



# Eficacia de medicamentos biológicos en el tratamiento de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina

## Efficacy of biologic medications in the treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease.

Rodrigo Bolado Hadad,<sup>1</sup> Marcos Alejandro Jiménez Chobillón,<sup>2</sup> María de la Luz Hortensia García Cruz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

<sup>2</sup> Médico adscrito al Departamento de la Especialidad de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México.

### Correspondencia

Rodrigo Bolado Hadad  
dr.rodrigobolado@gmail.com

**Recibido:** 25 de febrero 2026

**Aceptado:** 25 de mayo 2026

**Este artículo debe citarse como:** Bolado-Hadad R, Jiménez-Chobillón MA, García-Cruz MLH. Eficacia de medicamentos biológicos en el tratamiento de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. An Orl Mex 2026; 71 (3): 201-219.

## PARA DESCARGA

<https://doi.org/10.24245/aorl.v71i3.11032>

<https://otorrino.org.mx>  
<https://nietoeditores.com.mx>

### Resumen

**OBJETIVO:** Describir la eficacia de los medicamentos biológicos (dupilumab y mepolizumab) en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina atendidos en un instituto de tercer nivel.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal, en el que se incluyeron pacientes mayores de 12 años con diagnóstico clínico de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos. Los sujetos debían cumplir los criterios de EUFOREA para terapia biológica. Se evaluó la calidad de vida mediante el cuestionario SNOT-22, el control del asma con el *Asthma Control Test* (ACT) y el apego con el Test de Adhesión a Inhaladores (TAI). También se analizaron hallazgos endoscópicos de poliposis nasal, función pulmonar por espirometría y pruebas de función olfatoria antes y después del tratamiento.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 23 pacientes. Con la administración de biológicos se observó una mejoría en los resultados endoscópicos, clínicos y radiológicos, así como una reducción significativa en el tamaño de los pólipos nasales y en los síntomas subjetivos medidos por el SNOT-22. Hubo un incremento en el control del asma (puntaje ACT) y en los valores de la función pulmonar (FEV1).

**CONCLUSIONES:** Los medicamentos biológicos son una opción terapéutica eficaz para pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina de difícil control porque logran mejorías sostenidas en la calidad de vida, la función olfatoria y el control del asma, con un perfil de seguridad adecuado.

**PALABRAS CLAVE:** Asma; aspirina; dupilumab; mepolizumab; pólipos nasales; rinosinusitis; calidad de vida.

## Abstract

**OBJECTIVE:** To describe the efficacy of biologic medications (dupilumab and mepolizumab) in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease treated at a tertiary care institute.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective, descriptive, and cross-sectional study including patients older than 12 years with a clinical diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. Subjects had to meet EUFOREA criteria for biologic therapy. Quality of life was assessed using the SNOT-22 questionnaire, asthma control with the Asthma Control Test (ACT), and adherence with the Test of Adherence to Inhalers (TAI). Endoscopic findings of nasal polyposis, lung function via spirometry, and olfactory function tests were also analyzed before and after treatment.

**RESULTS:** Twenty-three patients were included. The use of biologics showed improvement in endoscopic, clinical, and radiological results. A significant reduction in nasal polyp size and subjective symptoms measured by SNOT-22 was observed. There was an increase in asthma control (ACT score) and lung function values (FEV1).

**CONCLUSIONS:** Biologic medications are an effective therapeutic option for patients with difficult-to-control aspirin-exacerbated respiratory disease, achieving sustained improvements in quality of life, olfactory function, and asthma control, with an appropriate safety profile.

**KEYWORDS:** Asthma; Aspirin; Dupilumab; Mepolizumab; Nasal polyps; Rhinosinusitis; Quality of Life.

## ANTECEDENTES

### Rinosinusitis crónica

La rinosinusitis crónica se define como un grupo de enfermedades en las que existe inflamación de la mucosa de la nariz y senos paranasales, caracterizada por múltiples síntomas, presentes durante al menos 12 semanas, acompañados de hallazgos histológicos, radiológicos y laboratoriales.

Es una de las enfermedades crónicas de mayor repercusión en todo el mundo, con una incidencia del 12.3% en Estados Unidos y del 10.9% en Europa, con una prevalencia estimada que inicia entre el 1-2.5% de la población en el caso de la enfermedad diagnosticada por médicos, con potencial de alcanzar un 12%, según algunos estimados realizados con cuestionarios de tamizaje. No obstante, se ha visto que alrededor del 40% de los pacientes cuyo diagnóstico se establece con base en los síntomas no demuestran hallazgos endoscópicos o radiológicos de la enfermedad.<sup>1,2</sup>

El efecto económico es destacable al generar síntomas importantes para el funcionamiento en las actividades cotidianas y costos notorios para los sistemas de salud. Los síntomas sinonasaes, en el sueño, el estado de ánimo y en el funcionamiento pulmonar repercuten de forma negativa en la calidad de vida y capacidad laboral de los pacientes que, principalmente, se encuentran en edad laboral, lo que genera un costo indirecto a la salud estimado en 20 mil millones de dólares al año en Estados Unidos. El costo directo para la atención de la rinosinusitis crónica afecta de múltiples formas, principalmente en la cantidad de visitas a consulta, la prescripción de medicamentos y la necesidad de distintos procedimientos quirúrgicos. En Estados Unidos se estima un costo aproximado anual de 10-13 mil millones de dólares.<sup>3</sup>

Los síntomas se clasifican en mayores y menores; se consideran síntomas mayores la obstrucción nasal, plenitud facial y rinorrea anterior o descarga retronasal. Los síntomas menores son: rinorrea purulenta, hiposmia-anosmia, cefalea, tos, odontalgia, plenitud ótica, halitosis y fatiga. Estos síntomas se complementan con otros hallazgos clínicos (a través de la endoscopia nasal: poliposis nasal, descarga nasal, ocupación del meato medio) y de imagen (principalmente con tomografía computada y resonancia magnética, utilizando la clasificación de Lund-Mackay). La rinosinusitis crónica suele clasificarse según la EPOS 2020 (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*) en primaria y secundaria; posteriormente se subclasificó de acuerdo con su distribución anatómica, dominancia de endotipo

según marcadores inflamatorios y por los distintos fenotipos; la presencia o ausencia de pólipos nasales (rinosinusitis crónica con y sin pólipos nasales destaca como otra forma de clasificación.<sup>4,5</sup>

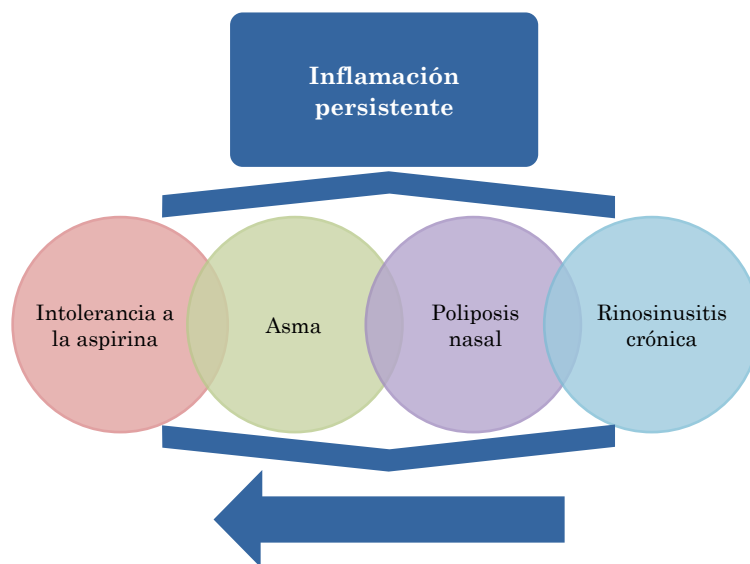
### Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos es un padecimiento inflamatorio crónico, eosinofílico, que se caracteriza por asma, rinosinusitis crónica (o ambas) con poliposis nasal, que se exagera por el consumo de antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico. La correlación la describió Widal, posteriormente se estableció la tríada clínica de Samter y Beer, que se define como rinosinusitis crónica con pólipos, asma y reacciones a los inhibidores de ciclooxigenasa 1 y ácido acetilsalicílico.<sup>6,7,8</sup>

Los síntomas son agresivos y difíciles de tratar; suelen iniciar con la enfermedad nasal, posteriormente se agregan asma y sensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos y aspirina. La exacerbación del cuadro clínico con el consumo de estos medicamentos suele sobrevenir en las primeras tres horas posexposición.<sup>7,8</sup> **Figura 1**

### Epidemiología

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos afecta al 0.3-0.9% de la población en Estados Unidos, aumenta hasta el 3-20% de la población asmática, así como al 30-40% de los asmáticos que, además, padecen pólipos nasales. Se estima que el 10% de los pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos nasales tienen diagnóstico de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos; sin embargo, hay un hueco en el conocimiento epidemiológico de la enfermedad que debe evaluarse para hablar de cifras reales en cuanto a su prevalencia. Es más común en mujeres, quienes suelen padecer una enfermedad más temprana y grave. Se manifiesta comúnmente entre los 20 y 40 años de edad.<sup>6,7,9</sup>



**Figura 1**

Historia natural de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.  
Fuente: Jiménez-Chobillon M, García Cruz M, 2012.

## Fisiopatología

La fisiopatología de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos no se ha descrito en su totalidad; sin embargo, se conoce su relación con anomalías en el metabolismo del ácido araquidónico, a través de las vías de la 5-lipooxigenasa, 15-lipooxigenasa y ciclooxigenasa-1. La vía de la 5-lipooxigenasa produce cisteinil-leucotrienos, específicamente leucotrienos C4, D4 y E4, así como el 15-hidroxyeicosatetraenoico (15-HETE). En la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos, se ha visto aumento en la expresión de enzimas productoras de leucotrienos, como la 5-lipooxigenasa (5-LO) y la LTC4 sintasa, así como aumento en los receptores CysLT1 que, a su vez, incrementa la producción de cisteinil-leucotrienos, asociado con disminución en los productos de la vía de la ciclooxigenasa-1. Esto genera un ambiente proinflamatorio, que se caracteriza por aumento en la permeabilidad y vasodilatación de la vasculatura nasal, que lleva a edema de la mucosa, congestión nasal y, a la larga, a aparición de pólipos nasales, mismos efectos que se replican en las vías respiratorias inferiores, lo que causa aumento en la producción de secreciones y broncoconstricción.<sup>6,7</sup>

Las interleucinas 4, 5 y 13 son, principalmente, producidas por CD4 Th2, así como por las células linfoides innatas tipo 2, mastocitos, eosinófilos, basófilos, CD8 y células NK en menor grado. Son las principales mediadoras de la inflamación tipo Th2. Estas citocinas generan el cambio de anticuerpos IgM a IgE en los linfocitos B y las células plasmáticas; aumentan la contractilidad del músculo liso e inducen el reclutamiento de eosinófilos a través de la síntesis de eotaxinas. La interleucina 13, de igual forma, estimula la producción de moco y la expresión de sintasa de óxido nítrico, a través de la hiperplasia de células caliciformes. Todos estos cambios llevan a un aumento significativo en la hiperreactividad bronquial. La interleucina 4 aumenta la expresión de leucotrieno-C4-sintasa (LTC4S) en mastocitos y eosinófilos y se ha asociado con un incremento en la expresión de receptores de cisteinil leucotrienos y con disminución en la expresión de ciclooxigenasa 2. Se ha comprobado un aumento de interleucina 4 (IL-4) en pacientes alérgicos asmáticos y con rinosinusitis crónica con pólipos nasales y el papel de la interleucina 4 en enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos se basa en la sobreestimulación de la leucotrieno-C4-sintasa, misma que incrementa la producción de los cisteinil-leucotrienos. De igual forma, se asocia con la expresión de receptores de cisteinil-leucotrienos 1 y 2 en mastocitos y eosinófilos, así como con la inhibición de la ciclooxigenasa 2, lo que disminuye la producción de prostaglandina E2, perdiendo su efecto antiinflamatorio.<sup>7,10,11</sup>

La linfopoyetina tímica estromal induce la generación de citocinas tipo 2 por mastocitos y células linfoides innatas del grupo 2 y puede activar eosinófilos y mastocitos. La prostaglandina D2 derivada de los mastocitos es un efector importante de la respuesta inmunitaria tipo Th2, impulsada por la linfopoyetina tímica estromal, lo que sugiere una desregulación del sistema inmunitario innato que contribuye a la fisiopatología de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos.<sup>12</sup>

El papel de la eotaxina y eotaxina-2 en la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos tiene lugar a través de la quimiotaxis de eosinófilos al sitio de inflamación, y está documentado el aumento de estos marcadores en pólipos nasales, especialmente la eotaxina-2. De igual forma, se ha reportado un aumento de la eotaxina-2 en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos en comparación con pacientes con asma tolerantes a antiinflamatorios no esteroideos y se ha encontrado una relación directamente proporcional entre el incremento en la eotaxina-2 y la severidad del asma, medido por el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1).<sup>13</sup>

## Cuadro clínico

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos se caracteriza por asma y rinosinusitis crónica grave, de difícil control, habitualmente corticodependiente. Los síntomas iniciales son habitualmente de origen nasal, el principal es la congestión u obstrucción nasal. Posteriormente, a medida que aumentan en tamaño los pólipos nasales, se agregan otros síntomas característicos, mayores y menores, de la rinosinusitis crónica. Los pólipos nasales suelen afectar al 90% de los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos y suelen ser resistentes al tratamiento médico convencional o a tratamientos quirúrgicos, por lo que en los pacientes suelen practicarse múltiples procedimientos quirúrgicos; en ocasiones, antes del diagnóstico de la enfermedad, con altas tasas de recurrencia. Antes de los dos años del inicio de los síntomas nasales, suelen sobrevenir los síntomas de la vía aérea inferior, caracterizados, principalmente, por tos, disnea, opresión torácica y sibilancias. Posterior a ello suele ocurrir el primer episodio de intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos o AAS.<sup>4,10,14</sup>

El efecto en la calidad de vida de la rinosinusitis crónica puede medirse por distintos métodos autodiagnósticos, entre los que destaca el *Sino-Nasal Outcome Test* (SNOT-22), una encuesta de 22 elementos, calificados del 0-5 según la gravedad del problema (0: ausencia de problema, 5: problema grave) que evalúa los síntomas nasales en la calidad de vida y da un valor numérico al efecto percibido por el paciente que va del 0 al 110. Por lo general, se utiliza para valorar el control de la enfermedad y el efecto en las actividades cotidianas y puede usarse como criterio para la indicación de otro tipo de tratamiento, como los nuevos medicamentos biológicos. Se ha validado para la población mexicana en estudios efectuados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.<sup>15,16</sup>

De los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos, el 50% padece asma grave, de inicio generalmente posterior a los 30 años, con tendencia a una obstrucción persistente del flujo de aire que se alivia mínimamente después de la inhalación de un agonista  $\beta_2$ . En particular, el asma no atópica en mujeres con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos tiende a volverse intratable. Sin embargo, hay algunos pacientes (alrededor del 10%) cuyos síntomas son leves y solo padecen ataques de asma cuando toman algún antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los mecanismos de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos intratable siguen sin estar claros.

El control del asma, según las guías GINA 2021 (*Global Initiative for Asthma 2021*), se clasifica en bien controlada, parcialmente controlada y no controlada, según la existencia de síntomas diurnos, despertares nocturnos y uso de medicamentos de rescate. De igual forma, pueden aplicarse cuestionarios subjetivos, como la Prueba de Control del Asma (*Asthma Control Test*, ACT) y el Test de Adhesión a los Inhaladores (TAI), con los que se cuantifica la eficacia del tratamiento y el apego al mismo. La ACT es una encuesta de 5 ítems, con una puntuación de entre 5 y 25 puntos, que permite una estimación numérica de los síntomas percibidos por los pacientes; los clasifica en 3 grupos: los bien controlados (igual o mayor de 20 puntos), parcialmente controlados (16-19 puntos) y mal controlados (igual o menor a 15 puntos).

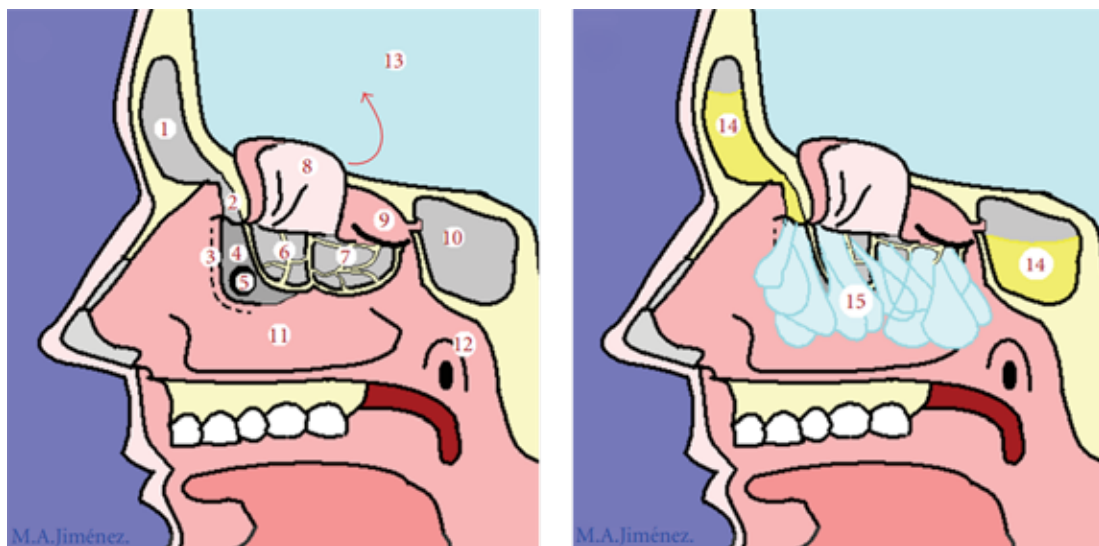
El TAI se utiliza para valorar el apego a los inhaladores, así como las probables causas asociadas con un apego incorrecto a los mismos. Tiene 10 ítems con un puntaje de 0 a 5 cada uno. Un puntaje igual a 50 indica buen apego, entre 46 y 49 puntos apego intermedio y menor o igual a 45 mal apego.<sup>17,18,19</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos suele ser clínico, con la coexistencia de síntomas mayores y menores de rinosinusitis crónica con pólipos nasales, acompañados del resto de la tríada clínica, identificada tras realizar una historia clínica adecuada. Suele recurrirse a auxiliares al diagnóstico, como la endoscopia nasal y los estudios de imagen, principalmente, la tomografía computada de senos paranasales, para determinar la existencia de pólipos nasales y su extensión. Para pacientes en quienes hay duda en cuanto al diagnóstico, existen estudios como el reto de aspirina, cuyo objetivo es identificar la sensibilidad a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y aspirina en pacientes sin antecedente de intolerancia a AINEs y con sospecha de la enfermedad. Este reto puede hacerse con modalidad oral, bronquial, nasal o intravenosa. La nasal es la más segura; sin embargo, en otros países el oral es el patrón de referencia.<sup>5,10</sup> **Figura 2**

## Tratamiento

El tratamiento médico de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, al igual que de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales en general, inicia con lavados y esteroides nasales, como la mometasona y fluticasona, que se considera el tratamiento patrón de referencia, indicado en la mayoría de los pacientes como tratamiento único o auxiliar a otras modalidades terapéuticas. Suele ir acompañado de otras medidas en caso de ser necesario, como las higiénico-dietéticas, principalmente el consumo disminuido de alimentos ricos en salicilatos, evitar el consumo de aspirina y antiinflamatorios no esteroideos, la administración de corticosteroides sistémicos e inhalados y de modificadores de leucotrienos, la desensibilización a la aspirina y la cirugía endoscópica de senos paranasales, así como biológicos en casos que lo ameriten.<sup>4,20</sup>



**Figura 2**

Representación esquemática de una anatomía nasosinusal normal *vs* poliposis nasosinusal. Seno frontal (1), receso frontal (2), proceso uncinado (3), hiato semilunar (4), ostium del seno maxilar (5), celdillas etmoidales anteriores (6), celdillas etmoidales posteriores (7), cornete medio (8), cornete superior (9), seno esfenoidal (10), cornete inferior (11), trompa de Eustaquio (12), fosa craneal anterior (13), secreciones retenidas en seno frontal y esfenoidal (14), pólipos nasales (15).

Fuente: Jiménez-Chobillón M, García Cruz M, 2012.

La desensibilización a la aspirina se asocia con disminución en los efectos proinflamatorios de la interleucina 4, que bloquea la inhibición de síntesis de prostaglandinas y disminuyendo la expresión de la IL-4. Se lleva a cabo con dosis bajas (20-40 mg) de aspirina, que se incrementan de forma horaria hasta obtener una reacción; una vez obtenida, se repite la dosis y se aumenta a tolerancia hasta 325 mg, con un incremento posterior a 650 mg; esta dosis se mantiene cada 12 horas. Suele tener una tasa de respuesta de, incluso, el 69%. Los principales efectos adversos suelen estar relacionados con las reacciones de intolerancia al medicamento, por lo que la vigilancia hospitalaria es necesaria durante la intervención.<sup>4,11,20</sup>

### **Tratamiento quirúrgico**

El tratamiento quirúrgico suele estar reservado para pacientes con ausencia de control de la enfermedad, sin mejoría en las escalas de síntomas a pesar de buen apego al tratamiento médico, que, incluso, requieran dos o más ciclos de esteroide al año. Se han descrito múltiples procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de la rinosinusitis crónica con pólipos nasales de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos; destacan la cirugía endoscópica funcional (*Full House FESS*) y la nasalización.<sup>8,10,21</sup>

Jankowski describió la nasalización, posteriormente la modificaron Jiménez-Chobillón y colaboradores. En este procedimiento se hace una etmoidectomía bilateral con esqueletonización de la mucosa, así como una resección del cornete medio, antrostomía maxilar bilateral y esfenoïdotomía bilateral, acompañado de un acceso del seno frontal. En la técnica modificada, se preserva la lamela basal del cornete medio y se opta por su medialización; se hace la esfenoïdotomía y acceso del seno frontal únicamente en casos necesarios.<sup>21,22</sup>

La cirugía endoscópica funcional se diferencia de la nasalización por la preservación de la mucosa etmoidal.<sup>23</sup>

### **Medicamentos biológicos**

Recientemente surgieron los medicamentos biológicos como opciones para el tratamiento de los pólipos nasales y asma y su popularidad como posible tratamiento contra la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos ha ido en aumento. Actualmente se dispone de anticuerpos anti-IgE (omalizumab), anti IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), anti IL-4 e IL-13.<sup>4,24-27</sup>

Las indicaciones de los medicamentos biológicos en pacientes con rinosinusitis crónica con poliposis nasal, según EUFOREA (*European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases*), son:<sup>28</sup>

- Poliposis nasal bilateral
- Los siguientes criterios (tres en caso de tener antecedente de intervención quirúrgica y cuatro en caso de no tener antecedente de procedimiento quirúrgico):
  - Evidencia de inflamación tipo 2 (eosinofilia tisular mayor a 10 por campo de alto poder, eosinofilia sérica mayor o igual a 150 o IgE sérica mayor o igual a 100)
  - Requerimiento de dos o más ciclos de corticosteroides sistémicos en un año o uso de esteroides sistémicos a dosis bajas durante más de tres meses
  - Repercusión significativa en la calidad de vida (SNOT-22 mayor o igual a 40)

- Pérdida significativa del olfato
- Diagnóstico de asma con necesidad de corticoesteroides inhalados

Las indicaciones para el uso de medicamentos biológicos en pacientes con asma, según GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2021 son los siguientes:<sup>17</sup>

- Altas dosis de esteroides más un segundo controlador
- Seis meses o más con síntomas no controlados
- Una exacerbación por año que requiera esteroides sistémicos u hospitalización
- ACT (*Asthma Control Test*) menor a 20

Una de las grandes incógnitas respecto del uso de biológicos es el costo. Se estima que el asma afecta, aproximadamente, a 300 millones de personas en todo el mundo, con un costo aproximado de 5000 dólares anuales por cada paciente. De igual forma, en el caso de la rinosinusitis crónica, se ha visto un costo anual aproximado de 8200 a 10,500 dólares por caso. Aunque la información al respecto de los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos es aún poco concluyente, se estima que el costo del tratamiento de estos pacientes es aún mayor que en los sujetos tolerantes a aspirina; sin embargo, al comparar el costo de los medicamentos biológicos con el de la cirugía endoscópica funcional, es necesario obtener mejoría significativa y sostenida en la calidad de vida con el uso de medicamentos biológicos para poder justificar su uso.<sup>29</sup>

Este estudio está enfocado a dupilumab y mepolizumab, al ser los administrados en los pacientes estudiados.

### *Dupilumab*

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que inhibe las interleucinas 4 y 13 a través de su unión con la subunidad alfa del receptor IL-4, bloqueando la transducción de señales activada por interleucinas 4 y 13, que lleva a una inhibición de la señalización de STAT6 (transductor de señales y activador de la transcripción 6); de esta manera se inhiben las respuestas inducidas por citocinas, quimiocinas y la producción de IgE. Está aprobado para el tratamiento del asma y dermatitis atópica, que se caracterizan por una inflamación de tipo T2, en la que sobreviene la eosinofilia sérica y un incremento en la fracción exhalada de óxido nítrico.<sup>30,31</sup>

En un artículo publicado por Castro y su grupo en 2018, se comprobó la utilidad del dupilumab en pacientes con asma moderada a grave, con disminución en la cantidad de exacerbaciones en un año y aumento en FEV1.<sup>32</sup>

En 2016 Bachert y colaboradores publicaron el primer estudio de fase 2 en el que administraron dupilumab a pacientes con rinosinusitis crónica con poliposis nasal. Inicialmente indicaron tratamiento tópico intranasal con furoato de mometasona durante 4 semanas, seguido por una dosis inicial de dupilumab de 600 mg vía subcutánea; continuaron con 15 dosis semanales de 300 mg y compararon a los pacientes con un grupo placebo. En este estudio, se reportaron mejorías significativas en los resultados endoscópicos, clínicos y radiológicos, así como en la calidad de vida de los pacientes y

disminución en el requerimiento de procedimientos quirúrgicos. Este protocolo culminó en 2019 con un estudio de fase 3 (LIBERTY NP SINUS-24 y LIBERTY NP SINUS-52) en el que, además de corroborar los resultados descritos en el estudio de fase 2 en pacientes con rinosinusitis crónica y poliposis nasal, se generó un subgrupo de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, quienes, de igual forma, mostraron reducción significativa del tamaño de los pólipos nasales y alivio de los síntomas nasales, con resultados similares a los de los pacientes tolerantes a antiinflamatorios no esteroideos.<sup>33</sup>

### *Mepolizumab*

Es un anticuerpo monoclonal humanizado, cuyo blanco es la interleucina 5 y su receptor activado en eosinófilos principalmente; sin embargo, se ha visto que actúa en múltiples líneas celulares, principalmente mastocitos, basófilos, linfocitos B y T y células epiteliales.<sup>34</sup>

Su efectividad en pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos nasales se demostró en el estudio SYNAPSE, un ensayo multicéntrico, controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego, en el que se administró mepolizumab 100 mg o placebo durante 4 semanas, acompañado del tratamiento estándar por 52 semanas, demostrando un efecto positivo en el tamaño de los pólipos nasales y en las escalas subjetivas de síntomas, principalmente de obstrucción nasal, en comparación con el placebo, sin levantar señales de alarma en cuanto a efectos adversos o precauciones de seguridad para los pacientes.<sup>25</sup>

El objetivo general de este estudio fue describir la eficacia de los medicamentos biológicos prescritos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias para el tratamiento de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.

Los objetivos específicos fueron:

- Definir el efecto en la calidad de vida de los pacientes con la enfermedad al iniciar el tratamiento biológico por medio de cuestionarios.
- Conocer los cambios subjetivos en síntomas nasales medidos por el cuestionario *Sino-Nasal Outcome Test-22*.
- Conocer los cambios subjetivos en síntomas relacionados con el asma medidos por el cuestionario *Asthma Control Test*, así como el apego al tratamiento por medio del Test de Adhesión a los Inhaladores.
- Describir los hallazgos endoscópicos (estadificación endoscópica) en cuanto a la poliposis nasal al inicio y después de uno y tres meses.
- Establecer el cambio en el olfato en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos según estudios de umbrales, identificación y discriminación olfatoria antes y después del tratamiento.
- Cuantificar el cambio en los marcadores de inflamación al inicio y al final del tratamiento.
- Conocer los valores de la función pulmonar por espirometría al inicio y al terminar el tratamiento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal, efectuado en la clínica Intolerancia a la Aspirina, Poliposis Nasal y Asma (IAPA), Departamento de Otorrinolaringología, del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

*Criterios de inclusión:* pacientes mayores de 12 años de edad, con diagnóstico clínico de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, confirmado por estudios de provocación con ácido acetilsalicílico (oral, bronquial, nasal o intravenoso) o por antecedente de dos o más crisis asmáticas severas o de una crisis asmática casi fatal que hubiera llevado al paciente a terapia intensiva, siempre desencadenadas tras la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos o aspirina, que mantuvieran seguimiento en la clínica de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos del instituto, que cumplieran con los criterios de EUFOREA para la administración de medicamentos biológicos y que hubieran recibido ese tratamiento.

*Criterios de exclusión (basados en EPOS y EUFOREA):* rinosinusitis crónica sin poliposis nasal, ausencia de inflamación tipo 2, fibrosis quística, poliposis nasal unilateral, mucocelares, inmunodeficiencia congénita o adquirida, alteraciones congénitas en motilidad ciliar, enfermedad fúngica invasiva y no invasiva, vasculitis o enfermedades granulomatosas, abuso de cocaína, neoplasias.

Los resultados primarios en este estudio serán el cambio en el umbral, identificación y discriminación olfatoria en pacientes en tratamiento con medicamentos biológicos.

Algunos de los resultados secundarios serán los siguientes: diferencia en los cuestionarios de síntomas y calidad de vida (SNOT-22), control del asma según el cuestionario ACT, cambios en el puntaje endoscópico de la poliposis nasal según la clasificación de Meltzer, diferencia en los resultados en las concentraciones séricas de IgE y eosinófilos, cambio en la fracción exhalada de óxido nítrico bronquial y cambios en los valores de espirometría.

### Análisis estadístico

Todos los resultados se analizaron con base en el tipo de distribución que mostraron. Para ello, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk o, en su defecto, Kolmogorov-Smirnov, para determinar si tuvieron distribución normal o libre distribución.

Las variables cuantitativas se presentaron a través de medias y desviaciones estándar (distribución normal) o medianas y rangos (distribución libre), mientras que las variables categóricas por medio de frecuencias absolutas y porcentajes.

Las características basales se presentaron en dos grupos: pacientes en tratamiento con dupilumab o mepolizumab, a través de un análisis bivariado; para variables dicotómicas se usó la prueba  $\chi^2$ , para variables ordinales la prueba U de Mann-Whitney y para variables numéricas la prueba t de Student.

Para demostrar la diferencia entre variables cuantitativas de muestras relacionadas, se usó la prueba ANOVA de un factor, mientras que, para variables categóricas ordinales, la prueba de Friedman. En el caso de dos grupos de muestras relacionadas, se usó la prueba t de Student.

Un valor p menor a 0.05 se consideró punto de corte para la determinación de significación estadística. Todos los cálculos se hicieron con la versión 25 del programa estadístico SPSS (IBM, Armonk, Nueva York).

### Consideraciones éticas

Sin conflicto, al ser un estudio retrospectivo de revisión de expedientes. El estudio se efectuó de acuerdo con la declaración de Helsinki, omitiendo cualquier dato que pudiera identificar directamente a los sujetos. No se hizo ningún procedimiento invasivo experimental ni se administró ningún medicamento en proceso de aprobación que conllevaran algún riesgo para los pacientes.

### Intereses económicos

Ninguno

## RESULTADOS

Se incluyeron 23 pacientes, de los que 15 eran mujeres. La mediana de edad al inicio del tratamiento fue de 47 años (límites: 13-70). En 9 sujetos no se habían practicado procedimientos quirúrgicos para resección de los pólipos nasales previo al inicio del tratamiento biológico. Las características basales de acuerdo con el tipo de medicamento biológico administrado, así como la fracción de eyección de óxido nítrico, se describen en el **Cuadro 1**.

### Cambios en espirometría (FEV1, FVC, relación FEV1/FVC)

El **Cuadro 2** muestra los cambios en los valores por espirometría al inicio del tratamiento y después de uno y tres meses en pacientes que completaron el seguimiento durante esas tres valoraciones en la población global (n = 18). En los parámetros por espirometría estudiados en la población global, no se encontró un cambio con significación estadística en los valores de FEV1 y la relación FEV1/FVC; sin embargo, hubo una disminución estadísticamente significativa en los valores de FVC, con un valor p = 0.017.

**Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes estudiados**

	Total n = 23	Dupilumab n = 16	Mepolizumab n = 7	Valor p
Edad al inicio del tratamiento, mediana (límites)	47 (13-70)	48.5 (13-70)	43 (25-70)	0.73
<b>Sexo, n</b>				0.59
Masculino	8	5	3	
Femenino	15	11	4	
<b>Cirugías previas, n (%)</b>				0.07
0	2	0	2	
1	7	5	2	
2	5	3	2	
3	4	3	1	
4	2	2	0	
5	2	2	0	
6	1	1	0	
Fracción de eyección de óxido nítrico	56 (20-122) 39.36 (10-101) 30 (19-44)			0.45

**Cuadro 2. Cambios en los parámetros espirométricos en la población global al inicio y después de uno y tres meses de tratamiento**

	Inicio del tratamiento n = 18	Un mes n = 18	Tres meses n = 18	Valor p
FEV1, media (DE)	84.09 (17.65)	90.39 (17.31)	90.44 (13.07)	0.447
FVC, media (DE)	94.78 (14.66)	99.78 (15.99)	98 (17.39)	0.017
Relación FEV1/FVC, media (DE)	85.17 (10.70)	87.39 (10.60)	89.70 (9.92)	0.73

FEV1: volumen espiratorio forzado en un segundo; FVC: capacidad vital forzada.

El **Cuadro 3** resume los cambios en los parámetros espirométricos estudiados en los pacientes en los que se administró dupilumab. No se encontró un cambio con significación estadística en ninguna medición.

El **Cuadro 4** muestra los cambios después de uno y tres meses en los pacientes en tratamiento con mepolizumab, sin describirse un cambio estadísticamente significativo.

**Cuestionarios de calidad de vida y respuesta y apego al tratamiento (SNOT-22, ACT, TAI)**

Los cambios en los métodos de autorreporte de síntomas, efecto en la calidad de vida y respuesta al tratamiento en la población total que cuenta con reporte de los valores en las citas de seguimiento (n = 15) se resumen en el **Cuadro 5**. Se encontró una disminución significativa en los resultados del SNOT-22 ( $p < 0.001$ ) y un aumento significativo en la media del Test de Adhesión a Inhaladores ( $p = 0.01$ ).

En la población en tratamiento con dupilumab (n = 11) se reportó una disminución con significación estadística en los resultados en la herramienta SNOT-22 ( $p < 0.001$ ). Los resultados se muestran en el **Cuadro 6**.

En el grupo tratado con mepolizumab (n = 4) no se encontró una relación estadísticamente significativa en las variables estudiadas. Las medias, desviaciones estándar y valor p de éstas se resumen en el **Cuadro 7**.

**Cuadro 3. Cambios en los parámetros espirométricos en la población que recibió dupilumab al inicio y después de uno y tres meses de tratamiento**

	Inicio de tratamiento n = 14	Un mes n = 14	Tres meses n = 14	Valor p
FEV1, media (DE)	85.97 (18.79)	92.14 (15.81)	89.86 (13.3)	0.47
FVC, media (DE)	96.86 (15.01)	100.29 (15.29)	99.07 (16.29)	0.86
Relación FEV1/FVC, media (DE)	86.36 (11.20)	88.07 (11.61)	91.28 (9.66)	0.78

FEV1: volumen espiratorio forzado en un segundo; FVC: capacidad vital forzada.

**Cuadro 4. Cambios en los parámetros espirométricos en la población que recibió mepolizumab al inicio y después de uno y tres meses de tratamiento**

	<b>Inicio de tratamiento n = 4</b>	<b>Un mes n = 4</b>	<b>Tres meses n = 4</b>	<b>Valor p</b>
FEV1, media (DE)	77.5 (12.71)	84.25 (23.47)	92.50 (13.96)	0.71
FVC, media (DE)	87.50 (12.26)	98 (20.72)	94.25 (23.21)	0.39
Relación FEV1/FVC, media (DE)	81 (8.67)	85 (6.53)	84.17 (10.05)	0.28

FEV1: volumen espiratorio forzado en un segundo; FVC: capacidad vital forzada.

**Cuadro 5. Cambios por resultados en encuestas de autodiagnóstico al inicio y después de uno y tres meses de tratamiento**

	<b>Inicio de tratamiento</b>	<b>Un mes</b>	<b>Tres meses</b>	<b>Valor p</b>
SNOT-22, media (DE), n = 15	49.93 (34.36)	43.13 (32.47)	36.4 (32.59)	<0.001
ACT, media (DE), n = 15	21.93 (3.30)	21.53 (4.19)	22.93 (3.63)	0.50
TAI, media (DE), n = 15	48.20 (5.93)	49.73 (2.93)	50 (3.44)	0.01

ACT: *Asthma Control Test*; SNOT-22: *Sinonasal Outcome Test*; TAI: Test de Adhesión a Inhaladores.

**Cuadro 6. Cambios por resultados en encuestas de autodiagnóstico al inicio y después de uno y tres meses de tratamiento con dupilumab**

	<b>Inicio de tratamiento</b>	<b>Un mes</b>	<b>Tres meses</b>	<b>Valor p</b>
SNOT-22, media (DE), n = 11	53.91 (33.40)	40.18 (35.25)	35.27 (37.50)	<0.001
ACT, media (DE), n = 11	21.18 (3.60)	21.09 (4.80)	23.00 (4.21)	0.69
TAI, media (DE), n = 11	47.00 (4.89)	49.18 (3.06)	50 (3.89)	0.15

ACT: *Asthma Control Test*; SNOT-22: *Sinonasal Outcome Test*; TAI: Test de Adhesión a Inhaladores.

**Cuadro 7. Cambios por resultados en encuestas de autodiagnóstico al inicio y después de uno y tres meses de tratamiento con mepolizumab**

	<b>Inicio de tratamiento</b>	<b>Un mes</b>	<b>Tres meses</b>	<b>Valor p</b>
SNOT-22, media (DE), n = 4	39.00 (39.65)	51.25 (25.66)	39.50 (15.92)	0.21
ACT, media (DE), n = 4	24 (0)	22.75 (1.50)	22.75 (1.50)	0.72
TAI, media (DE), n = 4	51 (8.02)	51.25 (2.21)	50.00 (2.16)	0.13

ACT: *Asthma Control Test*; SNOT-22: *Sinonasal Outcome Test*; TAI: Test de Adhesión a Inhaladores.

### Cambios en tiempo en resultados de marcadores de inflamación Th2 (IgE y eosinófilos)

Se obtuvieron resultados de IgE y eosinófilos en 7 y 13 pacientes, respectivamente. Se encontró un cambio estadísticamente significativo a lo largo del tiempo en ambas variables. **Cuadro 8**

Al analizar los cambios en eosinofilia sérica en los pacientes, divididos según el medicamento administrado, se obtuvo que 10 pacientes recibieron dupilumab y 3 mepolizumab. Se encontró una disminución estadísticamente significativa en el grupo tratado con mepolizumab ( $p < 0.001$ ). **Cuadro 9**

### Cambio en el tamaño de los pólipos nasales según la clasificación de Meltzer

Se estudió una muestra de 14 pacientes con endoscopia nasal y reporte del grado de poliposis en los tres cortes de tiempo utilizados. Se obtuvo una disminución estadísticamente significativa en el tamaño de los pólipos en ambas fosas nasales. **Cuadro 10**

### Cambios en el umbral, identificación y discriminación olfatoria

Con una muestra de 14 pacientes con mediciones en las pruebas de olfato al inicio y uno y tres meses de seguimiento, se observó un aumento estadísticamente significativo en el umbral olfatorio ( $p = 0.04$ ), sin significación estadística en el resto de las variables estudiadas. **Cuadro 11**

**Cuadro 8. Cambios en marcadores inflamatorios al inicio y después de uno y tres meses de tratamiento**

	Inicio de tratamiento	Un mes	Tres meses	Valor p
Eosinófilos, media (DE), n = 13	620.08 (454.87)	324.62 (401.199)	484.62 (501.29)	0.02
Inmunoglobulina E, media (DE), n = 7	385.34 (348.84)	359.14 (480.19)	309.86 (481.36)	0.01

**Cuadro 9. Cambios en marcadores inflamatorios al inicio y después de uno y tres meses de tratamiento según el biológico administrado**

	Inicio de tratamiento	Un mes	Tres meses	Valor p
Eosinófilos, media (DE), n = 10 dupilumab	663.10 (442.43)	404.00 (428.95)	613.00 (505.48)	0.08
Eosinófilos, media (DE), n= 3 mepolizumab	476.67 (566.15)	60.00 (34.64)	56.67 (28.86)	< 0.001

**Cuadro 10. Cambio en el tamaño de los pólipos nasales según la clasificación de Meltzer en los tres cortes de tiempo**

	Inicio de tratamiento	Un mes	Tres meses	Valor p
Pólipos de fosa nasal derecha, rango promedio, n =14	2.29	2.14	1.57	0.05
Pólipos de fosa nasal izquierda, rango promedio, n =14	2.36	2.18	1.46	0.01

**Cuadro 11. Análisis de los cambios en las pruebas de umbral, identificación y discriminación olfatoria**

	Inicio de tratamiento	Un mes	Tres meses	Valor p
Umbral, media (DE), n = 14	0.57 (1.39)	2.64 (2.30)	2.93 (2.4)	0.04
Identificación, media (DE), n = 14	1.00 (2.66)	5.07 (4.46)	5.21 (4.47)	0.16
Discriminación, media (DE), n = 14	0.14 (0.53)	1.07 (1.32)	1.21 (1.36)	0.84

## DISCUSIÓN

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos es un padecimiento inflamatorio, caracterizado por asma y rinosinusitis crónica polipoidea de difícil control, asociados con intolerancia a los medicamentos que inhiben la ciclooxigenasa 1. La falta de respuesta al tratamiento convencional y la recurrencia tras múltiples procedimientos quirúrgicos generan la necesidad de desarrollar nuevas opciones terapéuticas que repercutan de manera positiva en la calidad de vida de los pacientes. Por este motivo, surge la investigación y administración de medicamentos biológicos para su tratamiento.<sup>4,10,20</sup>

Al igual que lo reportado en estudios epidemiológicos acerca de la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos, la mayor parte de la población de este estudio (65.2%) era de sexo femenino. La edad al momento del diagnóstico sí fue distinta: en este estudio la mediana de edad fue de 47 años en comparación con la edad promedio de 30 años en todo el mundo.<sup>7</sup> Esto puede deberse a la falta de conocimiento de la enfermedad en México y las limitantes en atención médica de primer nivel, que lleva a un retraso en el diagnóstico o sospecha del mismo y envió a instituciones de tercer nivel. De igual forma, los estudios citados no se hicieron en población mexicana, ni se dispone de información específica de la epidemiología de la enfermedad en nuestro país.

En cuanto al control del asma, aunque los cambios en el *Asthma Control Test* y en los valores de las pruebas de función respiratoria demostraron tendencia hacia la mejoría, no se encontró significación estadística. Desde el inicio del tratamiento y en las valoraciones secuenciales los valores de media de FEV1, FVC y su relación estaban en límites de la normalidad, a excepción, únicamente, de la FEV1 en el grupo que recibió mepolizumab. De igual forma, los resultados en la encuesta ACT eran mayores de 20 puntos, lo que demuestra desde un inicio un asma bien controlada. Destaca la significación estadística en el cambio en el Test de Adhesión a Inhaladores que puede explicarse por un mejor apego secundario a un alivio subjetivo de los síntomas; sin embargo, sus medias, de igual forma, estaban en los rangos reportados como un apego adecuado a esos medicamentos.

Otros estudios demuestran la eficacia de estos medicamentos para el tratamiento del asma. En 2018, Castro y colaboradores<sup>32</sup> describieron la seguridad y eficacia del tratamiento con dupilumab en pacientes con asma descontrolada moderada a severa: reportaron resultados significativos en la cantidad de exacerbaciones de los síntomas en comparación con los pacientes que recibieron placebo, con mayor beneficio en los pacientes con eosinofilia sérica elevada al momento del diagnóstico. De igual forma, en 2014, Ortega y colaboradores<sup>19</sup> encontraron mejoría en pacientes con asma eosinofílica tratados con mepolizumab intravenoso o subcutáneo en comparación con placebo, en la cantidad de exacerbaciones que requirieron visitas a urgencias, en la FEV-1 y en cuestionarios de calidad de vida, con un perfil de seguridad similar al del placebo. La diferencia de estos estudios con el actual es el descontrol del asma

al inicio del tratamiento. De igual forma, los criterios utilizados para el inicio del tratamiento biológico en los pacientes de este estudio se basaron en las guías EUFOREA, el principal objetivo fue el tratamiento de la rinosinusitis crónica.

En cuanto a los resultados en SNOT-22, se encontró una disminución estadísticamente significativa en los grupos de tratamiento de la población global y los que recibieron dupilumab uno y tres meses después. Esto es comparable con los resultados descritos en los estudios LIBERTY NP SINUS-24 y LIBERTY NP SINUS-52, por Bachert y su grupo, en los que se identificó una disminución del efecto en la calidad de vida y de los síntomas nasales en los pacientes con rinosinusitis crónica que recibieron tratamiento con dupilumab.

En el estudio retrospectivo observacional de Domínguez-Sosa y colaboradores con una muestra de 100 pacientes que recibieron tratamiento con mepolizumab se reportó una disminución significativa en los resultados reportados de SNOT-22. Al ser un estudio en pacientes cuyas indicaciones para el tratamiento con medicamentos biológicos se enfocaron, principalmente, a la rinosinusitis crónica, la mejoría en el efecto en la calidad de vida es de gran importancia. Este tipo de métodos diagnósticos son una forma de convertir variables subjetivas en valores numéricos y permiten dar un seguimiento y tener una idea de la percepción de los pacientes en cuanto a la evolución de su enfermedad. Un dato importante de aclarar es que los pacientes con asma descontrolada suelen tener una mejoría más alta en este tipo de cuestionarios tras iniciar el tratamiento porque una desventaja al utilizar cuestionarios de calidad de vida, como el SNOT-22, es el traslape de la percepción de los síntomas de la vía aérea superior e inferior al momento de responderlos. Sin embargo, no se sospecha lo anterior al contar con resultados del *Asthma Control Test* y pruebas de función respiratoria que, en general, demuestran un adecuado control de la enfermedad pulmonar.<sup>27,35</sup>

Los eosinófilos y la inmunoglobulina E (IgE) son algunos de los marcadores inflamatorios que pueden utilizarse para el seguimiento de los pacientes por su papel en la cascada inflamatoria característica de la fisiopatología de la enfermedad. Al seguimiento de los pacientes al primer y tercer mes, se evidenció una disminución significativa en ambos valores. Al individualizar el análisis según el medicamento administrado, el cambio únicamente se encontró significativo en el grupo de pacientes que recibieron mepolizumab. Al momento de realizar el corte transversal para el análisis, algunos pacientes no contaban con la información completa o aún no disponían de la valoración al tercer mes. Esto llevó a la pérdida de algunos pacientes de la muestra, por lo que el análisis se hizo en los sujetos que contaban con información para las variables en los tres puntos temporales estudiados. Esto llevó a que, al momento de analizar a la población global, únicamente pudiera analizarse el valor de eosinófilos de 13 pacientes y de IgE en 7, con una disminución aún mayor al individualizar el análisis por tratamiento biológico administrado.

Los estudios de Lee y Ortega<sup>19,36</sup> utilizaron estos marcadores, principalmente los eosinófilos, para el seguimiento y tratamiento inicial de los pacientes; incluso, encontraron una correlación positiva entre la concentración de eosinófilos y la respuesta al tratamiento.

Para el análisis de los cambios en cuanto al tamaño de los pólipos nasales, se diferenció entre la fosa nasal ocupada por los pólipos para el análisis y se utilizó la clasificación de Meltzer que, de acuerdo con hallazgos endoscópicos, los divide según la ocupación del meato medio, su relación con el cornete medio o su contacto con el piso de la nariz. Esta escala se utiliza para evaluar los cambios según el tiempo y la modalidad del tratamiento.<sup>37</sup> Se encontró una disminución estadísticamente significativa en el tamaño de los pólipos en ambas fosas nasales, lo que concuerda con las pruebas de fase 3 efectuadas para ambos medicamentos.<sup>26,27,33</sup>

En cuanto a las pruebas de olfato, se llevó a cabo una batería de olfato previamente validada en el instituto que arrojó resultados de umbral de olfato con cinco diluciones de vainilla, así como la identificación y discriminación de 10 odorantes distintos. Se encontró una tendencia de mejoría, con significación estadística en el umbral de olfato después de uno y tres meses de tratamiento. El análisis se hizo con 14 pacientes que contaban con batería de olfato completa en los tres cortes transversales de tiempo. Como punto de estudio, se hizo un análisis con la prueba t de Student comparando únicamente la medición basal y al inicio del tratamiento en 23 pacientes; se obtuvo una significación estadística en umbral, identificación y discriminación. En el estudio de Bachert y colaboradores se encontró una mejoría significativa en el olfato; sin embargo, éste se analizó con el *Sniffin Sticks Test*, lo que complica la comparación. Es necesario continuar haciendo la prueba en el seguimiento de estos pacientes, así como una muestra mayor, para comprobar esta tendencia a la mejoría y llevarla a la significación estadística.<sup>25,27,33</sup>

Entre las principales limitantes del estudio está el tamaño de la muestra, así como la pérdida de la misma por la falta de cuantificación de algunas variables en la evolución de los pacientes. De igual forma, es necesario continuar con el seguimiento de los pacientes a largo plazo, lo que da una oportunidad para hacer crecer esta investigación y el conocimiento del tema. Algunas de las limitantes son poco dependientes del investigador, como la falta de reactivos para hacer algunos estudios o la pérdida de seguimiento de los pacientes. Estas variables deben tomarse en cuenta para continuar con el análisis de los datos en estos pacientes. A pesar de las limitantes, creemos que este trabajo es un parteaguas para continuar con el seguimiento, análisis y cuantificación de las variables descritas de los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y antiinflamatorios no esteroideos en la clínica IAPA que actualmente reciben tratamiento con medicamentos biológicos.

## CONCLUSIONES

Múltiples estudios describen la eficacia y seguridad de los medicamentos biológicos en pacientes con rinosinusitis crónica con pólipos nasales y asma. La bibliografía orientada específicamente a su efecto en la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina es escasa. Este estudio demostró una tendencia a la mejoría en el control del asma, las pruebas de función respiratoria y de olfato y los marcadores inflamatorios, así como reducción de los síntomas nasales y del tamaño de los pólipos nasales. Si bien algunos de los resultados obtenidos no alcanzaron significación estadística, las tendencias dan a conocer la necesidad de continuar con el estudio de los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de esta enfermedad, que a futuro permitirá hacer estas mediciones con una población más grande y a un intervalo de tiempo mayor. La clínica IAPA es un método importante para la atención de estos pacientes con una enfermedad de difícil control y con un efecto significativo en la calidad de vida, y los medicamentos biológicos nos dan una oportunidad de continuar estudiando opciones terapéuticas para estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, et al. Adult chronic rhinosinusitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 86. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00218-1>
2. Rudmik L. Economics of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17 (4). <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0690-5>
3. Albu S. Chronic rhinosinusitis—an update on epidemiology, pathogenesis and management. *J Clin Med* 2020; 9 (7): 2285. <https://doi.org/10.3390/jcm9072285>
4. Fokkens W, Lund V, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58 (29): 1-464.

5. Gregurić T, Prokopakis E, Vlastos I, et al. Imaging in chronic rhinosinusitis: A systematic review of MRI and CT diagnostic accuracy and reliability in severity staging. *J Neuroradiol* 2021; 48 (4): 277-281. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2021.01.010>.
6. Li KL, Lee AY, Abuzeid WM. Aspirin exacerbated respiratory disease: Epidemiology, pathophysiology, and management. *Med Sci* 2019; 7 (3): 45. <https://doi.org/10.3390/medsci7030045>
7. Rodríguez-Jiménez JC, Moreno-Paz FJ, Terán LM, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *Respir Med* 2018; 135: 62-75. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.01.002>
8. Adelman J, McLean C, Shaigany K, Krouse JH. The role of surgery in management of Samter's triad. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 155 (2): 220-237. <https://doi.org/10.1177/0194599816640723>
9. Stevens WW, Schleimer RP. Aspirin-exacerbated respiratory disease as an endotype of chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36 (4): 669-680. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2016.06.004>.
10. Garcia Cruz ML, Jimenez-Chobillon MA, Teran LM. Rhinosinusitis and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy (Cairo)* 2012; 2012: 1-8. <https://doi.org/10.1155/2012/273752>
11. Steinke J, Payne S, Borish L. Interleukin-4 in the generation of the AERD phenotype: Implications for molecular mechanisms driving therapeutic benefit of aspirin desensitization. *J Allergy* 2012: 1-9. <https://doi.org/10.1155/2012/182090>
12. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (5). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.020>.
13. Palikhe N, Kim S, Cho B, et al. Genetic variability in CRTH2 polymorphism increases eotaxin-2 levels in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *Allergy* 2010; 65 (3): 338-346. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02158.x>
14. Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. *Am J Rhinol Allergy* 2016; 30 (6): 407-13. doi:10.2500/ajra.2016.30.4370
15. Farhood Z, Schlosser RJ, Pearse ME, et al. Twenty-two-item sino-nasal outcome test in a control population: a cross-sectional study and systematic review: SNOT-22 controls. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6 (3): 271-7. <https://doi.org/10.1002/alr.21668>.
16. DeConde AS, Mace JC, Bodner T, et al. SNOT-22 quality of life domains differentially predict treatment modality selection in chronic rhinosinusitis: SNOT-22 domains differentially predict treatment. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4 (12): 972-9. <https://doi.org/10.1002/alr.21408>.
17. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. [www.gin-asthma.org](http://www.gin-asthma.org)
18. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113 (1): 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.008>.
19. Plaza V, Fernández-Rodríguez C, Melero C, et al. Validation of the "test of the adherence to inhalers" (TAI) for asthma and COPD patients. *J Aerosol Med Pulmonary Drug Delivery* 2016; 29 (2): 142-152. <https://doi.org/10.1089/jamp.2015.1212>.
20. Walgama ES, Hwang PH. Aspirin-exacerbated respiratory disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2017; 50 (1): 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2016.08.007>
21. Jiménez-Chobillon MA, Martínez-Castillo FA, Valdés-Hernández E, Cristerna-Sánchez L. Refinement of the nasalisation technique for nasal polyposis. *Eur Annals Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2016; 133 (4). <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.043>
22. Jankowski R, Rumeau C, Nguyen DT, Gallet P. Updating nasalisation: From concept to technique and results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2018; 135 (5): 327-334. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2018.05.006>
23. Muhonen EG, Goshtasbi K, Papagiannopoulos P, Kuan EC. Appropriate extent of surgery for aspirin-exacerbated respiratory disease. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2020; 6 (4): 235-240. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2020.07.005>
24. Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, et al. Omalizumab ameliorates extrarespiratory symptoms in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151 (6). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.03.014>
25. Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00097-7](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00097-7)
26. Numata T, Miyagawa H, Nishioka S, et al. (2020) Efficacy of benralizumab for patients with severe eosinophilic asthma: A retrospective, real-life study. *BMC Pulmonary Medicine* 2020; 20 (1). <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01248-x>
27. Bachert C, Han J, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two

- multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394 (10209): 1638-1650. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31881-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31881-1)
28. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, et al. (2023) EPOS/EUFORIA update on indication and evaluation of biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps 2023. *Rhinol J* 2023; 0 (0). <https://doi.org/10.4193/rhin22.489>
  29. Nunes C, Pereira A, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res Pract* 2017; 3: 1. <https://doi.org/10.1186/s40733-016-0029-3>
  30. Kim J, Naclerio R. Therapeutic potential of dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Evidence to date. *Ther Clin Risk Management* 2020; 16: 31-37. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S210648>
  31. Vatrella A, Fabozzi I, Calabrese C, et al. Dupilumab: a novel treatment for asthma. *J Asthma Allergy* 2014. <https://doi.org/10.2147/JAA.S52387>
  32. Castro M, Corren J, Pavord I, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378 (26): 2486-2496. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804092>
  33. Bachert C, Mannent L, Naclerio R, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis. *JAMA* 2016; 315 (5): 469. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.19330>
  34. Buchheit KM, Lewis E, Gakpo D, et al. Mepolizumab targets multiple immune cells in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148 (2): 574-584. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.05.043>
  35. Domínguez-Sosa MS, Cabrera-Ramírez MS, Marrero-Ramos MC, et al. Real-life effectiveness of mepolizumab in refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Biomedicines* 2023; 11 (2): 485. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020485>
  36. Lee Y, Kim C, Lee E, et al. Long-term clinical outcomes of aspirin-exacerbated respiratory disease: Real-world data from an adult asthma cohort. *Clin Exp Allergy* 2023; 53 (9): 941-950. <https://doi.org/10.1111/cea.14362>
  37. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. (2006) Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (5). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.09.005>