

Original**Rentabilidad diagnóstica de la provocación nasal con aspirina**

A. Alonso Llamazares, A. Castellano Bravo, T. Robledo Echarren,
M. Cimarra Álvarez, M. Chamorro Gómez y C. Martínez Cócera

Servicio de Alergia. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Fundamento: La prevalencia de intolerancia a la aspirina (AAS) varía de unas series a otras, según los criterios de selección de los pacientes y de las pruebas utilizadas para su diagnóstico. La patogenia de esta entidad permanece en controversia. La teoría más aceptada en la actualidad es la de la desviación del metabolismo del ácido araquidónico hacia la síntesis de leucotrienos. Hasta el momento, los test de provocación son el único método para diagnosticar la intolerancia al AAS. *Métodos:* Se seleccionaron 22 individuos de edades comprendidas entre los 19 y los 61 años, que se distribuyeron en cuatro grupos: 1) asmáticos que toleraban el AAS (5 pacientes); 2) asmáticos intolerantes al AAS (6 pacientes); 3) individuos sanos con antecedente de reacción adversa al AAS (6 pacientes), y 4) grupo control (5 individuos sanos). Se realizó provocación nasal con AAS, con control de rinomanometría (RNM) anterior activa y espirometría. El paciente realizaba un control del pico flujo espiratorio (PEF) y del pico flujo inspiratorio nasal (PEFIN) cada 2 horas el día previo a la provocación y durante las 24 horas siguientes. En los casos en que la provocación nasal fue negativa, se realizó una prueba de provocación oral con AAS de confirmación. *Resultados:* La sensibilidad de la prueba fue de 0,77, la especificidad de 1, el valor predictivo positivo de 1 y el valor predictivo negativo de 0,86. Ningún paciente presentó síntomas bronquiales ni reacción sistémica. *Conclusiones:* La provocación nasal con AAS, por su alto valor predictivo positivo y por su seguridad, ofrece una alta rentabilidad en el diagnóstico de intolerancia al AAS, tanto en pacientes asmáticos, como en aquellos con antecedente de reacción adversa.

PALABRAS CLAVE: Intolerancia a aspirina / Provocación nasal.

Diagnostic efficiency of nasal challenge with aspirin

Background: The prevalence of aspirin intolerance (ASA) varies in different series according to criteria for the selection of patients and the tests used for the diagnosis. The pathogenesis of this condition is controversial. At present, deviation of arachidonic acid metabolism to the leukotrienes synthesis is the most commonly accepted theory. Up to the present time, challenge tests are the only procedure to establish the diagnosis of ASA intolerance. *Methods:* A total of 22 subjects aged between 19 and 61 years were selected and distributed into four groups: 1) aspirin tolerant asthmatics (5 patients); 2) aspirin intolerant asthmatics (6 patients); 3) healthy subjects with past history of aspirin adverse reaction (6 patients); 4) control group (5 healthy subjects). A nasal challenge test with ASA was performed with active anterior rhinomanometry and spirometry as control tests. Peak expiratory flow and peak nasal inspiratory flow were measured every 2 hours on the day before the challenge test and for the next 24 hours after challenge. Subjects with negative nasal challenge test underwent an oral challenge with aspirin to confirm the diagnosis. *Results:* The test showed a sensitivity of 0.77, specificity of 1, positive predictive value of 1, and negative predictive value of 0.86. None of the patients developed bronchial symptoms or systemic reaction. *Conclusions:* Because of the high positive predictive value and safety, nasal challenge with ASA offers a high diagnostic efficiency in the diagnosis of intolerance to ASA both in asthmatic patients and in those with history of adverse reaction.

KEY WORDS: Aspirin intolerance / Nasal challenge.

La intolerancia a aspirina (AAS) es una entidad cuya prevalencia varía de unas series a otras, según los criterios de selección de los pacientes y las pruebas utilizadas para su diagnóstico. Se ha encontrado una incidencia que va desde el 0,3% en la población general hasta el 30-40% entre aquellos pacientes con asma, poliposis y rinosinusitis crónica^{1,2}.

Se han implicado diversos mecanismos en la producción de asma por AAS, pero el más aceptado últimamente es el de la desviación del metabolismo del ácido araquidónico hacia la síntesis de leucotrienos, al inhibir la enzima ciclooxigenasa, que transforma el ácido araquidónico en prostaglandinas (PG), tromboxano y PGL₂³⁻⁶. Por ello existe reactividad cruzada entre los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que inhiben la ciclooxigenasa.

Diversos autores^{5,7-13} han encontrado concentraciones de leucotrieno E₄ más altas en secreción nasal o bronquial y en orina de pacientes sensibles al AAS después de una provocación con AAS.

De acuerdo con esta hipótesis, la inhibición de la ciclooxigenasa por la AAS y otros AINEs desencadena una crisis de asma. Esto se basa en la observación de que sólo los AINEs con actividad anticiclooxigenasa inducen la aparición de síntomas respiratorios en pacientes sensibles a AAS; los AINEs que no tienen esta actividad normalmente son bien tolerados. Además, la desensibilización a AAS induce tolerancia a otros AINEs con estructura diferente pero con propiedades farmacológicas comunes⁵. Se ha sugerido que el efecto antiinflamatorio de los AINEs se debe a la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y que los efectos adversos (irritación gástrica, toxicidad hepática, broncoconstricción), se deben a la inhibición de la ciclooxigenasa 1 (COX-1)¹⁴. El AAS es 150 veces más potente frente a la COX-1 que frente a la COX-2.

En un número limitado de pacientes, los AINEs inducen broncodilatación y disminución de la congestión nasal como consecuencia del efecto antiinflamatorio.

Algunos estudios² demuestran que la AAS y otros AINEs provocan más crisis agudas de asma que lo que realmente se piensa. Esto refuerza la importancia de un diagnóstico temprano y correcto de sensibilidad al AAS, con el fin de evitar el consumo de éste y otros AINEs.

Hasta el momento los test de provocación son el único método del que disponemos para el diagnóstico de intolerancia a AAS u otros AINEs. Por ello y debido a la elevada prevalencia de intolerancia a AAS, el objetivo del presente estudio fue determinar la sensibilidad y especificidad de una técnica sencilla y con menor riesgo que la provocación oral.

MATERIAL Y MÉTODO

Se seleccionaron 22 individuos de edades comprendidas entre los 19 y 61 años. Se distribuyeron en cuatro grupos, en función de la respuesta que presentaban tras la administración de aspirina: 1) asmáticos que toleraban el AAS (5 pacientes; 3 varones y 2 mujeres, de 28 a 57 años, con una edad media de 47,2 años); 2) asmáticos intolerantes al AAS (6 pacientes; 2 varones y 4 mujeres, de 23 a 59 años, con una edad media de 47,8 años) –todos ellos referían reacción adversa tras la toma de AAS y de otros antiinflamatorios, algunas de ellas documentadas por informe de asistencia a Urgencias–; 3) individuos sanos con reacción adversa tras la toma de AAS (6 individuos; 5 varones y una mujer, de 19 a 61 años, con una edad media de 33,2 años), 4) grupo control (5 individuos sanos; 3 varones y 2 mujeres, de 29 a 35 años, con una edad media de 31,4 años). Todos ellos firmaron el consentimiento informado para provocación con medicamentos. Se realizó provocación nasal con AAS, con control de rinomanometría (RNM) anterior activa (Rhinospir 164) y espirometría (Datospir 92). Se utilizó la técnica de RNM anterior activa, siguiendo las recomendaciones del Comité Europeo para la estandarización de la RNM¹⁵, según el cual las resistencias nasales tienen que expresarse para una presión diferencial de 150 pascales. Las resistencias nasales se miden en Pa por ml y seg. Esta técnica tiene la ventaja de medir las resistencias en ambas fosas nasales por separado, además de obtener un registro gráfico y de ser una medida objetiva. Las diferencias de presión se establecen entre la nasofaringe y las narinas. Los criterios de normalidad se estudian a la presión de 150 Pa: 1) el flujo total debe ser igual o inferior a 700 ml/seg; 2) la razón entre la fosa mejor y la peor no debe exceder a 1,5 y 3) las resistencias calculadas en paralelo no deben exceder los 0,43 Pa/cc/seg.

A partir de una ampolla de Solusprín® (900 mg de acetilsalicilato de lisina, que equivale a 500 mg de AAS, con una concentración de 100 mg de AAS por ml) se prepararon diferentes diluciones que se utilizaron en la provocación a dosis progresivas de 5, 25, 50 y 100 mg/ml.

La provocación tuvo una duración de 2 días. En el primer día se programaron una RNM y una espirometría basales. El paciente realizó un control del pico del flujo espiratorio (PEF) y del pico del flujo inspiratorio nasal (PFIN) cada 2 horas las 24 horas previas a la provocación. El segundo día se inició la provocación tras espirometría y RNM anterior activa basal; las resistencias nasales debían ser inferiores al 0,43%. Se administró una instilación de 0,1 ml de suero salino en ambas fosas nasales y se repitió a la RNM a los 10 minutos. En los casos en que no se produjeron modificaciones significativas se inició la provocación en la fosa nasal que tuviera una resistencia menor. Se aplicó una instilación de 0,1 ml de una solución con una concentración de 5 mg por ml de AAS. Se hizo un control de RNM a los 10 minutos y espirometría a los 20 minutos. Si no se obtenía una respuesta positiva se pasaba a la dilución siguiente; se realizaban controles con RNM y espirometría hasta que se positivizara el test o aparecieran síntomas. Si esto no ocurría, el resultado se consideraba negativo. Se repitió la RNM y la espirometría a los 60 minutos; en el caso de obtener un resultado positivo se repitió nuevamente la RNM y la espirometría cada 2 horas hasta normalizarse la función pulmonar o nasal. El paciente se controló el PEF y el PFIN cada 2 horas durante las 24 horas siguientes.

En los casos en que se obtuvo una provocación nasal negativa se realizó provocación oral con AAS. Esto se llevó a cabo en 2 días. Se administraron dosis crecientes de AAS cada 2 horas, hasta alcanzar una dosis acumulada de 1.315 mg (el primer día se administró 30, 60 y 100 mg de AAS cada 2 horas y el segundo día, dosis de 150, 325 y 650 mg, también con intervalos de 2 horas, con control de la función respiratoria en los pacientes asmáticos).

Los criterios de positividad precoz fueron: aparición de síntomas, aumento de NAR>100%, disminución de FEV₁>20%. Los criterios de positividad tardía fueron: variabilidad del PEF>20%, y disminución del PFIN>50%. Los criterios de exclusión fueron: 1) presencia de sintomatología nasal o bronquial en el momento del estudio; 2)

RNM basal que no cumplía criterios de normalidad, y 3) hiperreactividad nasal inespecífica (incremento de la resistencia nasal superior al 50% tras la instilación de suero salino).

Se realizó el análisis de los datos en conjunto. Se calcularon los parámetros que miden la validez interna de una prueba: sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo.

RESULTADOS

En los 5 pacientes del grupo 1 la provocación nasal (PN) fue negativa, tanto en respuesta temprana como tardía, seguida de una provocación oral también negativa.

En el grupo 2, 3 pacientes presentaron una PN positiva y 3, una PN negativa; en estos últimos se realizó

Tabla I. Provocación nasal y oral con aspirina a los pacientes estudiados

Caso	Edad (años)	Provocación nasal	Provocación oral	
Grupo 1	1	53	-	-
	2	56	-	-
	3	42	-	-
	4	57	-	-
	5	28	-	-
Grupo 2	6	51	+	
	7	59	+	
	8	23	+	
	9	53	-	+ (340 mg)
	10	50	-	+ (665 mg)
11	51	-	-(1.315 mg)	
Grupo 3	12	46	+	
	13	22	+	
	14	61	+	
	15	24	+	
	16	19	-	-(1.315 mg)
	17	27	-	-(1.315 mg)
Grupo 4	18	29	-	-
	19	29	-	-
	20	31	-	-
	21	35	-	-
	22	33	-	-

+ = positiva; - = negativa. Entre paréntesis se indica la dosis acumulada de aspirina.

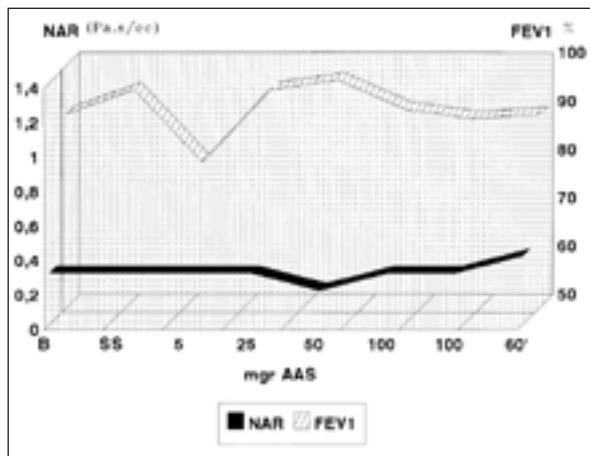


Fig. 1. Gráfica de PN negativa sin variaciones significativas en las resistencias nasales (NAR) medidas en Pa.s/cc (Pascuales segundo/cc) ni en el FEV₁ dado en %. Las dosis de acetil salicilato de lisina vienen dadas en mg/ml y el tiempo en

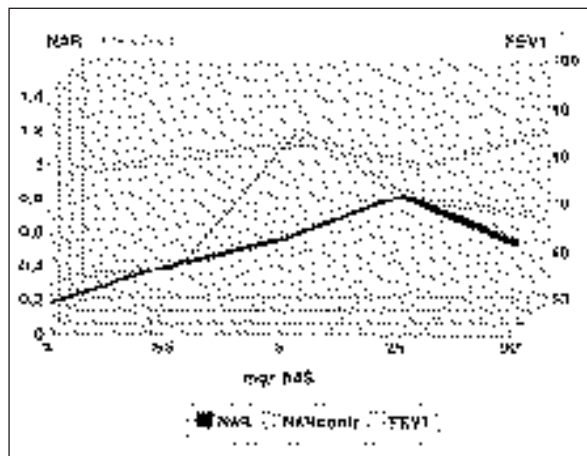


Fig. 3. Provocación nasal positiva, con aparición de síntomas con la dosis de 50 mg/ml y aumento de las resistencias nasales a los 60 minutos.

una provocación oral, que fue positiva en 2 de ellos, con una dosis acumulada de 340 y 665 mg de AAS, respectivamente, y negativa en el tercero, en el que se alcanzó una dosis acumulada de 1.315 mg de AAS.

En el tercer grupo, 4 individuos presentaron una PN positiva y 2, una PN negativa, ambos con provocación oral también negativa.

En el grupo control, los 5 individuos tuvieron una PN negativa, seguida de provocación oral también negativa (Tabla I).

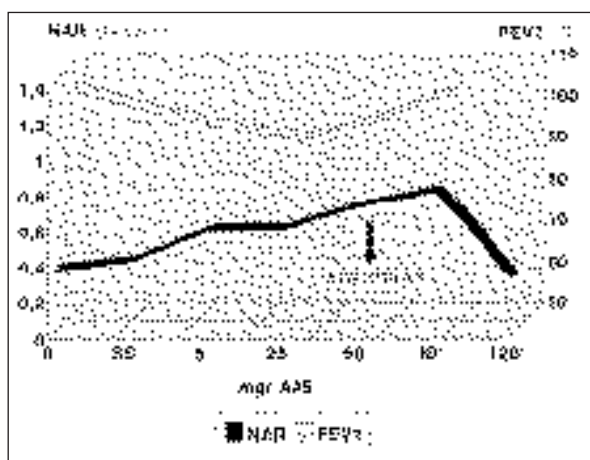


Fig. 2. En esta gráfica se observa una respuesta positiva con un aumento en la resistencia nasal de la fosa nasal contralateral, con una dosis de 5 mg/ml, seguido del aumento de la resistencia nasal en la fosa en la que se estaba haciendo la provocación, con la dosis siguiente de 25 mg/ml.

La sensibilidad de la prueba fue de 0,77 y la especificidad, de 1, con un valor predictivo positivo (VPP) de 1 y un valor predictivo negativo (VPN) de 0,86.

En ninguno de los casos se registraron episodios de broncospasmo ni reacciones sistémicas, tanto en respuesta temprana como tardía.

En los pacientes que presentaron síntomas durante la provocación o como respuesta tardía, éstos fueron siempre locales. No se registraron disminuciones significativas en el control del PFIN durante las 24 horas siguientes, ni tampoco variabilidad en la gráfica del PEF superior al 20 %.

Se obtuvieron diferentes modelos de respuesta, según se observa en las Figuras 1 a 3.

DISCUSIÓN

La confirmación de la intolerancia a AINEs ocasiona problemas en la consulta de alergología, dado el gran riesgo que conlleva la provocación oral con estos medicamentos. Se han realizado varios intentos de encontrar métodos sensibles y específicos con menor riesgo. La provocación inhalada con L-ASA introducida por Bianco et al.¹⁶ facilita el diagnóstico del asma inducido por aspirina, con un método más rápido y con menor riesgo que la provocación oral.

La provocación nasal específica es un método diagnóstico ampliamente utilizado y estandarizado en el estudio de pacientes con rinitis alérgica. La medida de la respuesta se puede obtener mediante el control de los síntomas, exploración de la mucosa nasal por rinoscopia anterior al control de PFIN o mediante rinomanometría, que es un método cuantitativo que mide las resistencias al flujo y las presiones en las fosas nasales. La RNM mide la diferencia de presión (el gradiente transnasal) que consigue que se mueva el aire por las fosas y el índice de flujo en la nariz.

Ortolani et al.¹⁷ realizaron la provocación nasal con AAS en un grupo de pacientes con historia de intolerancia a AAS y encontraron un aumento de mediadores de la inflamación en los fluidos nasales después de la provocación nasal.

El primer estudio en el que se midieron de forma objetiva los efectos de la provocación nasal con AAS sobre las funciones nasal y pulmonar fue realizado por Pawlowicz et al.¹⁸. Al igual que en el presente trabajo, no obtuvieron ningún cambio en el FEV₁ ni en la NAR en pacientes asmáticos que toleraban el AAS ni en los controles sanos. Sin embargo, en los asmáticos intolerantes obtuvieron una disminución en el FEV₁ de al menos el 15% en todos ellos y en uno de los casos el paciente desarrolló un cuadro de urticaria. Esta disminución del FEV₁ fue mayor cuando, previamente, se realizó una provocación bronquial en los mismos pacientes.

En nuestra experiencia, la provocación nasal con alérgeno controlada mediante RNM anterior activa presenta una sensibilidad y especificidad que la hacen adecuada para considerarla el patrón oro en el diagnóstico de rinitis alérgica¹⁹. La provocación nasal es una alternativa diagnóstica válida, ya que permite una valoración objetiva de la respuesta al antígeno con un riesgo inferior que otras pruebas similares. El control del PFIN es una medida objetiva de la respuesta tardía que presenta igualmente una gran especificidad²⁰. En la provocación nasal con AAS es importante monitorizar la función nasal de forma objetiva con rinomanometría, ya que la mayoría de las respuestas son asintomáticas y sólo son evidentes mediante el control de las resistencias nasales. De igual forma, se debe monitorizar la función pulmonar en pacientes asmáticos, ya que algunos trabajos²¹ apuntan la aparición de reacciones sistémicas tras

provocación nasal con AAS en pacientes con historia previa de cuadro cutáneo tras la ingesta del medicamento.

Sin embargo, otros trabajos²² muestran que las respuestas de la provocación nasal con AAS se limitan a las vías respiratorias altas y sólo son objetivables mediante RNM. En este estudio tampoco se han detectado reacciones sistémicas ni bronquiales tras la provocación nasal, por lo que consideramos, a pesar de que sólo son resultados preliminares, que se trata de una técnica de bajo riesgo comparándola con la provocación oral y/o bronquial. La provocación bronquial, si bien es una técnica con una elevada sensibilidad, presenta un mayor riesgo, puesto que produce crisis de broncospasmo en pacientes asmáticos²³. En cuanto a la provocación oral con AAS el riesgo de reacción sistémica es mucho mayor, como se confirma en el estudio de Quiralte et al.^{24,25} que obtuvieron tras provocación oral con AINEs en 240 pacientes, 80 respuestas positivas: angioedema en 52 casos, erupción cutánea en 13, crisis de asma en 8, síntomas rinoconjuntivales en 3 y reacciones anafilácticas en 4 casos.

En el presente estudio, la provocación nasal con AAS posee una alta sensibilidad y especificidad para detectar intolerancia al AAS, no sólo en pacientes asmáticos sino también en aquellos que refieren otros tipos de reacciones adversas, tales como urticaria y angioedema. No se ha publicado ningún estudio en el que se tratara de medir la reacción nasal tardía tras la provocación nasal con AAS, por métodos de valoración de síntomas o por métodos objetivos como el control horario del PFIN.

De todos modos, se debe realizar una provocación oral con AAS en todos aquellos pacientes en los que la provocación nasal sea negativa para confirmar el resultado, puesto que, como se ha visto, una provocación nasal negativa no excluye intolerancia en todos los casos.

Al administrar la AAS directamente en un órgano como la mucosa nasal, en que la absorción es muy escasa, el riesgo de sufrir una reacción grave es mucho menor que en una provocación oral e, incluso, que en una provocación bronquial.

Esta técnica podría utilizarse, además, seguida de provocación oral, para realizar la desensibilización a AAS con menor riesgo en aquellos pacientes que lo precisen. Bianco et al.¹⁶ evidenciaron que si se repetía la provocación bronquial con L-

ASA en días sucesivos, la respuesta bronquial iba disminuyendo hasta desaparecer. En este punto eran necesarias dosis mayores de L-ASA para reproducir la respuesta. Así, aprovechando este período refractario, sería posible llevar a cabo la desensibilización, primero por inhalación y, después, mediante provocación oral, hasta tolerar dosis terapéuticas¹⁵. Patriarca et al.²⁶ utilizaron la provocación nasal con AAS en asmáticos intolerantes, con y sin pólipos nasales; durante el período refractario, si se administra AAS éste es bien tolerado y así, este período puede aprovecharse para realizar la desensibilización y prevenir la recurrencia de los pólipos nasales. En este trabajo no objetivaron caídas significativas del FEV₁.

La provocación nasal con AAS, por tanto, es una técnica sencilla, más segura y más rápida que la provocación oral, ya que las respuestas se obtienen en menor tiempo, se limitan a las vías respiratorias y son más leves y fáciles de controlar que las que se producen tras una provocación oral, por lo que es una técnica bien tolerada por los pacientes. Por todo ello, se ofrece como una alternativa diagnóstica con menor riesgo que la provocación oral o bronquial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lumry WR, Curd JG, Stevenson DD. Aspirin-sensitive asthma and rhinosinusitis: current concepts and recent advances. *Ear Nose Throat J* 1984; 63: 66-77.
- Castillo JA, Picado C. Prevalence of aspirin intolerance in asthmatics treated in a hospital. *Respiration* 1986; 50: 153-157.
- Prieto L. Patogenia del asma inducido por aspirina. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1989; 4: 85-88.
- Vane JR. The mode of action of aspirin and similar compounds. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 691-712.
- Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990; 3: 588-593.
- Szczeklik A. Mechanism of aspirin induced asthma. *Allergy* 1997; 52: 613-619.
- Kowalski ML, Sliwinska-Kowalska M, Igarashi Y, White MV, Wojciechowska B, Brayton P, et al. Nasal secretion in response to acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 580-598.
- Sladek K, Dworski R, Soja J. Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid of aspirin-intolerant patients with asthma after aspirin challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 940-946.
- Picado C, Ramis I, Rosello J, Prat J, Bulbena O, Plaza V, et al. Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in sensitive asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 65-69.
- Christi PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Charlesson S, Chee P, Arm JP, et al. Urinary LTE4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1025-1029.
- Kumlin M, Dahlen B, Bjorck T, Zetterström O, Granström E, Dahlén S-E. Urinary excretion of leukotriene E4 and 11-dehydrothromboxane B2 in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D4 and histamine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 96-103.
- Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD, Spielberg HL. Release of leukotrienes, prostaglandins and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 847-854.
- Henderson WR. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994; 121: 689-697.
- Kowalski ML. Aspirin-sensitive rhinosinusitis/asthma syndrome-pathophysiology and management. *Clin Trends* 1996; 8: 49-56.
- Clement PAR. Committee report on standardization of rhinomanometry. *Rhinology* 1984; 22: 151-155.
- Bianco S, Robuschi M, Petrigli G. Aspirin sensitivity. *Br Med J* 1981; 282: 146.
- Ortolani C, Mirone C, Fontana A, Folco GC, Miadonna A, Montalbetti N, et al. Study of mediators of anaphylaxis in nasal wash fluids after aspirin and sodium metabisulfite nasal provocation in intolerant rhinitic patients. *Ann Allergy* 1987; 59: 106-112.
- Pawlowicz A, Williams WR, Davies BH. Inhalation and nasal challenge in the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1991; 46: 405-409.
- Jiménez Timón S, Vigaray Conde J, Cimarra Álvarez M, Martínez Cócera C, Robledo Echarren T, Alonso Llamazares A, et al. Provocación nasal en pacientes con rinitis por sensibilización a alternaria. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1996; 11: 189.
- Jiménez-Timón S, Vigaray J, Cimarra M, Martínez Cócera C. Nasal challenge in patients allergic to alternaria. *Allergy* 1997; 52: 208-209.
- Tomaz EM, Ferreira MF, Spínola MA, Oliveira MM, Clode MH, Palma-Carlos AG. Pruebas de provocación nasal en el diagnóstico de la urticaria inducida por ácido acetilsalicílico. *Allergy Asthma Proc* 1998; 12: 336-340.
- Wellbrock M, Mertens J, Cornelliuss M, Brasch J. Intranasal provocation with lysine acetylsalicylic acid. *HNO* 1993; 41: 577-581.

23. Rosado Ingelmo A, Vives Conesa R, Canto Díez G, Camazón Izquierdo B, Fernández Nieto M, Martín Bragado D, et al. Test de provocación bronquial con acetilsalicilato de lisina en el asma inducido por AINEs. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1997; 12: 31.
24. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drug challenge in 98 patients. *Allergy* 1996; 98: 678-685.
25. Quiralte Enríquez J, Blanco Guerra C, Castillo Sáinz R, Delgado Romero J, Del Nero Beneitez I, Carrillo Díaz T. Reacciones adversas a antiinflamatorios no esteroideos: manifestaciones clínicas durante la provocación controlada en 82 pacientes. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín* 1995; 10: 263-271.
26. Patriarca G, Nucera E, DiRienzo V, Schiarino D, Pellegrino S, Fais G. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy* 1991; 67: 60-62.

Dra. C. Martínez Cócera
Servicio de Alergia
Hospital Clínico San Carlos
C/ Martín Lagos s/n
28040 Madrid