

# PARTICIPACION DE ANALGESICOS Y COLORANTES EN EL ASMA BRONQUIAL

A. SANCHEZ PALACIOS y A. QUINTERO DE JUANA

Sección de Alergología.  
Residencia Sanitaria Onésimo Redondo. Valladolid.

Se estudia la participación de colorantes azo-compuestos y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en el asma bronquial.

El síndrome clínico que se asocia a la intolerancia de colorantes y analgésicos se caracteriza por ser un asma bronquial intrínseco corticodependiente con sinusitis, poliposis y una mayor frecuencia en mujeres.

Se revisan las diferentes teorías etiopatogénicas de este síndrome, aceptándose la de que los analgésicos y colorantes inhiben la síntesis de prostaglandinas.

Por último, se presentan los alimentos y medicamentos que contienen colorantes capaces de producir reacciones adversas.

*Arch Bronconeumol 1984; 20:210-215*

Role of dyes and analgesic drugs in bronchial asthma

The role of azo-compound dyes and analgesic anti-inflammatory non-steroidal drugs in bronchial asthma is studied.

The clinical syndrome associated to intolerance to dyes and analgesic drugs is characterized by intrinsic, corticoid-dependent bronchial asthma with sinusitis, polyposis and female predominance.

The different etiopathogenetical theories of this syndrome are reviewed. It is accepted that dyes and analgesic drugs inhibit the synthesis of prostaglandins.

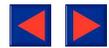
Finally, foods and drugs containing dyes involved in adverse reactions are presented.

## Tipos de reacciones adversas ante los medicamentos

Los medicamentos pueden provocar reacciones a través de diferentes mecanismos, entre los cuales, la alergia es sólo uno de ellos. Ni siquiera el más frecuente. Existen seis tipos de reacciones adversas: sobredosis, efectos colaterales, efectos secundarios, idiosincrasia, intolerancia y alergia. La sobredosis ocurre cuando un medicamento administrado a dosis correctas tiene efectos acumulativos por anomalías en los órganos responsables de su metabolismo y excreción, por ejemplo, una insuficiencia renal. Los efectos colaterales y secundarios se manifiestan cuando los medicamentos además de sus acciones terapéuticas pueden tener muchas más, como por ejemplo, el efecto hipnótico de los antihistamínicos. Además es importante considerar aquí la susceptibilidad distinta para cada individuo en relación a estos efectos colaterales. Otras veces el medicamento produce una consecuencia indirecta o secundaria, pero inevitable e

imposible de separar de la terapéutica, como por ejemplo, la candidiasis bucal por tratamiento con tetraciclinas. La idiosincrasia se caracteriza porque puede haber respuestas anormales ante un medicamento que fue administrado correctamente, y que sólo ocurren en muy determinados individuos. El mecanismo es bioquímico, por deficiencias en ciertas enzimas que obligan a utilizar vías metabólicas aberrantes, a veces con consecuencias patológicas. Por ejemplo, anemias hemolíticas en los enfermos sin glucosa-6-fosfato deshidrogenasa cuando reciben ciertos medicamentos. La intolerancia resulta difícil de definir con precisión. En la práctica se utiliza este término cuando no se conoce con exactitud el mecanismo por el que un medicamento provoca efectos indeseables, o bien cuando el mecanismo no encaja exactamente con ninguno de los otros citados. Este es el caso de la intolerancia a la aspirina que se produce por cambios desconocidos hasta hace poco y actualmente sólo supuestos. El fenómeno alérgico es una reacción que se produce a través de mecanismos inmunológicos, pero alterados. Posiblemente se base en modificaciones de la regulación genética de la respuesta inmunitaria, pues tiene tendencia a heredarse.

Recibido el 30-5-1984 y aceptado el 14-4-1984.



## Intolerancia a la aspirina

La intolerancia a la aspirina y a los antiinflamatorios no es, propiamente una situación alérgica, pero está relacionada con ella. Puede ocurrir en enfermos con otro tipo de patología alérgica asociada y además el diagnóstico diferencial con enfermedades auténticamente alérgicas puede ser difícil y complicado<sup>1,2</sup>.

Algunos autores hablan mejor de idiosincrasia a la aspirina para describir las reacciones adversas que presentan ciertas personas que la reciben. Depende de que se aclare exactamente su patogenia. Suele consistir en síntomas respiratorios, a veces asociados a urticaria y angioedema de mecanismo alérgico. El primer caso de reacción adversa a la aspirina se describió en 1902. Los síntomas fueron edema facial y laríngeo. La tabla I resume la incidencia y el órgano de choque. De esta relación se deduce que los síntomas predominantes son respiratorios y nasosinusales con poliposis<sup>2-6</sup>.

### Agentes etiológicos

Los síntomas no son producidos sólo con la aspirina<sup>7</sup>. También con antiinflamatorios como la indometacina y aminopirina, y la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos<sup>8,9</sup>. Todos estos analgésicos y los antiinflamatorios que inhiben una enzima llamada prostaglandín-sintetasa son intolerados por estos enfermos.

La tartracina es el amarillo de azobenceno y se utiliza mucho como aditivo colorante de alimentos y medicamentos<sup>10,11</sup>. Aproximadamente uno de cada tres enfermos que sufren asma inducido por aspirina, también tienen asma cuando toman tartracina<sup>12-15</sup>.

Otro aditivo frecuente es el benzoato sódico; se utiliza como conservador en grasas comestibles, margarinas, conservas vegetales, repostería, etc<sup>16</sup>. La quinoleína es un colorante capaz de producir asma y reacciones alérgicas probablemente por el mismo mecanismo que la tartracina; este colorante 47005 se utiliza en las cápsulas, dando una coloración verdosa oscura junto con la indigotina. La quinoleína también se emplea en cosmetología. De las diferentes experiencias se puede deducir que la situación de intolerancia a la aspirina es compleja. Hay enfermos que además de la aspirina, tampoco toleran otros medicamentos, pero el número de drogas lesivas es distinto para cada caso<sup>17</sup>.

### Síndrome clínico

El cuadro clínico se caracteriza por: *a.* asma intrínseco corticodependiente; *b.* poliposis nasal y sinusal con anosmia; *c.* pansinusitis; *d.* reacción asmática grave; *e.* reacciones medicamentosas a drogas no antiinflamatorias; *f.* mayor frecuencia en las mujeres.

TABLA I

Pacientes diagnosticados de intolerancia a la aspirina. Incidencia y síntomas

Año	N.º de casos	Síntomas y alteraciones	%		
1969	89	Historia familiar atópica	65		
		Sibilancias	96		
		Disnea	91		
		Urticaria y angioedema	13		
		Rinitis	78		
		Pólipos	48		
		Sinusitis	73		
		Pruebas cutáneas positivas	50		
		1972	22	Sinusitis	86
				Pólipos	59
Corticodependencia	91				
Conjuntivitis y rinorrea	87				
Pruebas cutáneas positivas	68				
1973	89	Broncoespasmo	66		
		Urticaria y angioedema	33		
		Rinitis	10		
		Historia familiar de atopia	51		
1973	25 (niños)	Pólipos	27		
		Historia familiar alérgica	28		
1973	284	Síntomas respiratorios	85		
		Urticaria y angioedema	9		
		Síntomas respiratorios y urticaria	6		
		Historia familiar atópica	22		
		Poliposis paranasal	61		
		Sensibilidad a la tartracina	42		
		Pruebas cutáneas positivas a neumoalérgicas	11		
		1976	27	Sibilancias	100
				Pruebas de provocación positiva a aspirina y tartracina	33
				Sinusitis	96
Pólipos	71				

El asma intrínseco corticodependiente es de control difícil<sup>18</sup>; puede estar producido por otros muchos medicamentos además de la aspirina, hay que tratarlos con corticoides y en ocasiones se asocia a un asma auténticamente alérgico, de carácter extrínseco, provocado por polvo de casa (35 %) o por pólenes (23 %) <sup>19</sup>. La poliposis nasal y sinusal con anosmia es frecuente, pero no es obligado que todos los enfermos la presenten. Los pólipos tienen un color verde grisáceo y no tienen vasos sanguíneos, salvo en su base, tienen el aspecto de granos de uva. Se localizan en la nariz o en los senos paranasales y son capaces, en su invasión, de destruir los huesos cercanos. Son sensibles a los corticoides y se reproducen con mucha facilidad después de haber sido extirpados<sup>20</sup>. La anosmia o defecto en la función olfativa, precede muchas veces a la aparición de los pólipos; su aparición en el curso de un asma intrínseco puede tener un valor pronóstico del posterior surgimiento de una intolerancia a la aspirina. El mecanismo de la anosmia no es puramente mecánico y responde bastante bien a los corticoides, como el resto de las alteraciones.

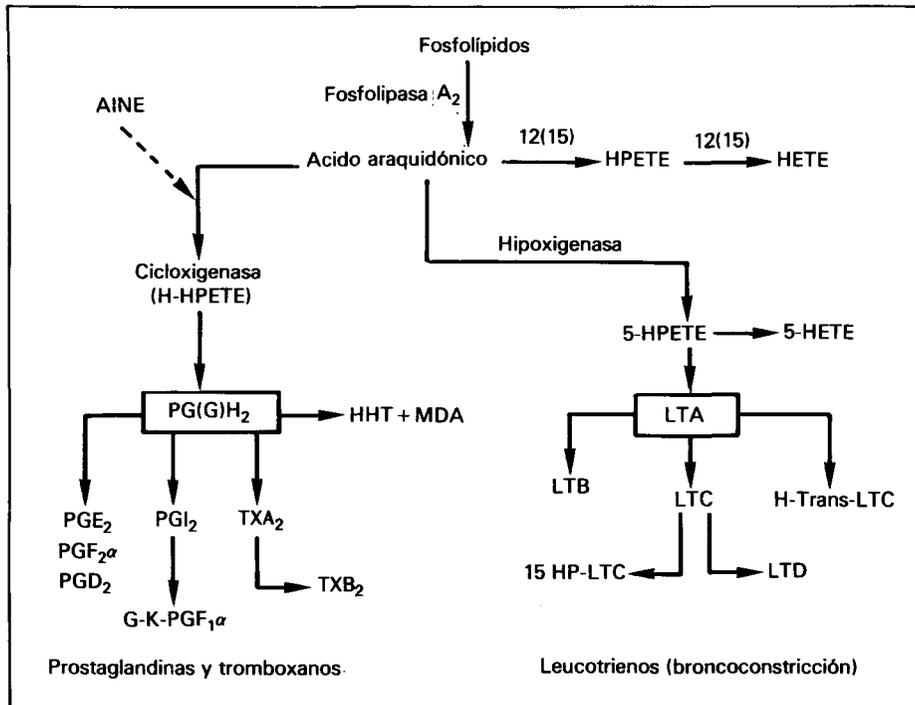
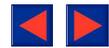


Fig. 1. Síntesis de prostaglandinas y niveles de actuación de los analgésicos antiinflamatorios no esteroides. AINE: antiinflamatorios no esteroides. LT: leucotrienos. PG: prostaglandinas. TX: tromboxanos. HPETE: ácido hidroperoxicicosatetraénico.

**Patogenia de la intolerancia a la aspirina**

Existen varias hipótesis que veremos a continuación:

**Teoría inmunológica:** El asma inducido por aspirina está considerado como una alteración diferente de la urticaria inducida por aspirina; en esta última hay anticuerpos IgE, pero no en aquella; sin embargo, a pesar de que son mecanismos distintos hay interrelaciones entre ambos<sup>21</sup>. Algunos autores demuestran que la aspirina empeora los síntomas de una urticaria crónica, encontrándose altos niveles de salicilatos en estos enfermos. Por ello no se aconseja administrar preventivamente estos medicamentos a personas con urticaria crónica<sup>22-24</sup>. Otros autores comunican que el 22 % de 288 pacientes con urticaria crónica desarrollaban un empeoramiento de su problema, no sólo con la aspirina sino también con el salicilato sódico. Estas observaciones sugieren que ambos medicamentos pueden disminuir el umbral de histamina en urticarias inducidas por diferentes causas<sup>25,26</sup>.

**Hipótesis de la acetilación:** Se ha sugerido que la idiosincrasia a la aspirina pueda representar el final de un estado de «lentitud» progresiva metabólica, acumulándose la acetilación de cuerpos proteicos por el uso indiscriminado de la aspirina. Este medicamento puede acetilarse y convertirse en el organismo en acético y en ácido salicílico.

**Hipótesis de la inhibición de las bradiquininas:** Samter ha postulado que la aspirina inhibe competitivamente algunos receptores de las bradi-

quininas sugiriendo que en ciertas condiciones la aspirina puede actuar como agonista de las bradiquininas. Medicamentos no relacionados con la aspirina como son la indometacina o la tartarina podrían producir asma bronquial por este mecanismo.

**Hipótesis del complemento:** Está basada en la teoría presentada por Yurchak<sup>26</sup> sobre la activación del complemento mediante la aspirina. Este autor, estudiando enfermos con idiosincrasia a la aspirina, encontró una disminución del complemento y simultáneamente una elevación de la aspirina. Otros autores puntualizan que la actuación del complemento tiene lugar por la llamada vía alterante, liberándose C3a<sup>27</sup>.

**Hipótesis de las prostaglandinas:** En general es la teoría más sugestiva y más ampliamente aceptada. Prácticamente todos los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluida, por supuesto, la aspirina, interfieren la síntesis de prostaglandinas<sup>29-30</sup>. Actualmente se conocen varios subtipos de estos factores humorales llamados prostaglandinas y de ellos (fig. 1), ahora nos interesa saber que las prostaglandinas E producen broncodilatación y las prostaglandinas F broncoconstricción<sup>31-33</sup>.

Según Settipane<sup>34</sup>, la idiosincrasia a la aspirina se debe, más bien, a una disminución de la prostaglandina E (PGE), que a elevación de PGF. No obstante, la consecuencia es que la PGE no tendría antagonista, por lo que su función broncoconstrictora sería 5.000 veces más intensa en estos enfermos que la propia histamina<sup>35</sup>.



*Diagnóstico, prevención y tratamiento del síndrome clínico*

1. Cuando la prueba de provocación oral con tartracina es positiva, se aconseja excluir este aditivo de la dieta y evitar también los medicamentos que lo contengan<sup>37,38</sup>. Otras veces se elimina preventivamente, aunque la prueba haya sido negativa. Esta prueba de provocación se realiza de una forma standard, administrando dosis progresivas de 1, 5, 15, 25 y 50 mg por vía oral, cada 30 minutos y midiendo la función respiratoria mediante espirometría y observando la presencia de rinoresaca<sup>39,41</sup>.

2. El tratamiento sintomático va a intentar controlar las alteraciones asmáticas y rinosinusales mediante el uso de antihistamínicos, broncodilatadores y corticoides.

Se ha intentado la desensibilización en pacientes asmáticos, sensibles a la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos, dando dosis crecientes con intervalos de tres horas<sup>42-47</sup>.

Sin embargo, esta técnica tiene bastantes problemas, como la congestión y obstrucción nasal o el aumento del tamaño de los pólipos. Ocasionalmente puede incluso aparecer un edema de glotis durante la prueba, con muy mala respuesta a la

TABLA II

**Medicamentos y colorantes susceptibles de desencadenar crisis asmáticas.**

**Terapia alternativa en intolerancia a analgésicos**

**MEDICAMENTOS Y COLORANTES PERJUDICIALES**

- Acido acetyl salicilico
- Derivados pirazolónicos (aspirina, aminopirina, dipirina, fenilbutazona, etc.)
- Indólicos y tiazol acéticos (indometacina, tolmetin, sulindac, fentiazac, etc.)
- Derivados del ácido fenil isopropiónico (ibuprofén, fenopropofén, naproxén, indoprofén, etc.)
- Derivados del ácido antranílico (mefenámico, flufenámico...)
- Colorantes (azocompuestos, tartracina, amarillo de azobenceno)
- Derivados de la glafenina y ácido fenil acético

**TERAPIA ALTERNATIVA**

- Analgésicos:**
  - Dextropropoxifeno
  - Diviminol
  - Clorhidrato de tilidina
  - Salicilamida
  - Pentazocina
  - Codeína
- Antitérmicos:**
  - Paracetamol
- Espasmolíticos:**
  - Bromuro de hioscina
  - Bromuro de prifinof
  - Pramivenia
- Antiinflamatorios:**
  - Benoxaprofeno
  - Isomixina

TABLA III

**Productos farmacéuticos que contienen tartracina**

- Neo-iloticina
- Tavegil
- Bisolvon ciclina suspensión
- Bisolvon compositum suspensión
- Bisolvon sulfa suspensión
- Diaronfher suspensión
- Spalmalfher
- Vasoten comprimidos
- Valium
- Trevintix
- Cortidene
- Primperan
- Dogmatil solución
- Microgynon
- Laxitex
- Bio-exazol pediátrico suspensión
- Bio-exazol comprimidos
- Bio-exazol balsámico suspensión
- Cemidon
- Triyodotironina comprimidos
- Miltamato eritrol
- Funesil solución
- Myambutol
- Neurofren grageas
- Ovoplex grageas
- Plolorfin grageas
- Rauplex compositum grageas

terapéutica<sup>48</sup>. Más útil, de momento, parece el tratamiento con salicilato sódico a dosis de 300 mg cuatro veces al día, ya que curiosamente este medicamento actúa competitivamente con la aspirina, bloqueando los receptores sobre los que actúa aquélla.

**Conclusiones**

1. La aspirina, tartracina y muchos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos pueden desencadenar crisis asmáticas en personas con o sin rinosinusitis (tabla II).

2. El mecanismo no es alérgico, y por ello no se pueden demostrar anticuerpos contra dichas drogas.

3. La patología más aceptada es que la aspirina y estos medicamentos inhiben la síntesis de prostaglandinas E (PGE), de acción broncodilatadora, facilitando la broncoconstricción producida por PGF.

4. El síndrome clínico se caracteriza por ser fundamentalmente un asma bronquial con sinusitis, poliposis y una mayor frecuencia en mujeres.

5. Los únicos analgésicos tolerados con cierta seguridad por estos enfermos son el dividol-hyxin tilitrane y deprancol<sup>49</sup>.

6. A estos pacientes hay que indicarles una dieta de exclusión de alimentos y medicamentos que contengan tartracina (tablas III, IV, V y VI).

7. Preventivamente, en enfermos con asma o rinosinusitis intrínseca, no se deberían administrar como analgésicos, la aspirina, la indometacina y la

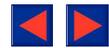


TABLA IV

**Alimentos prohibidos en pacientes con reacciones adversas a la tartracina**

- Pastas (espaguetis - macarrones - fideos)
- Pan Bimbo - croissant - congelados
- Mezclas para hacer pasteles y flanes instantáneos
- Tartas comerciales - sustancias de adornos
- Postres en latas - almibares
- Helados y caramelos (chupa-chups)
- Bebidas refrescantes (Seven-up, Swepps-Lima, Tang, en general con sabores artificiales)
- Yogures con saborizantes
- Imitación mantequilla (margarina)
- Membrillos, mermeladas
- Azafrán
- Guarnición de ensaladas (salsas no caseras)

TABLA V

**Composición de colorantes en cápsulas**

Oxido	Hierro	Amarillo	Index	77492
Oxido	Hierro	Negro	Index	77499
Oxido	Hierro	Rojo	Index	77491
Indigotina			Index	73015
Amarillo ocaso*			Index	15985
Eritrosina*			Index	45430
Quinoleína*			Index	47005
Dióxido de titanio			Index	77891

\* Colorantes de uso habitual en cápsulas capaces de producir reacciones adversas.

fenilbutazona o el ácido flufenámico, como ejemplo de antiinflamatorios de uso más frecuente.

8. Las crisis asmáticas desencadenadas por los medicamentos citados exigen tratamiento hospitalario por ser difíciles de controlar, y responden mal al tratamiento sintomático convencional.

Ante todo lo anteriormente expuesto, la solución sería que se especificasen los colorantes, aditivos y saborizantes que se utilizan en medicamentos y alimentos.

El dióxido de titanio podría utilizarse en todas las cápsulas ya que les da color blanquecino, protegiéndoles de la luz y no produce manifestaciones alérgicas.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Samter M. Intolerance to aspirin. *Hosp Prac* 1973; 8:58-63.
2. Samter M, Beers RF. Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J Allergy* 1967; 281-293.
3. Chafee FH, Settupane GA. Aspirin intolerance. I. Frequency in an allergic population. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53:193-198.
4. Loche RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med* 1973; 78:57-63.

5. Von Maur DG, Norman P. Aspirin intolerance in a family. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54:380-395.
6. Yunginger JW, O'Connell EJ, Logan GB. Aspirin-induced asthma in children. *J Pediatr* 1973; 82:218.
7. Miller FF. Aspirin-induced bronchial asthma in sisters. *Ann Allergy* 1971; 29:263-268.
8. Delaney JC. Pentazocine bronchospasm. *Lancet* 1972; 2:338.
9. Bernstein IL, Gallagher JS, Johnson H, Archer D, Splansky GL. Evaluation of immunologic and non immunologic factors in the pathogenesis of adverse reactions to tartrazine. En: *Proceedings of the FDA 4th Science Symposium: Inadvertent modification of the immune response*. Annapolis MA 1980 (en prensa).
10. Farr RS, Spector SL, Wangaard CH. Evaluation of aspirin and tartrazine idiosyncrasy. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64:667-668.
11. Gentry AF, Schwartz R, Bauman J. Tartrazine containing drugs. *Drug Intell Clin Pharm* 1981; 15:782-788.
12. Cesarini R, Colombo M, Robuschi M, Bianco S. Tartrazine and prostaglandina, system prostaglandina. *Medicine* 1978; 1:499-510.
13. Rogert E, Desmond MD, Trautlein JJ. Tartrazine (FD-C Yellow 5) anaphylaxis: a case report. *Ann of Allergy* 1981; 46:81-85.
14. Stenius BSM, Lemola M. Hypersensitivity to acetylsalicylic acid and tartrazine in patients with asthma. *Clin Allergy* 1976; 6:119-129.
15. Weliky N, Heiner DC. Hypersensitivity to chemicals. Correlation of tartrazine hypersensitivity with characteristic serum IgD and IgE immune response patterns. *Clinical Allergy* 1980; 10:375-394.
16. Tarlo SM, Broder I. Tartrazine benzoate challenge and dietary avoidance in troublesome asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:226-236.
17. Starr WR. Familial aspirin hypersensitivity. *Ann Allergy* 1971; 29:498.
18. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G, Zmuda A. Aspirin induced asthma-hypersensitivity to fenoprofen and ibuprofen in relation to their inhibitory action on prostaglandin generation by different enzyme preparations. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58:10-18.
19. Settupane GA, Chafee FH, Klein DE. Aspirin intolerance II. A prospective study in an atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53:200-204.
20. Kaliner M, Wasserman SI, Austen KF. Immunologic release of chemical mediators from human nasal polyps. *N Engl J Med* 1973; 289:271-273.
21. Philis JA, Perlmutter L. IgE mediated and non IgE mediated allergic type reactions to aspirin. *Acta Allergol* 1974; 29:474-490.
22. Juhlin L, Michelsson G, Zetterstrom O. Urticaria and asthma induced by food and drug additives in patients with aspirin hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50:92-98.
23. Fisherman EW, Cohen GN. Aspirin and other cross-reacting small chemicals in known aspirin intolerant patients. *Ann Allergy* 1973; 31:476-477.
24. Schlumberger HD, Löbbecke EA, Kallós P. Acetylsalicylic acid intolerance. Lack of N-acetylsalicylic acid specific skin-sensitizing antibodies in the serum of intolerant individuals. *Acta Med Scand* 1974; 196:451-458.
25. Macdonald JR, Mathison DA, Stevenson DD. Aspirin intolerance in asthma detection by oral challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1972; 50:198-207.
26. Yurchak AM, Wicher K, Arbesman GE. Immunologic studies on aspirin. *J Allergy* 1970; 46:245-251.
27. Hänsch GM, Voigtlander V, Rother H. Effect of aspirin on the complement system in vitro. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1980; 61:150-158.
28. Dry J, Pradalier A, Aubry JP. A propos de la physiopathologie de l'asthme a l'aspirine. Recherche d'un rôle éventuel de l'histamine, de la serotonine et les prostaglandines. *Rev Franc Allergol* 1979; 19:125-130.
29. Flower RJ. Aspirin-like drugs and prostaglandins. *Am Heart J* 1973; 86:844.



30. Smith B, Willin AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature New Biol* 1971; 231-235.
31. Goetzl EJ. Mediators of immediate hypersensitivity derived from arachidonic acid. *N Engl J Med* 1980; 303:822-823.
32. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin; clinical studies and considerations to its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68:975-983.
33. Mathe AA, Hedqvist P, Holmgren A, Svanborg N. Bronchial hyperreactivity to prostaglandin F<sub>2</sub> and histamine in patients with asthma. *Br Med J* 1973; 1:193-196.
34. Settupane GA, Pudupakkam RK. Aspirin intolerance III. Subtypes familial occurrence and cross reactivity with tartrazine. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56:215-221.
35. Cuthbert MF. Bronchodilatador activity of aerosols of prostaglandin E<sub>1</sub> and E<sub>2</sub> in asthmatic subjects. *Proc R Soc Med* 1971; 64:15-20.
36. Szczekvk A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin sensitive patients. *Br Med J* 1975; 1:67-69.
37. Fredman BN. Adiestary free from additives in the management of allergic disease. *Clin Allergy* 1977; 7:417-421.
38. Smith LJ, Savlin RG. Drugs containing tartrazine dye. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58:456-470.
39. Arroyave CM. Oral aspirin challenge in asthmatic patients; a study of plasma mediators. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 57:206.
40. Delaney JC. The diagnosis of aspirin idiosyncrasy by analgesic challenge. *Clin Allergy* 1976; 6:177-181.
41. Frazer J, Settupane G, Braman S, Decorus B. Aspirin intolerance in a low risk population and its effects on methaboline challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:226-235.
42. Martelli NA. Bronchial and intravenous provocation tests with indomethacin in aspirin-sensitive asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:1073.
43. Mathson DA, Stevenson DA. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: indications and methods for oral challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64:669-674.
44. Smith AP. Response of aspirin allergic patients to challenge by some analgesics in common use. *Br Med J* 1971; 2:494-496.
45. Vanselow NA, Smith JR. Bronchial asthma induced by indomethacin. *Ann Intern Med* 1967; 66:567-568.
46. Blanco S, Robuschi M, Petrini G. Aspirin induced tolerance in aspirin-asthma detected by a new challenge test IRCS. *J Med Sci* 1977; 5:129-135.
47. Pleskow WW, Stevenson DA, Mathison D, Simon R, Zeiger R, Schatz M. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatics: characterization on the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65:204-226.
48. Warren W, Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients. Clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:11-19.
49. Alvarez Cuesta E, Moneo Goiri F, Sánchez Cano M, Cuevas Agustín M, Losada Cosmes E. Síndrome de intolerancia al ácido acetilsalicílico. ¿Qué prescribir? *Allergol et Immunopathol* 1981; 94:313-318.