

ARTÍCULO DE REVISIÓN - CARDIOLOGÍA DEL ADULTO

Desensibilización rápida en pacientes con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico con indicación de doble antiagregación por enfermedad arterial coronaria. Una guía para el clínico en la unidad de cuidado intensivo

Rapid desensitization in patients with hypersensitivity to acetylsalicylic acid with indication for dual antiplatelet therapy due to coronary artery disease. A guide for the clinician in the intensive care unit

Dormar D. Barrios^{1,2*}, Javier M. Baquero³, Manuel Álvarez^{1,4}, Andrés Buitrago^{1,4} y Edgar Celis¹

¹Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá; ²Departamento de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Instituto Nacional de Cancerología; ³Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá; ⁴Departamento de Medicina Interna, Sección de Cardiología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe Bogotá. Bogotá D.C., Colombia.

Resumen

El ácido acetilsalicílico (Aspirina) es un inhibidor irreversible de la acetil ciclooxygenasa (COX) y su actividad no es restaurada hasta la formación de nuevas plaquetas. Sus efectos benéficos terapéuticos cardiovasculares lo han convertido en la piedra angular del tratamiento del paciente con enfermedad arterial coronaria. Existe una población de pacientes con indicación absoluta para su uso; sin embargo, la presencia o antecedente de hipersensibilidad a esta molécula conlleva un alto riesgo de complicaciones no relacionadas con enfermedad cardiovascular. En algunos de estos pacientes es crucial conocer e implementar protocolos de desensibilización para el ácido acetilsalicílico y, de esta manera, continuar con el uso de esta estrategia terapéutica necesaria e idónea en esta población.

Palabras clave: Ácido acetilsalicílico. Enfermedad arterial coronaria. Infarto agudo del miocardio.

Abstract

Acetylsalicylic acid (Aspirin) is an irreversible inhibitor of acetyl cyclooxygenase (COX) and its activity is not restored until new platelets are formed. Its beneficial therapeutic cardiovascular effects have made it the cornerstone of the treatment of patients with coronary artery disease. There is a population of patients with absolute indication for its use, however, the presence or history of hypersensitivity to this molecule leads to a high risk of complications unrelated to their cardiovascular disease. It is vital to know and implement in some of these patients, desensitization protocols for acetyl salicylic acid and in this way to continue the use of this therapeutic strategy necessary and appropriate in this population.

Key words: Acetylsalicylic acid. Coronary artery disease. Acute myocardial infarction.

Correspondencia:

*Dormar D. Barros

E-mail: dormarmd@gmail.com

Fecha de recepción: 25-10-2019

Fecha de aceptación: 17-07-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000011

Disponible en internet: 19-03-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(1):67-73

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El ácido acetilsalicílico (Aspirina) es un inhibidor irreversible de la Acetil ciclooxigenasa (COX) y su actividad no es restaurada hasta que se dé la formación de nuevas plaquetas. Al ser inhibida, la isoforma COX-1 provee beneficios terapéuticos cardiovasculares y efectos adversos gástricos tóxicos¹.

El uso del ácido acetilsalicílico (ASA) como antiagregante plaquetario es considerado actualmente como una terapia esencial en el tratamiento de la enfermedad coronaria, preferentemente en el infarto agudo de miocardio (IAM); al inhibir de manera irreversible la ciclooxigenasa-1 (COX-1), evita la síntesis de tromboxano A2 (TxA2), de tal manera que se impide la agregación plaquetaria, y, por consiguiente, la obstrucción del paso de la sangre hacia el miocardio².

No obstante, alrededor del 1.5-2.6 % de los pacientes con enfermedad cardíaca pueden presentar una reacción de hipersensibilidad al ASA, cifra no despreciable para una situación de vital emergencia al momento de su presentación^{3,4}; en la población con enfermedad coronaria se manifiesta como angioedema (82 %), rash cutáneo (10 %) y asma (10 %)^{4,5}. La desensibilización del ácido acetilsalicílico se convierte en todo un reto desde el punto de vista multidisciplinario (Cardiólogo, Inmunólogo, Intensivista, etc.), y, por ende, llega a ser poco utilizada en la práctica clínica⁴. Datos de Bianco et al. y Feng et al., muestran que la mayoría de los cardiólogos manejan la hipersensibilidad por ASA evitando el fármaco, caso en el cual solo el 24 al 42 % implementan algún protocolo de desensibilización^{5,6}.

Una alternativa es el uso de otros antiagregantes plaquetarios, como clopidogrel; sin embargo, gran parte de esta población tiene una enfermedad coronaria de alto riesgo o son usuarios de stent fármaco-activos y requieren el uso de doble antiagregación plaquetaria, lo cual hace de gran importancia reconocer los tipos de hipersensibilidad relacionados con uso de ácido acetilsalicílico y su adecuada desensibilización^{7,8}.

Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico

Desde el punto de vista fisiopatológico, el ácido araquidónico puede ser metabolizado tanto por la enzima ciclooxigenasa (COX) como por la enzima lipooxigenasa; la primera produce prostaglandinas y tromboxano A2 y la segunda genera leucotrienos, los cuales son mediadores proinflamatorios⁹. El tromboxano A2, por otro lado, es un potente estimulante de la agregación

plaquetaria y vasoconstrictor⁴. La Aspirina altera el metabolismo del ácido araquidónico, al inhibir a las enzimas COX de manera irreversible, lo cual lleva a un efecto depresor en la formación de prostaglandinas y tromboxano, con el posterior incremento en la producción de cisteinil-leucotrienos, los cuales condicionan el beneficio fisiológico del ácido acetilsalicílico en la enfermedad cardiovascular, el cual es inhibir la activación y agregación plaquetaria secundarias a la reducción del tromboxano A2.¹⁰ No obstante, son las consecuencias fisiopatológicas de la inhibición de la enzima COX1 las que ocasionan las reacciones de hipersensibilidad y la reacción cruzada asociada con el uso de la aspirina. Los niveles bajos de prostaglandinas E2 llevan a activación de las células mastoides y la consecuente liberación de histamina; mientras tanto el incremento en la producción de cisteinil-leucotrienos promueve la broncoconstricción y otros eventos proinflamatorios que, finalmente, llevan a las diversas reacciones de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico^{4,10,11}.

Las reacciones de hipersensibilidad respecto al ácido acetil salicílico se dividen en farmacológicas (no inmunológicas – reacción cruzada) e inmunológicas (sin reacción cruzada) (Tabla 1)^{8,12}.

Las reacciones farmacológicas inducidas por antiinflamatorios no esteroides dependen de la inhibición de la vía de la COX-1 y las reacciones inmunológicas dependen de la producción de IgE específicas de cada droga (Fig. 1)^{12,13}.

Cada tipo de reacción tiene una presentación clínica particular, en la que las reacciones tipo I son reacciones del tracto respiratorio y consisten en rinorrea, broncoespasmo y laringoespasmo. Son pacientes con antecedentes de asma, pólipos nasales y/o rinosinusitis¹³.

Este tipo de reacciones también se conocen como asma inducida por Aspirina, sensibilidad a la Aspirina, intolerancia a la Aspirina o más, apropiadamente, enfermedad del tracto respiratorio exacerbado por Aspirina (EREA). Durante este tipo de reacciones los niveles de prostaglandinas E2 son depletados rápidamente debido a la inhibición de la COX-1¹⁴.

Las reacciones tipo II son pacientes con historia de urticaria idiopática crónica (UIC), quienes experimentan frecuentemente una exacerbación de su enfermedad con el uso de ASA u otros AINE. Su incidencia está entre el 20 al 30 %¹⁵.

Su patogénesis es desconocida, pero es similar a las EREA; además, son sensibles a la inhibición de la COX-1. Se cree que la producción excesiva de

Tabla 1. Tipos de reacción de hipersensibilidad

Tipo	Reacción	Factor de riesgo subyacente	Reacción cruzada con otros AINE	Reacción a la primera exposición	Mecanismo de sensibilidad	Capaz de experimentar la desensibilización
I	Rinitis y asma inducido por AINE	Asma, pólipos nasales, sinusitis.	Si	Si	Inhibición COX-1	Si
II	Urticaria/angioedema inducido por AINE	Urticaria idiopática crónica	Si	Si	Inhibición COX-1	No
III	Urticaria/angioedema Inducido por AINE	Ninguno	Si	Si	Inhibición COX-1	Si
IV	Urticaria/Angioedema Inducido por AINE	Ninguno	No	No	Inmunológica	Si
V	Anafilaxis Inducido por AINE	Ninguno	No	No	Inmunológica	Si

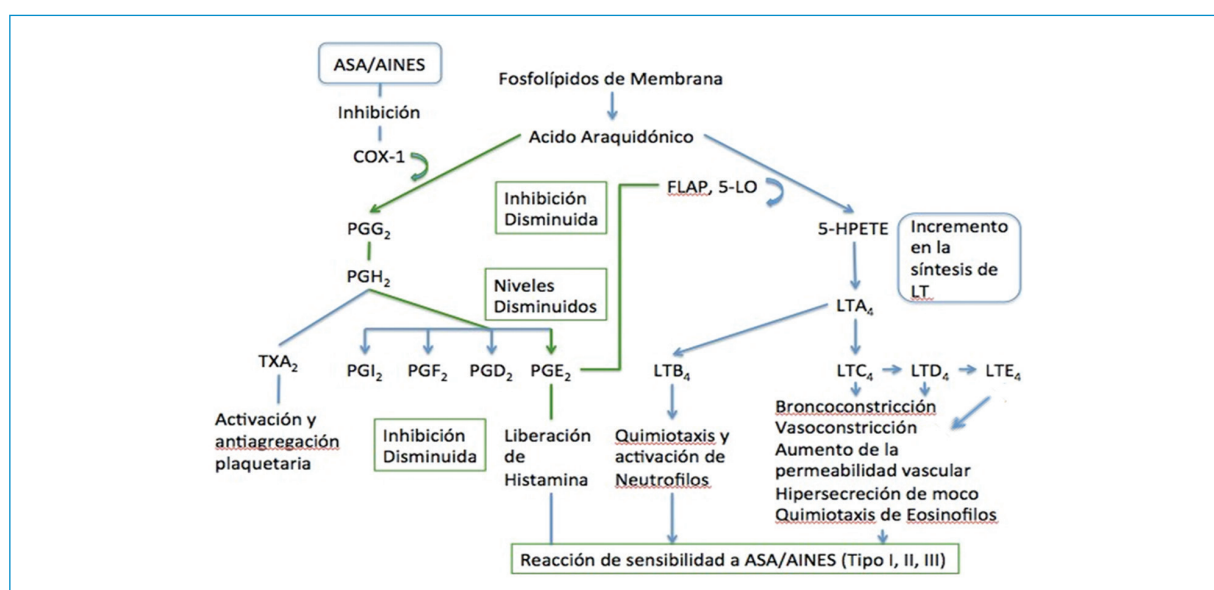
Adaptada de: Stevenson DD, et al.¹²

Figura 1. Reacciones farmacológicas inducidas por AINE. Adaptado de: Stevenson DD, et al.¹². El ácido araquidónico es la molécula precursora de la cual todos los eicosanoides son sintetizados. Productos de la enzima ciclooxygenasa 1 (COX-1), incluido el potente estimulador de la activación y agregación plaquetaria, tromboxano A2 (TXA2) y la prostaglandina E2 (PGE2). Los AINE, como la Aspirina, inhiben la COX-1 y conducen a disminución de los niveles de PGE2. En ausencia de un efecto de frenado de la PGE2 sobre la proteína activadora de 5-lipooxigenasa (FLAP) y la 5-lipooxigenasa (5-LO), hay una síntesis incontrolada de leucotrienos B4, leucotrienos C4, leucotrienos D4 y leucotrienos E4. Estos metabolitos del ácido araquidónico llevan a las manifestaciones clínicas de la sensibilidad por ácido acetil salicílico tales como enfermedad del tracto respiratorio exacerbada por Aspirina, urticaria y angioedema. 5-HPETE indica ácido 5-hidroxiperoxisotetraenoico.

AINE: antiinflamatorio no esteroide; COX-1: enzima ciclooxygenasa 1.

leucotrienos por la 5-lipooxigenasa causa incremento de la vasopermeabilidad y subsecuente urticaria¹⁶.

Las reacciones tipo III son pacientes con historia previa de UIC por recibir tratamiento con más de un AINE, que inhiben las COX-1. Estos pacientes experimentan

urticaria/angioedema limitados a piel y extremidades, sin acompañarse de anafilaxia¹⁷.

Las tipo IV se presentan en pacientes sin factores de riesgo conocidos para AINE, y experimentan urticaria y/o angioedema a un AINE en particular. Su presunto

Tabla 2. Protocolo de reto de ASA

Minuto	Mililitros de la mezcla	Dosis ASA (mg)	Dosis acumulada (mg)
0	0 (Placebo)	0	0
20	1	10	10
65	2.5	25	35
110	2.5	25	60
155	5	50	110
200	5	50	160

Adaptada de: Cortellini G, et al.²⁶

mecanismo parece ser secundario a fenómenos inmunológicos relacionados con producción de anticuerpos para IgE¹⁷.

Exposiciones repetidas al mismo AINE pueden provocar fenómenos mediados por inmunidad con liberación de histamina a una droga específica por producción de anticuerpos para IgE contra los AINE¹².

Las reacciones tipo V son similares a las reacciones tipo IV. Un AINE puede inducir anafilaxia por medio de una reacción mediada presuntamente por IgE. Estos pacientes no tienen reacción cruzada con otros AINE, pero raramente son desensibilizados a drogas específicas¹².

Protocolo de desensibilización al ácido acetilsalicílico

En un reciente metaanálisis respecto a los diferentes protocolos de desensibilización para Aspirina, se establecieron diversas conclusiones⁷:

- Protocolos con más de 6 pasos fueron comparados con aquellos que tenían menos de 6 pasos. Se concluyó que no hay diferencia estadísticamente significativa entre más o menos pasos para su realización.
- La duración mayor o menor a 2 horas tampoco fue estadísticamente significativa, por lo cual, independientemente del tipo de protocolo, la conclusión será la misma.
- Las reacciones de hipersensibilidad más reportadas fueron urticaria y asma; no obstante, su respuesta a antihistamínicos y corticoides fue adecuada.
- En cuanto al uso o no de estos medicamentos (antihistamínicos y corticoides) como premeditación no tiene aún evidencia sólida que lo sostenga, por lo cual queda a consideración del experto su uso.

Otro concepto interesante es el “reto de Aspirina”, el cual es aplicable en un contexto característico y es el paciente con cardiopatía isquémica el cual no tiene claro si su reacción alérgica es dependiente del uso de AINE (bajo riesgo). En este paciente se puede realizar este reto, que consiste en llevar la dosis acumulada de Aspirina a 160 mg y revalorar si el paciente tiene o no reacciones alérgicas a dosis mayores o menores de 100 mg como punto de corte (Tabla 2)⁸.

Basados en el mayor peso estadístico dado por el tamaño de la población, dosis finales adecuadas, sin mayor dosis acumulada con sus potenciales efectos adversos ya descritos, además de una tasa de éxito aceptable, en nuestra institución se ha adoptado el protocolo del registro ADAPTED, conducido por el grupo de Rossini *et al.* con el fin de llegar a mejores desenlaces con el menor riesgo para nuestros pacientes (Tabla 3).

Para la preparación de las dosis en el proceso de desensibilización, se recomienda siempre consultar al servicio farmacéutico del hospital para garantizar las mejores condiciones de preparación y continuar las dosis del medicamento, si no se dispone de los reactivos (solventes) adecuados para la preparación de una solución única para el proceso, se recomienda realizar las preparaciones 10 minutos antes de la administración, dado que la estabilidad del ácido acetilsalicílico y su potencia pueden disminuir si no se controla el pH y la temperatura por el proceso de hidrólisis del ácido acetilsalicílico que sufre en el medio acuoso, debe garantizarse la dosis más cercana a lo requerido para el proceso de desensibilización por lo cual se deben seguir los siguientes pasos disponiendo de los materiales necesarios para su preparación:

Materiales

1. Mortero de cerámica pequeño (recomendado) o mediano.
2. Agitador de vidrio.
3. Vaso de precipitados de 100 ml.
4. Jeringa de 3 ml.

Procedimiento para cada dosis

Realice los pasos del 1-7:

1. Tome el mortero limpio, lávelo con agua y jabón y, posteriormente, lávelo con un volumen de agua estéril para inyección y déjelo secar.
2. Tome un comprimido de ácido acetilsalicílico 100 mg.

Tabla 3. Protocolos de desensibilización al ASA

Autor	# Pacientes	Tiempo (min)	Dosis Inicial (mg)	Dosis Final (mg)	Dosis Acumulada (mg)	Pasos	Intervalo entre dosis (min)	Tasa de éxito %
Wong et al. ⁽¹⁹⁾	11	100-300	0.1-10	81-325	155.4-642.4	10	10-30	81.8
Silberman et al. ⁽²⁰⁾	7	210	1	100	227	8	30	85.7
Hobbs et al. ⁽²¹⁾	13	210	1	325	799	11	15-40	92.3
Rossini et al. ⁽³⁾	26	330	1	100	176	6	30-120	88.5
Christou et al. ⁽²¹⁾	11	135	0.1	325	648.4	8	15-25	100
Cortellini et al. ⁽²²⁾	31	220	0.1	50	151.6	12	20	90.3
De Luca et al. ⁽²²⁾	43	240	1	250	502	9	30	97.6
Lee et al. ⁽²³⁾	24	120	5	80	155	5	30	83.3
Mc Mullan et al. ⁽²⁴⁾	26	26	1	325	636	7	15-20	88.5
Córdoba- Soriano et al. ⁽²⁵⁾	24	105	0.1	100	176	6	30-120	95.45
Rossini et al. ⁽¹⁸⁾	330	330	1	100	176	6	30-120	95.45
Cortellini et al. ⁽²⁶⁾	147	300	0.1	35	100.1	10	20-60	98.64

Adaptada de: Cortellini G, et al.²⁶

3. Triture el comprimido de forma uniforme en el mortero hasta obtener un polvo homogéneo.
4. Tome el polvo y llévelo a un vaso de precipitados de 100 ml.
5. Adicione 100 ml de agua estéril para inyección.
6. Agite suavemente con un agitador de vidrio de forma uniforme.
7. Una vez disuelto el ácido acetilsalicílico cada mililitro (ml) de la solución equivaldrá a 1 miligramo (mg) de ácido acetilsalicílico (1 ml=1 mg).

Para cada dosis tome el volumen equivalente (ml) para las dosis (mg) requeridas de ácido acetilsalicílico.

Posterior a esto se iniciará la administración de la mezcla según el modelo propuesto por Rossini et al., en el que se realizó una desensibilización exitosa a una población de 26 pacientes con antecedentes de sensibilidad al ASA, quienes presentaban manifestaciones respiratorias y/o cutáneas, y fue exitosa en 23 de ellos. Este protocolo fue el estandarizado por nuestra institución y se debe realizar idealmente en la Unidad de Cuidados Intensivos, previo consentimiento informado por parte del paciente y con monitorización cardiorrespiratoria continua externa (Fig. 2). Entre las recomendaciones de este protocolo está que el paciente, en lo posible, no debe suspender por ningún motivo el uso de ASA ya que los receptores pueden quedar nuevamente expuestos a una reacción de hipersensibilidad^{2,18}.

El protocolo de Rossini et al., cita que deben administrarse las dosis de ASA en 6 dosis secuenciales en el transcurso de 5.5 horas, iniciando en el minuto 0 con una dosis de 1 mg hasta llegar al minuto 330 con 100 mg de ASA por vía oral (Tabla 4)¹⁸.

Conclusión

La hipersensibilidad por ácido acetilsalicílico es una condición clínica bastante común en los pacientes que presentan enfermedad arterial coronaria. Igualmente, su uso en esta población se convierte en una indicación casi absoluta, por los efectos clínicos deseados en los desenlaces de estos pacientes.

La desensibilización rápida para el ASA es una estrategia idónea y necesaria para los pacientes que presentan hipersensibilidad, independientemente del tipo de reacción. En la literatura se describen diversos esquemas, y sin que ninguno sea superior al otro; sin embargo, es necesario un mayor estudio en este campo y llegar a un consenso sobre la mejor intervención según la necesidad de nuestros pacientes. El grupo de trabajo considera que el protocolo de Rossini et al., es quien más se acerca de manera sencilla y segura a unos resultados adecuados y reproducibles.

Es importante recalcar que este procedimiento requiere vigilancia estricta y seguimiento multidisciplinario, le cual va desde el médico especialista en

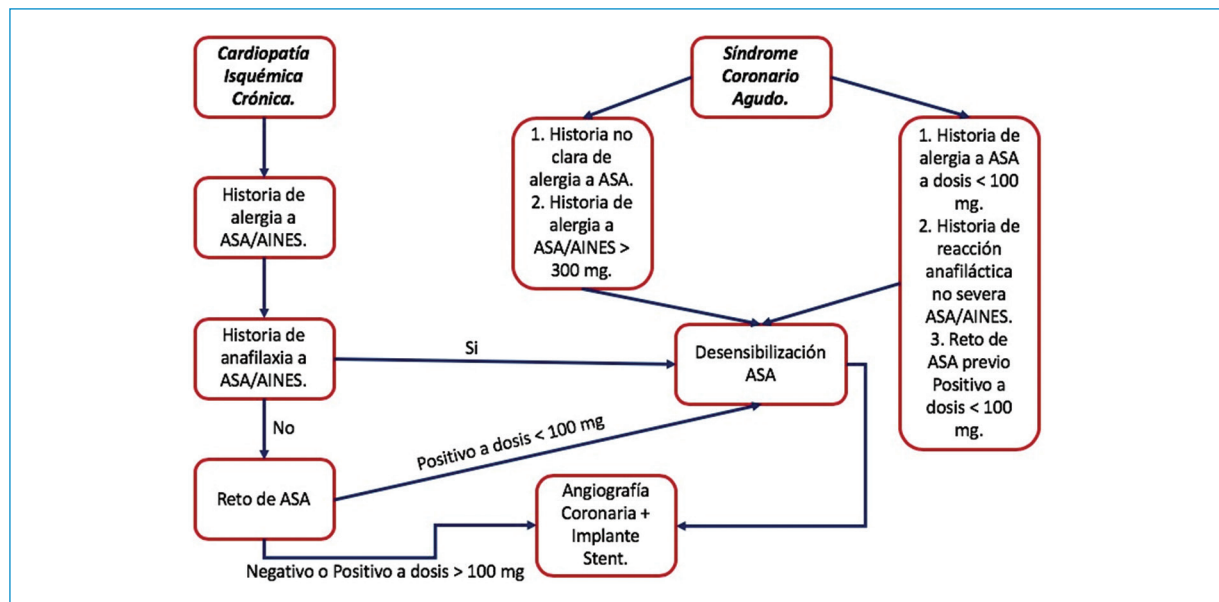


Figura 2. Algoritmo para pacientes con enfermedad coronaria e historia de hipersensibilidad a la Aspirina y requieren tratamiento con esta. Adaptada de: Cortellini G, et al.²⁶

Tabla 4. Protocolo de desensibilización al ASA

Tiempo	Dosis
0 min	1 mg
30 min	5 mg
60 min	10 mg
90 min	20 mg
210 min	40 mg
330 min	100 mg

Adaptada de: Rossini R, et al.¹⁸

emergencias, cardiólogo, médico intensivista, inmunólogo, el químico farmacéutico y la enfermera, todo con el fin de garantizar la seguridad de los pacientes y alcanzar desenlaces exitosos.

También es necesario tener claro que aún falta mucha evidencia para tener una indicación sólida para un protocolo único respecto a la desensibilización del ácido acetil salicílico; por tanto, se necesitan más estudios clínicos aleatorizados para consolidar esta propuesta.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

- Opie L, Gersh B. Drugs for the heart. 8th. ed. Saint Louis: Elsevier Health Sciences; 2014. p.1-30.
- Arroyo Monterroza D, Escorcia Tobon L, Lemus Castro J, Castro Bolivar J. Desensibilización rápida en pacientes con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico. Reporte de 3 casos. Acta Colomb Cuid Intensivo. 2016;16(1):54-8. DOI:10.1016/j.aci.2015.10.003.
- Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, Scuri PM, Invernizzi P, Bass TA, et al. Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. Am J Cardiol. 2008;101(6):786-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.10.045.
- Gnanenthiran SR, Yiannikas J, Lowe HC, Brieger D, Limaye S. Aspirin hypersensitivity in patients with coronary artery disease: linking pathophysiology to clinical practice. Am Heart J. 2018;203:74-81. DOI:10.1016/j.ahj.2018.06.011.
- Bianco M, Bernardi A, D'Ascenzo F, Cerrato E, Omedè P, Montefusco A, et al. Efficacy and safety of available protocols for aspirin hypersensitivity for patients undergoing percutaneous coronary intervention: a survey and systematic review. Circ Cardiovasc Interv. 2016;9(1):e002896. DOI:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002896.
- Feng CH, White AA, Stevenson DD. Characterization of aspirin allergies in patients with coronary artery disease. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;110(2):92-95. DOI:10.1016/j.ana.2012.11.013.
- Chopra AM, Díez-Villanueva P, Córdoba-Soriano JG, Sequeira A, Hu YC, Bhatt DL, et al. Meta-analysis of acetylsalicylic acid desensitization in patients with acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2019;124(1):14-19. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.03.047.
- Cortellini G, Caruso C, Romano A. Aspirin challenge and desensitization: how, when and why. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017;17(4):247-54. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000374.
- Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease--new prime suspects. N Engl J Med. 2016;374(5):484-8. DOI:10.1056/NEJMcibr1514013.
- Woessner KM, Simon RA. Cardiovascular prophylaxis and aspirin "allergy". Immunol Allergy Clin North Am. 2013;33(2):263-74. DOI:10.1016/j.iac.2012.11.004.
- Walters KM, Woessner KM. An overview of nonsteroidal antiinflammatory drug reactions. Immunol Allergy Clin North Am. 2016;36(4):625-41. DOI:10.1016/j.iac.2016.06.001.
- Stevenson DD. Aspirin and NSAID sensitivity. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24(3):491-vii. DOI: 10.1016/j.iac.2004.03.001.
- Fahrenholz JM. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2003;24(2):113-124. DOI: 10.1385/CRIAI:24:2:113.
- Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in patho-

- genesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):913-22. DOI: 10.1067/mai.2003.1487.
15. Doeglas HM. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br J Dermatol*. 1975;93(2):135-44. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1975.tb06732.x.
16. Grattan CE. Aspirin sensitivity and urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(2):123-127. DOI:10.1046/j.1365-2230.2003.01228.x.
17. Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA*. 2004;292(24):3017-23. DOI: 10.1001/jama.292.24.3017.
18. Rossini R, Iorio A, Pozzi R, Bianco M, Musumeci G, Leonardi S, et al. Aspirin desensitization in patients with coronary artery disease: results of the multicenter ADAPTED Registry (Aspirin Desensitization in Patients With Coronary Artery Disease). *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(2):e004368. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004368.
19. Wong JT, Nagy CS, Krinzman SJ, Maclean JA, Bloch KJ. Rapid oral challenge-desensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(5):997-1001. DOI:10.1067/mai.2000.104571.
20. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol*. 2005;95(4):509-10. DOI:10.1016/j.amjcard.2004.10.022.
21. Hobbs L, Lyle B. Rapid oral aspirin desensitization for patients with aspirin allergy requiring dual antiplatelet therapy. *Conn Med*. 2008;72(2):87-9.
22. De Luca G, Verdoia M, Binda G, Schaffer A, Suryapranata H, Marino P. Aspirin desensitization in patients undergoing planned or urgent coronary stent implantation. A single-center experience. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):561-3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.01.063.
23. Lee JK, Tsui KL, Cheung CY, Chau CH, Chan HL, Wu KL, et al. Aspirin desensitization for Chinese patients with coronary artery disease. *Hong Kong Med J*. 2013;19(3):207-13. DOI: 10.12809/hkmj133914.
24. McMullan KL, Wedner HJ. Safety of aspirin desensitization in patients with reported aspirin allergy and cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2013;36(1):25-30. DOI:10.1002/clc.22054.
25. Córdoba-Soriano JG, Corbi-Pascual M, López-Neyra I, et al. Early aspirin desensitization in unstable patients with acute coronary syndrome: Short and long-term efficacy and safety. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(7):41-50. doi:10.1177/2048872615618509.
26. Cortellini G, Romano A, Santucci A, Chau CH, Chan HL, Wu KL, et al. Clinical approach on challenge and desensitization procedures with aspirin in patients with ischemic heart disease and nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy*. 2017;72(3):498-506. DOI: 10.1111/all.13068.