Artículo original
An Orl Mex 2019 octubre-diciembre;64(4):188-201.

Correlación clínica y de concentraciones de LTE_4 urinario con una dieta alta y baja en salicilatos en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina

Clinical correlation and levels of urinary LTE_4 with a high and low salicylate diet in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease.

Eymi Lilian Palacios-Solís,[1] Marcos Alejandro Jiménez-Chobillon,[2] Armando Roberto Castorena-Maldonado,[3] María de la Luz García-Cruz,[2] Alejandra Gamiño-Pérez[4]

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina se caracteriza por asma, rinosinusitis crónica, poliposis nasal e hipersensibilidad a la aspirina. Existen estudios que han demostrado que el ácido salicílico en los alimentos puede tener efectos sistémicos similares a los producidos por el ácido acetil salicílico.

OBJETIVO: Comparar las concentraciones de leucotrieno E_4 urinario (LTE_4u) en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina tras consumir una dieta baja y alta en salicilatos.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio en el que entre 2017 y 2018 se incluyeron pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y controles sanos. Durante el primer internamiento recibieron dieta baja en salicilatos, se realizó una medición basal de espirometría, rinomanometria y medición de LTE_4u y se repitieron estas mediciones dos horas después del desayuno, comida y cena. En el segundo internamiento recibieron dieta alta en salicilatos, realizando las mismas mediciones en los horarios establecidos.

RESULTADOS: Se realizó un modelo ANOVA de medidas repetidas comparando cada dieta con un resultado estadísticamente significativo ($p = 0.0001$). Los leucotrienos cambiaron a lo largo de las ocho mediciones y fue significativo para ambos grupos ($p = 0.0002$). No obstante, entre controles y enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina no hubo diferencia significativa ($p = 0.341$).

CONCLUSIONES: Existe elevación de LTE_4u tras la ingestión de una dieta alta en salicilatos. Una dieta baja en salicilatos podría tener utilidad clínica en un subgrupo de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y mayor sensibilidad a los salicilatos en la dieta.

PALABRAS CLAVE: Salicilatos; rinosinusitis; asma; leucotrienos; poliposis nasal.

Abstract

BACKGROUND: Aspirin exacerbated respiratory disease is characterized by asthma, chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and hypersensitivity to aspirin. There are studies that have shown that salicylic acid in foods can have systemic effects similar to those produced by acetylsalicylic acid.

OBJECTIVE: To compare urinary leukotriene E_4 (LTE_4u) levels in patients with aspirin exacerbated respiratory disease after low and high salicylate diet.

MATERIAL AND METHOD: A study including patients with aspirin exacerbated respiratory disease and healthy controls was done between 2017 and 2018. During the first internment they received a low salicylate diet, a baseline measurement of spirometry, rhinomanometry and measurement of LTE4u was made and these measurements were

[1] Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y Cuello, práctica privada.
[2] Médico adscrito al Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.
[3] Jefe del Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.
[4] Médico adscrito al Departamento de Nutrición.
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México.

Recibido: 7 de agosto 2019

Aceptado: 9 de octubre 2019

Correspondencia
Eymi Lilian Palacios Solís
eymililian@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Palacios-Solís EL, Jiménez-Chobillon MA, Castorena-Maldonado AR, García-Cruz ML, Gamiño-Pérez A. Correlación clínica y de concentraciones de LTE_4 urinario con una dieta alta y baja en salicilatos en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. An Orl Mex. 2019 octubre-diciembre;64(4):188-201.

repeated two hours after breakfast, lunch and dinner. In the second hospitalization they received a diet high in salicylates, making the same measurements in the established schedules.

RESULTS: There were included 9 patients and 8 controls. An ANOVA model of repeated measures was performed comparing each diet with a statistically significant result (p = 0.0001). The leukotrienes changed throughout the 8 measurements and it was significant for both groups (p = 0.0002). However, between controls and aspirin exacerbated respiratory disease there was no significant difference (p = 0.341).

CONCLUSIONS: There is an elevation of LTE_4u after the intake of a diet high in salicylates. A diet low in salicylates could have a clinical utility in a subgroup of patients with aspirin exacerbated respiratory disease and greater sensitivity to salicylates in the diet.

KEYWORDS: Salicylates; Rhinosinusitis; Asthma; Leukotrienes; Nasal polyposis.

ANTECEDENTES

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina se distingue por asma, rinosinusitis eosinofílica, poliposis nasal e hipersensibilidad a la aspirina o cualquier otro inhibidor de la ciclooxigenasa-1.[1,2]

La prevalencia de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina difiere según la población estudiada y los métodos diagnósticos utilizados; la prevalencia estimada en la población general es de 0.6 a 1.9%. En pacientes con asma, rinosinusitis crónica y pólipos nasales la prevalencia de la hipersensibilidad a la aspirina confirmada por reto oral es de 30 a 40%.[3,4]

El síndrome comienza entre la tercera y cuarta décadas de la vida, con congestión nasal, rinosinusitis eosinofílica y poliposis nasal recurrente, se establece diagnóstico de asma dos o tres años después, la función pulmonar es más baja que en los pacientes tolerantes a la aspirina, lo que sugiere los efectos en la remodelación de la vía aérea.[2,5,6] El número de cirugías en estos pacientes varía entre 2.6 y 10.

La reacción posterior a la ingesta de antiinflamatorios no esteroides aparece 30 a 120 minutos después de la toma; el broncoespasmo, la rinorrea, la congestión nasal y la irritación conjuntival son las reacciones comunes. La severidad varía desde rinitis hasta una reacción anafilactoide.[2,7]

La fisiopatología va de la mano con el metabolismo aberrante del ácido araquidónico y la característica fundamental es la sobreproducción de cisteinil-leucotrienos.[8] El primer leucotrieno en ser sintetizado, el leucotrieno A_4, se forma a través de la conversión de ácido araquidónico localizado en la membrana de fosfolípidos por medio de la enzima 5-lipooxigenasa. En mastocitos humanos, basófilos, eosinófilos y macrófagos, LTA_4 se convierte rápidamente a LTB_4 (por medio de la LTA hidrolasa) o LTC_4 por la enzima LTC_4 sintetasa. LTC_4 es subsecuentemente convertido a LTD_4 y después a un producto más estable: LTE_4. Debido a la incorporación de cisteína, LTC_4, LTD_4 y LTE_4 son llamados cisteinil leucotrienos (CysLTs).[1,6,9]

Estos metabolitos son capaces de producir edema, broncoconstricción e hipersecreción

mucosa. La producción de prostaglandinas es derivada de la conversión por parte de COX-1 y 2 en el metabolito precursor PGH2 del que se derivan cinco productos terminales PGE2, PGF2, PGI, PGD2 y tromboxano A2. La prostaglandina PGE2 es la única que se encarga de mantener la homeostasia de las respuestas inflamatorias en la vía aérea, además de reducir la actividad de 5-lipooxigenasa.[2,6,10]

El leucotrieno E_4 urinario es un biomarcador de la producción y excreción total de los cisteinil leucotrienos corporales. Su elevación en orina se ha correlacionado con las concentraciones totales de CysLTs.[1,9] En pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina se ha visto que el LTE_4 urinario es tres a cinco veces más alto comparado con pacientes tolerantes a aspirina y aumenta tras la ingesta de medicamentos inhibidores de COX-1 y posiblemente con el consumo de alimentos con alto contenido en salicilatos.

Las concentraciones de LTE_4 son demasiado bajas para medirse en suero, pero pueden ser medidas en la orina.[11-13] La medición en orina tiene varias ventajas, como ser un método no invasivo que permite la recolección frecuente de muestras; los metabolitos en orina correlacionan directamente con la excreción corporal total de CysLTs.[13,14]

El ensayo inmunoenzimático ha mostrado ser un método sensible y rápido para la medición de LTE_4. Los valores basales reportados en personas sanas varían dependiendo de la técnica de medición y purificación. Las mediciones se reportan en picogramos por miligramo de creatinina para controlar la dilución de orina.[13]

Ciertos factores pueden modificar la excreción basal, como la edad o los polimorfismos en la vía de síntesis de leucotrienos. Se ha descrito también una variación circadiana de las concentraciones de CysLTs.[13]

Una revisión sistemática y un metanálisis de 2016 proponen como prueba diagnóstica de la intolerancia a aspirina la medición de LTE_4 urinario, queda por definir la metodología, así como los valores de referencia. Se ha reportado sensibilidad de 89% para determinar el antecedente de sensibilidad a la aspirina en sujetos con rinitis alérgica, asma y rinosinusitis crónica con la medición de LTE_4 urinario con un valor mayor de 166 pg/mg Cr.[15]

La primera publicación que estimaba el contenido de ácido salicílico en alimentos apareció como una carta en Lancet en 1903. Posteriormente, ha habido otras publicaciones que dan valores muy dispares para el contenido de salicilato en alimentos similares.[16,17]

La estimación más definitiva hasta la fecha es una revisión sistemática, en la que los datos se aceptaron solo si los estudios utilizaban alimentos seleccionados al azar y adquiridos de diversos puntos de venta durante diferentes temporadas del año.[18,19]

Los salicilatos están presentes en gran cantidad en frutas y vegetales, vinos, té, hierbas y especias.[18] La aplicación de cuestionarios cuantitativos de frecuencia alimentaria a una base de datos de composición de alimentos estimó la ingestión diaria de salicilatos diarios en la población del Reino Unido en 4.4 y 3.2 mg/día para hombres y mujeres, respectivamente; comparable con el consumo estimado en la población de Escocia.[18,20] Las fuentes orales adicionales de salicilatos incluyen pasta de dientes, enjuague bucal y conservadores de alimentos.[16]

Se han observado concentraciones aumentadas de ácido salicílico y metabolitos en suero y orina tras el consumo agudo y sostenido de alimentos ricos en salicilatos. Las concentraciones séricas están linealmente relacionadas con el número de porciones consumidas por día.[20] Aún hace falta

evidencia firme que demuestre una asociación entre el consumo de salicilatos en la dieta y los síntomas respiratorios en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina.[11]

A principios de 2015, Sommer publicó un estudio piloto en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina en el que comparó una dieta baja en salicilatos *vs* una dieta regular, evaluó escalas clínicas como SNOT-22, el cuestionario de control de asma ACQ7, la escala de síntomas nasosinusales NSSS, la escala de Lund-Kennedy y la endoscopia nasal. Encontró mejoría en todas las escalas excepto en ACQ7 al someterse a dieta baja en salicilatos por un periodo de seis semanas; sin embargo, el estudio tiene algunas limitaciones, como el tamaño de la muestra y la inconsistencia en las concentraciones de salicilatos reportadas en los alimentos.[11]

Posteriormente se realizó un estudio multicéntrico en el que se midieron las mismas variables, se encontró una diferencia clínica y estadísticamente significativa en todas las escalas y consideró a la dieta baja en salicilatos un novedoso auxiliar en el tratamiento de la enfermedad.[21]

Sin embargo, no existen estudios actuales que midan LTE_4 urinario en asociación con una dieta libre de salicilatos en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, únicamente con diagnóstico de asma.

La enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina representa una causa importante de morbilidad, los pacientes continuamente tienen síntomas de la vía aérea inferior y múltiples visitas a los servicios de urgencias, hospitalizaciones y procedimientos quirúrgicos nasales, lo que ocasiona disminución en la calidad de vida e implica altos costos para el sector salud.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias existe un gran número de pacientes con diagnóstico de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y hasta el momento no se ha demostrado que una dieta baja en salicilatos permita obtener la reducción significativa de las concentraciones de LTE_4 urinario, alivio de los síntomas y mejoría en la evolución clínica en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio piloto de tipo experimental, controlado, de grupos paralelos. Se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias entre 2017 y 2018; se seleccionaron pacientes con diagnóstico de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina confirmado por reto L-aspirina o clínica, que contaran con expediente clínico, atendidos en el Departamento de Otorrinolaringología, mayores de 18 años, de uno y otro sexo, que aceptaron el ingreso hospitalario y firmaron consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes que hubieran tenido cirugía endoscópica nasal en los últimos seis meses, administración de esteroide oral, intramuscular o intravenoso en los últimos tres meses, tratamiento con antileucotrieno o antihistamínico en las últimas dos semanas. Los criterios de eliminación fueron: pacientes que pidieran alta voluntaria, pacientes con cuestionarios o expedientes incompletos, que no siguieran la dieta durante el tiempo establecido, crisis asmática que requiriera tratamiento con esteroide sistémico.

Se formaron dos grupos; uno de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y el segundo grupo con pacientes controles sanos.

Se realizaron dos internamientos con duración de 14 horas cada uno, en semanas consecutivas. Durante el primer internamiento los pacientes recibieron dieta baja en salicilatos y en el segundo dieta alta en salicilatos, con supervisión estricta de la ingesta de la dieta asignada. Siempre bajo

vigilancia médica en caso de que pudiera existir algún efecto adverso o crisis asmática.

De acuerdo con la bibliografía existente, se consideró dieta baja en salicilatos con contenido menor de ácido salicílico a 0.5 mg/día y dieta alta en salicilatos con contenido mayor a 10 mg/día, que fue realizada por el servicio de Nutrición de acuerdo con tablas nutricionales que indican el contenido de salicilatos por cada alimento.

Se realizó una medición basal de espirometría, rinomanometría (equipo de espirometría y rinomanometría marca Jaeger modelo Master Screen Pneumo) y recolección de muestra de orina para medición de LTE_4 urinario, y se llevaron a cabo las mismas mediciones dos horas después del desayuno, la comida y la cena.

Para realizar la espirometría, se interrogaron contraindicaciones para realizar la prueba, se tomaron en cuenta las pruebas que cumplieran con aceptabilidad y repetibilidad; todas las pruebas furon de categoría A de acuerdo con los criterios de la ATS (*American Thoracic Society*).

Al concluir cada fase del estudio se aplicó el cuestionario de problemas sino-nasales (SNOT-22) y la prueba de control del asma (ACT) validados para población mexicana.

Para la recolección de la orina, se tomaron alícuotas de 1 mL de orina con micropipeta, en contenedores perfectamente etiquetados y se almacenaron a -80°C hasta su proceso en el laboratorio. Se realizó la determinación de LTE_4 mediante inmunoensayo enzimático (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI) que se ha validado ampliamente para su uso en muestras de orina.

Aspectos éticos

Todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con los lineamientos estipulados en el Reglamento de la Ley General en Materia de Investigación para la Salud, así como en la Declaración de Helsinki.

Estadística

Se consideró el estudio realizado por Micheletto y su grupo, en el que se realizó medición de LTE_4 urinario posterior a realizar una prueba de provocación nasal con lisil aspirina en pacientes asmáticos intolerantes a aspirina; en el que las concentraciones basales de LTE_4 urinario fueron de 433 ± 361.7 pg/mg y dos horas después de la intervención con cifras de 858 ± 471.6 pg/ng.

Se realizó el cálculo de la muestra utilizando una prueba Z con medias pareadas, con poder de 90% y significación de 5% donde se necesitan 8 pacientes, por lo que se incluyeron 9 pacientes considerando las pérdidas durante el estudio y 8 controles. Las variables colectadas se exportaron a un programa estadístico Stata 14.1. Se realizó un análisis descriptivo de todos los datos demográficos y analíticos de los participantes. Los resultados se expresaron de acuerdo con la distribución de las variables. Para conocer las diferencias entre las variables de los grupos utilizamos una prueba t de Student o suma de rangos señalados de Wilcoxon o χ^2 de Pearson para las variables categóricas.

En cuanto al estudio de la variable principal (leucotrieno E_4 en orina), así como las variables secundarias (espirométricas, resistencia nasal inspiratoria, etc), se analizaron las diferencias encontradas después de la intervención. Para estas comparaciones se aplicó una prueba estadística acorde con la distribución y variancia de la variable leucotrieno E4, que tiene la característica de ser dimensional (prueba T o Wilcoxon para muestras pareadas). Posteriormente se realizó un modelo de análisis para mediciones repetidas mixto (aleatorio y fijo) considerando cuatro mediciones iniciales con dieta baja en salicilatos

y cuatro mediciones con dieta alta en salicilatos (basal, dos horas después del desayuno, comida y cena); de esta forma, pudo obtenerse la contribución de cada una de las mediciones entre los grupos e individuos. En un análisis posterior se obtuvieron los valores predictores y se construyeron estimadores de cada uno de los momentos de las pruebas y se graficaron con el método de márgenes. Consideramos significación estadística un nivel ≤ 0.05.

RESULTADOS

Se reclutaron nueve pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, que concluyeron ambas fases de tratamiento con dieta libre y alta en salicilatos. Se reclutaron inicialmente ocho pacientes controles, completando la primera fase; durante la segunda fase un paciente control no completó las mediciones de la comida y la cena (**Cuadro 1**).

Se encontró una distribución no normal en las mediciones del LTE_4 urinario, por lo que la variable se transformó a su función logarítmica. En la **Figura 1** se muestra el promedio de cada medición de LTE_4 urinario en el grupo de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, al realizar una dieta libre de salicilatos con tendencia al aumento en la cena; además de observar aumento notorio de la concentración de leucotrieno posterior al desayuno con salicilatos.

En la **Figura 2** puede verse que todos los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina tuvieron concentraciones muy homogéneas de LTE_4 urinario durante la dieta baja en salicilatos; salvo el paciente representado por la línea de color azul oscuro. Tras la dieta rica en salicilatos varios pacientes tuvieron elevación de LTE_4 urinario (ver sobre todo las líneas roja, verde claro, marrón, naranja y turquesa), mientras que otros mantuvieron concentraciones relativamente estables. Esto refuerza la sospecha inicial de que solo algunos pacientes (5 de 9 o 55.5%) tuvieron mayor reactividad al ácido salicílico en la dieta, mientras que otros no tuvieron ningún cambio (líneas verde oscuro, marrón y morada).

Con respecto al grupo control salta inmediatamente a la vista el paciente representado por la línea azul oscuro que se comporta como un paciente de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina con elevación importante de LTE_4 urinario tras la ingesta de dieta rica en salicilato. Sus concentraciones previas ya eran elevadas en comparación con las del resto del grupo control, y éstas disminuyeron claramente tras la dieta baja en salicilatos. Pensamos que sería recomendable realizar reto con lisil-aspirina a este paciente control, pues podría tratarse de un inicio de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, aunque también deberían excluirse otros padecimientos inflamatorios, como síndrome de apnea del sueño, rinitis alérgica o privación de sueño (**Figura 3**).

En la **Figura 4** se grafican los valores del porcentaje de VEF1 en los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina; en la primera fase con dieta baja en salicilatos durante la medición basal se observa un porcentaje de 98.22 ± 13.2; posterior al desayuno 98.67 ± 15.1; posterior a la comida 97.22 ± 13.6 y posterior a la cena 94.56 ± 13.2. Al consumir la dieta con salicilatos se tuvo el valor basal de 102.33 ± 11.1; posterior al desayuno 100.33 ± 13.1; posterior a la comida 99.22 ± 11.5 y posterior a la cena 97.44 ± 11.7. En ambas fases se observó una caída constante del valor de FEV1 hacia las mediciones durante la tarde y noche. Durante la primera fase 3 de los 9 pacientes del grupo con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina recibieron ajuste de tratamiento con elevación de dosis de esteroide inhalado (beclometasona); probablemente esto explique el mayor porcentaje de VEF1 que tuvieron los pacientes durante la segunda fase del estudio, cuando recibieron

Cuadro 1. Características generales de evaluación clínica

Característica	Pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (n = 9)	Pacientes control (n = 8)	p
Edad (años)	43.56 ± 2.45	28.5 ± 5	0.00
Sexo			0.48
Mujer	6 (67)	4 (50)	
Hombre	3 (33)	4 (50)	
Edad al inicio del asma	34.67 ± 6.57	NA	
Edad al inicio de la poliposis	36.33 ± 6.72	NA	
Edad al inicio de la intolerancia a la aspirina	35.78 ± 7.27	NA	
Edad al inicio de la rinosinusitis crónica	34.22 ± 6.53	NA	
Hipersensibilidad a alimentos (%)	4 (44)	NA	
Índice de masa corporal	26.46 ± 3.97	23.91 ± 3.34	0.22
Eosinófilos (%)	5.91 ± 5.29	NA	
IgE	122.5 ± 133.5	NA	
Grado de poliposis (%)		NA	
0	19		
1	13		
2	31		
3	25		
4	12		
Cirugía (%)		NA	
Sí	3 (33)		
No	6 (67)		
Tipo de asma (%)		NA	
Leve intermitente	0		
Leve persistente	2 (22)		
Moderada persistente	5 (56)		
Severa persistente	2 (22)		
Control del asma (%)		NA	
Sí	7 (78)		
No	2 (22)		
% FEV1 basal	98.37 (13.29)	102.68 (12.98)	0.56
% FVC basal	112.33 (18.64)	107.43 (17.31)	0.70
FEC1/FVC	74.35 (4.71)	82.75 (5.65)	0.00
Flujo nasal total*	548 (354.65)	596.46 (404.83)	0.28
Resistencia nasal total	0.27 (0.42)	0.245 (0.17)	0.41

* Valores expresados como mediana (rango intercuartilar). El resto se expresa como media desviación estándar.

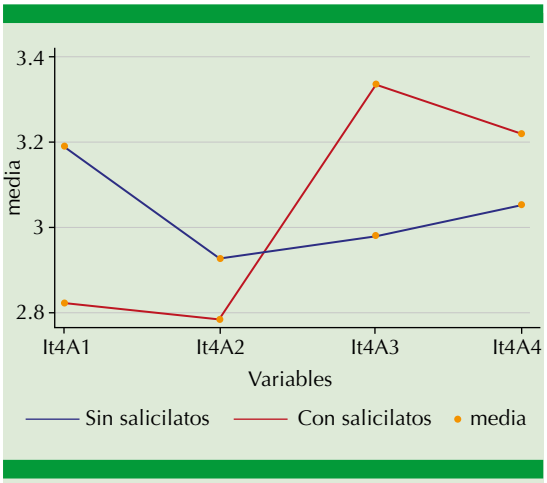

Figura 1. Se muestra el promedio de cada medición de LTE_4 urinario en función de su logaritmo para cada dieta, la línea de color azul muestra los valores de la dieta sin salicilatos y en color rojo se grafican los valores de la dieta con salicilatos.

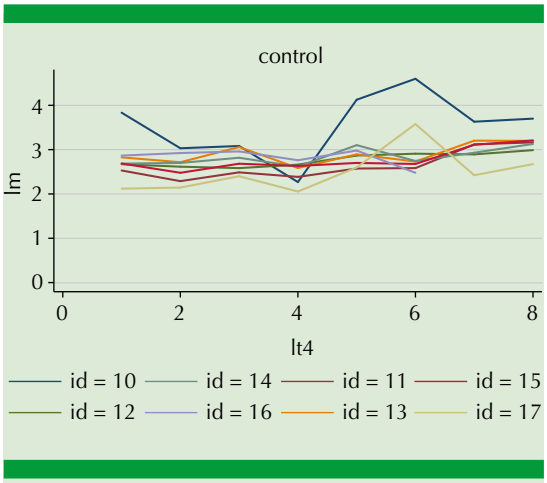

Figura 3. Se muestra el logaritmo para cada medición de LTE_4 urinario por sujeto control, la medición 1 a 4 representa la dieta sin salicilatos y del número 5 al 8 con salicilatos.

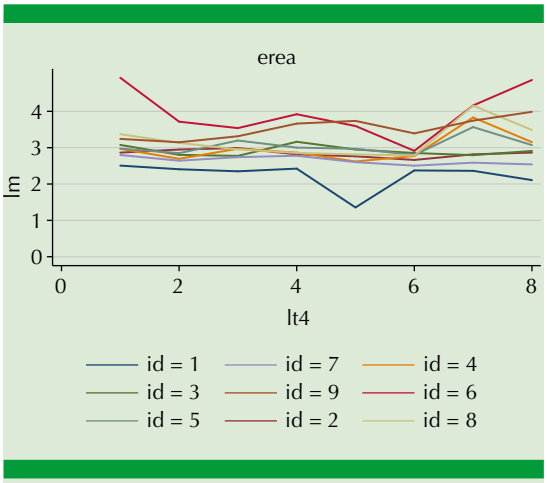

Figura 2. Se muestra el logaritmo de cada medición de LTE_4 urinario por paciente con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, la medición 1 a 4 representa la dieta sin salicilatos y del número 5 al 8 con salicilatos.

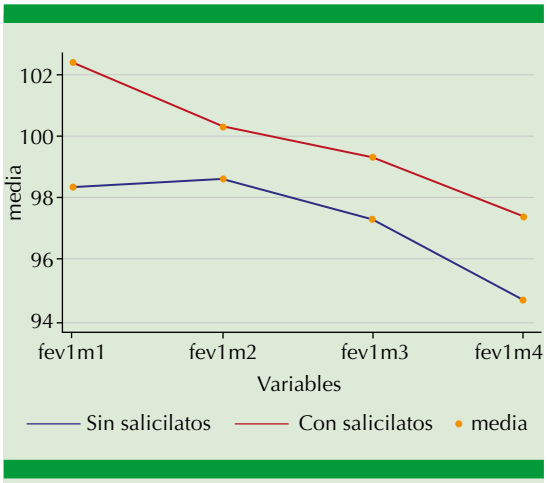

Figura 4. Se muestra el promedio de cada medición del porcentaje de VEF1 con respecto al predicho, la línea de color azul muestra los valores de la dieta sin saliciltos y en color rojo se grafican los valores de la dieta con salicilatos.

la dieta con salicilatos. La caída en la VEF1 que se aprecia en ambas fases del estudio podría corresponder a las variaciones espirométricas fisiológicas circadianas normales y no necesariamente tienen relación con la dieta recibida.

La **Figura 5** resulta interesante porque muestra que los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina tuvieron una clara disminución de la resistencia nasal de manera progresiva con cada una de las comidas reci-

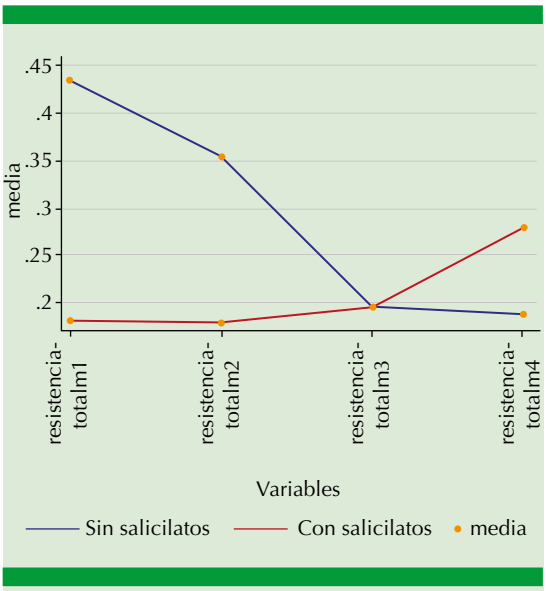

Figura 5. Se muestra el promedio de cada medición de la resistencia nasal, la línea de color azul muestra los valores de la dieta sin salicilatos y en color rojo se grafican los valores de la dieta con salicilatos.

bidas con concentraciones bajas de salicilatos (promedio basal 0.43; posdesayuno 0.35; poscomida 0.19 y poscena 0.18). En contraparte, pudo observarse la elevación progresiva de la resistencia nasal a medida que los pacientes fueron recibiendo comidas ricas en salicilatos (promedio basal 0.18; posdesayuno 0.17; poscomida 0.19 y poscena 0.27).

En cuanto a los cuestionarios durante la dieta baja en salicilatos se obtuvo un promedio de 37.7 en el cuestionario de problemas sino-nasales (SNOT-22) y de 21.6 en la prueba de control del asma (ACT). Al realizar la dieta con contenido alto en salicilatos los promedios fueron de 33.1 para SNOT-22 y 22.3 para ACT.

Se realizó un modelo de análisis de variancia de medidas repetidas comparando cada dieta con un resultado estadísticamente significativo ($p = 0.0001$). Además, se realizó una regresión lineal considerando variable dependiente la medición de leucotrieno en orina y variable independiente el tipo de dieta, con un resultado no significativo con valor $p = 0.985$. Se comparó el valor de leucotrieno con los valores del porcentaje del predicho de VEF1 con significación estadística en la medición basal ($p = 0.19$) y posterior al desayuno ($p = 0.007$); sin obtener significación en el resto de mediciones; se compararon también los valores de la resistencia nasal total obteniendo significación estadística ($p = 0.001$) en la medición posterior a la comida en la dieta sin salicilatos.

Se realizó un modelo de regresión multinivel de efectos fijos aleatorios, donde ajustando por tratamiento médico no fue significativo ($p = 0.464$); es decir, que entre los controles y pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina no hubo diferencias en las concentraciones de leucotrieno E_4 urinario. Sin embargo, en la secuencia de cambios con las ocho mediciones sí hubo un cambio significativo.

Al quitar el ajuste por tratamiento médico en el grupo de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina las mediciones del desayuno y cena sin salicilatos casi mostraron un valor significativo ($p = 0.053$ y 0.068, respectivamente). La comida y cena con dieta alta en salicilatos cambió, pero tampoco logró un valor significativo ($p = 0.69$ y 0.96, respectivamente).

Se hizo una posestimación del modelo multivariante que confirma que es correcto el análisis. Los leucotrienos cambiaron a lo largo de las ocho mediciones y fue significativo ($p = 0.0002$) para ambos grupos. No obstante, entre controles y enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina no hubo diferencia significativa ($p = 0.341$).

En el análisis de predicción lineal la única medición que fue diferente entre los grupos fue la

medición de leucotrieno posterior a la cena en la dieta libre de salicilatos (p = 0.017). **Figura 6**

Con ajuste de la porción fija del modelo de los predictores en ambos grupos, se observó un cambio en el orden de 4% por medida de leucotrieno E_4 en orina en ambos grupos. Es indudable que la dieta con salicilatos incrementa las concentraciones de leucotrieno (**Figura 7**).

DISCUSIÓN

Este estudio es el primero en investigar los efectos clínicos, funcionales y metabólicos de los salicilatos en la dieta, con el fin de validar de manera objetiva el inicio, hasta ahora empírico, de una dieta baja en salicilatos en el tratamiento de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina para obtener mejor control de la enfermedad a través de la medición de escalas clínicas, espirometría, rinomanometría

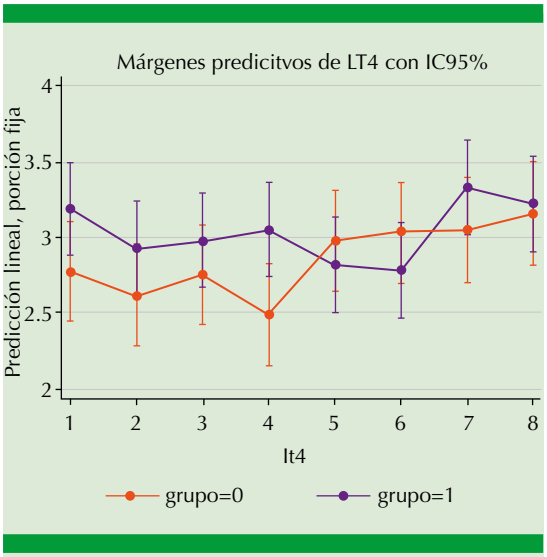

Figura 6. Modelo de predicción lineal, la línea de color anaranjado muestra el grupo 0 o control; los valores del grupo con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina se grafican en color morado, las mediciones 1 a 4 equivalen a la dieta sin salicilatos y las mediciones 5 a 8 equivalen a la dieta con salicilatos.

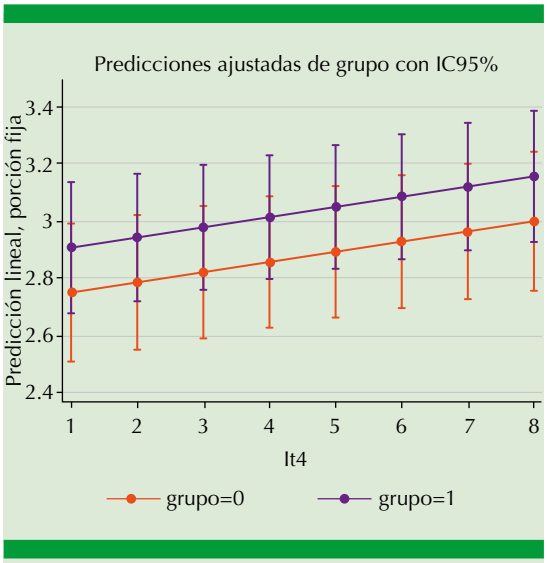

Figura 7. Modelo de predicción lineal con ajuste de la porción fija, la línea de color anaranjado muestra el grupo control; los valores del grupo con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina se grafican en color morado; las mediciones 1 a 4 equivalen a la dieta sin salicilatos y las mediciones 5 a 8 equivalen a la dieta con salicilatos.

y medición de concentraciones de leucotrieno E_4 en orina (LTE_4u).

Existen múltiples publicaciones donde se mide el LTE_4u en distintas condiciones; en pacientes sanos para conocer la excreción normal y en padecimientos como rinitis alérgica, asma bronquial o poliposis nasosinusal.

Las elevaciones en el LTE_4u han sido más consistentes en pacientes con asma e intolerancia a la aspirina. Smith reportó una concentración de LTE_4u de 101 pg/mg (intervalo: 55-186 pg/mg) en pacientes asmáticos con intolerancia a la aspirina comparada con 34 pg/mg (intervalo: 25-48 pg/mg) en asmáticos sin intolerancia a la aspirina.[22] Micheletto y colaboradores encontraron que los pacientes con asma y poliposis nasal tenían las concentraciones más altas de LTE_4u (432 pg/mg) al compararlos con los pa-

cientes que padecían asma y rinitis (330 pg/mg, $p < 0.01$), asma moderada persistente (129 pg/mg, $p < 0.001$) y controles sanos (66 pg/mg, $p < 0.001$).[23]

Celejewska-Wójcik realizó un estudio en el que midió el LTE_4u en pacientes que requirieron cirugía endoscópica funcional, con la finalidad de validar una medición única para el diagnóstico de enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina. En 24 pacientes aptos para cirugía realizó una medición basal y 2 y 4 horas después de un reto de aspirina, encontrando cifras 7.5 veces más altas en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (2371 *vs* 316 pg/mg); con sensibilidad preprueba de 87.5% y especificidad de 93.7% para detectar hipersensibilidad a la aspirina en pacientes con rinosinusitis crónica; posterior al reto con sensibilidad de 100% y especificidad de 93% ($p < 0.01$).[10]

Nuestros valores obtenidos en controles y en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina difieren considerablemente con respecto a lo encontrado por otros autores. Ningún paciente tenía exacerbación asmática al momento del estudio y se encontraban en tratamiento con lavados nasales, esteroides intranasales y combinaciones de esteroide inhalado con beta-agonistas de larga acción. Es posible, por tanto, que las concentraciones de LTE_4u en estos pacientes estuvieran cercanas a lo normal debido al tratamiento previo.

Ambos grupos mostraron aumento en el valor de LTE_4u después de la dieta alta en salicilatos, aunque éste no resultó estadísticamente significativo; es probable que por la cantidad reducida de pacientes y por el periodo tan corto de estudio no se alcance la significación estadística. Posiblemente deba valorarse una medición con el seguimiento de la dieta por un tiempo más prolongado y en un número mayor de pacientes. Es sumamente probable que exista un efecto acumulado de los salicilatos ingeridos día a día, pues de acuerdo con Sommer y su grupo,[21] el periodo de dieta se realiza durante seis semanas. Sin embargo, escogimos estudiar las variaciones a corto plazo de LTE_4u de acuerdo con la producción y excreción de CysLTs urinarios tras los retos clásicos con ácido acetil salicílico, en donde se aprecia que el LTE_4u se empieza a elevar a dos horas después de la disminución de su equivalente en suero; de tal manera que esperábamos que, de igual forma, después de cada comida rica en salicilatos hubiera mayor elevación de LTE_4u.

Durante la medición basal y las subsecuentes, tres de nuestros pacientes tuvieron cifras bajas de VEF1 en la espirometría, sin datos de infección de las vías aéreas que justificara la caída de esta medición, por lo que se hizo un ajuste de tratamiento con el incremento en la dosis de beclometasona inhalada. No era éticamente justificable no modificar el tratamiento. Se debe considerar que, debido a la alta biodisponibilidad de la beclometasona en suero, no puede descartarse que los efectos glucocorticoides de la misma hayan podido interferir de manera significativa en las mediciones ulteriores de LTE_4u en esos pacientes.

De hecho, posterior al ajuste del tratamiento y en la semana subsecuente al inicio de la segunda fase con dieta alta en salicilatos, los pacientes tuvieron una elevación notoria en VEF1, manteniéndose por encima de los valores obtenidos durante la primera fase que correspondió a la dieta baja en salicilatos; este efecto puede deberse, entonces, a la mejoría en los valores espirométricos de los tres pacientes a los que se les incrementó la dosis de esteroide inhalado y a los posibles efectos sistémicos del mismo en el LTE_4u.

Un hallazgo muy importante en la rinomanometría fue la disminución de la resistencia nasal

total de manera progresiva con la dieta baja en salicilatos y en contraparte la elevación de la misma con dieta alta en salicilatos. Esto refuerza la impresión que han descrito otros autores, y que hemos observado en la práctica clínica, de que también existe un efecto acumulado con las subsecuentes comidas, lo que puede sugerir que la reducción crónica del consumo de salicilatos en la dieta debería llevar a mejor respiración nasal de manera paulatina y viceversa, mayor obstrucción nasal con mayor cantidad de salicilatos en la dieta de manera prolongada. En un inicio muchos pacientes se muestran como hiperreactores nasales puros porque en retos a lisil-aspirina solo muestran cambios rinomanométricos sin modificación inicial de FEV1, lo que permite suponer que, por lo menos en un porcentaje considerable de los pacientes, la nariz es quizá el órgano de primer impacto.

A pesar de que no se haya encontrado una diferencia significativa entre el grupo control y enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, en ambos grupos se muestra un claro aumento en el nivel de LTE_4u posterior a la dieta rica en salicilatos. Además, es interesante notar que en particular un subgrupo considerable de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina (5 pacientes de 9 o 55.5% de los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina) tuvo mayor reactividad al ácido salicílico en la dieta, mientras que otros no mostraron prácticamente ninguna variación en la excreción de LTE_4u. Esto concuerda con nuestras observaciones clínicas en las que solo algunos pacientes refieren obstrucción nasal o inclusive broncoespasmo tras la ingesta de alimentos ricos en salicilatos como el vino, la uva y la menta. De hecho, algunos pacientes han llegado a reportar obstrucción nasal o sibilancias minutos después de cepillarse los dientes con pasta dental con menta.

Esto permite cuestionarnos acerca de la utilidad clínica de iniciar una dieta baja en salicilatos de manera sistemática a todos los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina o solo a algunos pacientes en particular. Una manera en cómo podría determinarse qué paciente es apto a seguir la dieta baja en salicilatos sería posiblemente un reto con alimentos ricos en salicilatos realizando mediciones similares a las que se implementaron en nuestro estudio, de esta forma, en los pacientes con elevación de LTE_4u, aumento en la resistencia nasal por rinomanometría, síntomas clínicos de broncoespasmo o hiperreactividad nasal y caída en VEF1, estaría justificada la restricción dietética de salicilatos.

Esmaeilzedeh publicó un estudio que menciona el reto oral de alimentos para determinar si hay algún tipo de intolerancia; de 119 pacientes con poliposis, 43.7% tuvo hipersensibilidad a la aspirina confirmada por reto oral y 69.9% intolerancia a la dieta con salicilatos, siendo mayor la intolerancia en pacientes con poliposis y enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina que en los pacientes tolerantes ($p = 0.05$). Este estudio refuerza nuestra observación de que solo un porcentaje de los pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina tiene reactividad a los salicilatos en la dieta.[5]

Algunas de nuestras mediciones posteriores a ciertas comidas casi mostraron valores significativos, lo que orienta a pensar que al aumentar el tamaño de muestra podría alcanzarse la significación estadística.

Hagan y su grupo realizaron en 2016 una revisión sistemática y metanálisis en los que compararon cada método existente para la medición de LTE_4u. En comparación con los otros métodos de medición, el kit de Cayman obtuvo

resultados más altos de leucotrienos. La sensibilidad de la prueba fue de 0.76, especificidad de 0.77, valor predictivo positivo de 0.7 y valor predictivo negativo de 0.78. Por tanto, el kit de Cayman tiene valores muy similares comparados con los otros métodos. Además, decidimos utilizarlo debido a que la mayoría de los autores de nuestra bibliografía utilizaron el mismo kit.[24,25]

CONCLUSIÓN

Es innegable que existe elevación de leucotrieno E_4 urinario en pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina y controles sanos tras la ingesta de una dieta alta en salicilatos. Sin embargo, la comparación entre ambos grupos no mostró diferencia significativa, posiblemente por el tiempo corto de medición y el número reducido de pacientes. Una dieta baja en salicilatos podría tener utilidad clínica en por lo menos un subgrupo de pacientes con enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina que parece tener mayor sensibilidad a los salicilatos en la dieta. Qué pacientes podrían beneficiarse con este tipo de restricción dietética podría determinarse con un reto oral con alimentos ricos en salicilatos.

REFERENCIAS

1. Rabinovitch N. Urinary leukotriene E4 as a biomarker of exposure, susceptibility and risk in asthma. Immunol Allergy Clin North Am 2012;32:433-445. doi: 10.1016/j.iac.2018.06.011.
2. Bochenek G, Nizankowska-Mogilnicka E. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Clinical Disease and Diagnosis. Am Immunol Allergy Clin N 2013;33:147-161. doi: 10.1016/j.iac.2012.10.002.
3. Lee R, Stevenson D. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. Allergy Asthma Immunol Res 2011;3:3-10. https://dx.doi.org/10.4168%2Faair.2011.3.1.3
4. Mitchell J, et al. Aspirin and salicylate in respiratory disease. Rhinology 2013;51:195-205. doi: 10.4193/Rhino12.144.
5. Dahlin A, et al. Genetic and epigenetic components of aspirin-exacerbated respiratory disease. Immunol Allergy Clin North Am 2016;36:765-789. doi: 10.1016/j.iac.2016.06.010.
6. Laidlaw T, Boyce J. Pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease and reactions. Am Immunol Allergy Clin N 2013;33:195-210. doi: 10.1016/j.iac.2012.11.006
7. Higashi N, et al. Aspirin-intolerant asthma (AIA) assessment using the urinary biomarkers, leukotriene E_4 (LTE_4) and prostaglandin D_2 (PGD_2) metabolites. Allergol Int 2012;61:393-403. doi: 10.2332/allergolint.11-RA-0403.
8. Murphy RC, et al. Biosynthesis and metabolism of leukotrienes. Biochem J 2007;405:379-395. DOI: 10.1042/BJ20070289
9. Rabinovitch N. Urinary leukotriene E4. Immunol Allergy Clin North Am 2007;27:651-664. DOI: 10.1016/j.iac.2007.09.004
10. Celejewska WN, et al. Incidence of aspirin hypersensitivity in patients with chronic rhinosinusitis and diagnostic value of urinary leukotriene E4. Pol Arch Med Wewn 2012;122(9):422-7.
11. Sommer D, et al. Treatment of aspirin exacerbated respiratory disease with a low salicylate diet: a pilot crossover study. Otolaryngol Head Neck Surg 2015;152(1):42-47. doi: 10.1177/0194599814555836.
12. Szefler S, et al. Asthma outcomes: Biomarkers. J Allergy Clin Immunol 2012 Mar; 129(3 Suppl):S9-S23. https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jaci.2011.12.979
13. Kumlin M. Measurement of leukotrienes in humans. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(2):S102-6. https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.supplement_1.ltta-20.
14. Austen F, et al. The leukotriene E_4 puzzle: finding the missing pieces and revealing the pathobiologic implications. J Allergy Clin Immunol 2009;124(3):406-414. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.046
15. Divekar R, et al. Diagnostic utility of urinary LTE_4 in asthma, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, and aspirin sensitivity. J Allergy Clin Inmunol Pract 2016 Jul-Aug;4(4):665-70. doi: 10.1016/j.jaip.2016.03.004.
16. Paterson JR, et al. Salicylic acid content of spices and its implications. J Agric Food Chem 2006;54:2891-2896. DOI: 10.1021/jf058158w
17. Janssen K, et al. Acetylsalicylate and salicylates in foods. Cancer Lett 1997;114:163-164. DOI: 10.1016/s0304-3835(97)04650-8
18. Duthie G, Wood D. Natural salicylates: foods, functions and disease prevention. Food Funct 2011;2:515-520. doi: 10.1039/c1fo10128e.
19. Skypala I, et al. Sensitivity to food additives, vaso-active amines and salicylates: a review of the evidence. Clin Transl Allergy 2015;5:34. doi: 10.1186/s13601-015-0078-3
20. Wood A, et al. A systematic review of salicylates in food: estimated daily intake of a Scottish population. Mol Nutr Food Res 2011;(Suppl 1):S7-S14. DOI: 10.1002/mnfr.201000408
21. Sommer D, et al. A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: the low-salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial. Int Fo-

rum Allergy Rhinol 2016 Apr;6(4):385-91. doi: 10.1002/alr.21678.

22. Smith CM, et al. Urinary leukotriene E_4 in bronchial asthma. Eur Respir J 1992;5(6):693-9.
23. Micheletto C, et al. Changes in urinary LTE4 and nasal functions following nasal provocation test with ASA in ASA-tolerant and intolerant asthmatics. Respiratory Medicine 2006;100:2144-2150. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.03.017
24. Esmaelizedeh H, et al. Salicylate food intolerance and aspirin hypersensitivity in nasal polyposis. Iran J Immunol. 2017 Mar;14(1):81-88. doi: IJIv14i1A8.
25. Hagan JB, et al. Urinary leukotriene E_4 to determine aspirin intolerance in asthma: a systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2017 Jul-Aug;5(4):990-997. e1. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.004.