahead of Print(10.18176/jiaci.0433).
61. Durrani SR, Kelly JT. Pancreatitis as a complication of aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(1):244-6.
62. Hoyte FC, Weber RW, Katial RK. Pancreatitis as a novel complication of aspirin therapy in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(6):1684-6.
63. Luskin KT, Bosso JV, Simon RA. Intranasal ketorolac-induced pancreatitis as a complication of modified oral aspirin desensitization in a patient with aspirin-exacerbated respiratory disease. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2019.
64. Stevenson DD, White AA, Simon RA. Aspirin as a cause of pancreatitis in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012;129(6):1687-8.