

Actas de Reuniones Clínicas

Medwave. Año X, No. 9, Octubre 2010. Open Access, Creative Commons.

Alergia a antiinflamatorios no esteroidales

Expositora: Paola Toche Pinaud⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Sección Inmunología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

doi: 10.5867/medwave.2010.09.4774

Ficha del Artículo

Citación: Toche P. Alergia a antiinflamatorios no esteroidales. *Medwave*. 2010;10(9). doi:

10.5867/medwave.2010.09.4774

Fecha de publicación: 1/10/2010

Resumen

Este texto completo es la transcripción editada y revisada de una conferencia dictada en reunión clínica del Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. El director del Departamento de Medicina era el Dr. Alejandro Cotera (QEPD) y la coordinadora de las reuniones clínicas es la Dra. Miriam Alvo.

Introducción

En el descubrimiento del ácido acetilsalicílico (AAS), más conocido como aspirina, participaron Charles Frédéric Gerhardt (1853) y Hermann Kolbe (1859), posteriormente fue sintetizada en 1899 por el químico alemán Félix Hoffmann de la casa Bayer. A partir de esa fecha comenzó a ser utilizada para el control de la temperatura, el dolor y la inflamación. Tres años después se reportó por primera vez un caso de urticaria y angioedema en un paciente, y diez años posterior al inicio de su utilización, se publica el primer informe de un caso de broncoespasmo en paciente. Con aún más posterioridad se reportó un caso de muerte por asfixia en una paciente asmática.

En 1922, Fernand Widal describe por primera vez la asociación entre asma, poliposis nasosinusal e intolerancia a aspirina. Posteriormente, en la década de los setenta, el Dr. Samter populariza y describe de manera más completa esta tríada (1).

En la década de los veinte y treinta del siglo pasado, la aspirina comenzó a ser utilizada de manera importante, y también se comenzó a ver con mayor frecuencia los efectos adversos asociados principalmente a nivel gastrointestinal como úlceras, sangrados, entre otros. A partir de la década del cuarenta se comienzan a sintetizar nuevas moléculas con un fin alternativo para el manejo del dolor; sin embargo, poco tiempo después de ser utilizados, aparecen los mismos efectos adversos pese a que correspondían a moléculas estructuralmente muy distintas: primero fue la fenilbutazona, luego el ibuprofeno y la indometacina.

Reacciones adversas

Después de lo anteriormente descrito, los investigadores se preguntaron: ¿por qué moléculas con estructura química tan distinta eran capaces de producir reacciones adversas similares? No fue sino hasta 1970 en que se supo cuál era el mecanismo de acción tanto de la aspirina como de los otros antiinflamatorios. El mecanismo de acción, que después se describe con mayor detalle, básicamente correspondía a la escisión de los fosfolípidos de membrana en ácido araquidónico con dos grandes vías: la vía de los tromboxanos y las prostaglandinas, por un lado, y la vía de los leucotrienos. La aspirina actúa acetilando de manera irreversible y genera una importante antiagregación plaquetaria (elemento ausente en los otros antiinflamatorios), lo que lleva a una disminución de las prostaglandinas y un aumento relativo de los leucotrienos.

Este mecanismo de acción, ya conocido perfectamente en relación a los tromboxanos como en los leucotrienos, le valió el Premio Nobel a John Robert Vane en el año 1982 junto a Sune K. Bergstrom y Bengt I. Samuelsson. Posteriormente, en la década del noventa, se describió por primera vez que existían dos isoenzimas de la ciclooxigenasa: la 1, que era constitutiva; y la 2, que era inducible.

Los leucotrienos tienen un importante rol proinflamatorio y producen broncoconstricción. Un dato epidemiológico importante es que los antiinflamatorios son la primera causa de alergia a fármacos, seguido por los betalactámicos. Las reacciones adversas a fármacos comprenden aquellas que son predecibles, que son la mayoría y que están relacionadas con la acción farmacológica de la droga y suelen ser dosis-dependientes. Por otra parte están las reacciones

impredicibles, que son menos frecuentes y que no tienen relación con la acción farmacológica y que mayormente son dosis-independientes.

Presentación clínica en pacientes

Los cuadros de alergia a antiinflamatorios se pueden clasificar en dos grandes grupos. La importancia de esta clasificación radica en que determina el enfrentamiento terapéutico sobre estos pacientes; en otras palabras no es indiferente si el paciente pertenece al grupo inmunológico o al grupo no inmunológico.

1. Grupo no inmunológico

El grupo más frecuente corresponde a los pacientes no inmunológicos, denominados también "intolerantes a los antiinflamatorios". En este grupo predomina un mecanismo principalmente enzimático secundario al aumento relativo de leucotrienos, y que clínicamente tiene dos grandes grupos de formas de presentación.

Un primer grupo conocido como "cutáneo" cursa con reacciones tanto cutáneas como sistémicas, caracterizadas por urticaria, angioedema y anafilaxia. El segundo grupo conocido como "respiratorio" comprende a los pacientes asmáticos, con sinusitis y poliposis nasosinusal (2).

2. Grupo Inmunológico

Menos frecuente que el grupo anterior, corresponde a aquellos pacientes que tienen una reacción inmunológicamente mediada, algunos por células como las toxicodermias, y los otros probablemente por inmunoglobulina E (IgE). La demostración de este mecanismo es difícil y los pacientes presentan síntomas como urticaria, angioedema y anafilaxia.

Dentro de las toxicodermias hay algunas más frecuentes que otras: las dermatitis de contacto en pacientes que utilizan cremas que contienen antiinflamatorios, el eritema fijo por drogas, muy frecuente sobre todo en la consulta dermatológica, además exantemas maculopapulares morbiliformes y eritema multiforme menor.

Tanto el síndrome Steven-Johnson, que a diferencia del eritema multiforme menor presenta compromiso de mucosas, la necrólisis epidérmica tóxica en que hay desprendimiento de la piel o la pustulosis exantemática aguda, son manifestaciones severas que afortunadamente se presentan en menos de un paciente por millón de pacientes que ingieren antiinflamatorios por menos de seis días. Son cuadros cuya frecuencia es mucho menor.

Las manifestaciones de tipo inmediato son mucho más frecuentes y dentro de éstas se encuentran las urticarias, que corresponden a una inflamación de la epidermis, y el angioedema que corresponde a una inflamación de la dermis, más profunda. Esta última se manifiesta principalmente en aquellos tejidos distensibles como párpados y labios, también pudiendo presentarse en la laringe, adquiriendo una connotación de mayor gravedad. Es preciso indagar dirigidamente a los pacientes respecto si presentan disfonía y disfagia, o lo que muchos

describen como "sensación de que se les apretara la garganta".

Enfrentamiento clínico

¿Qué hacer frente a un paciente que consulta por urticaria, angioedema, o una anafilaxia frente a la ingesta de antiinflamatorios?

Las preguntas que deben ser formuladas son las siguientes:

- ¿Será intolerante a todos los antiinflamatorios (mecanismo no inmunológico)?
- ¿Será un mecanismo inmunológico el que está involucrado?

En casi el 100% de los casos cuyo mecanismo es inmunológico, el cuadro adverso se presenta muy próximo a la ingesta, habitualmente dentro de la primera hora. Otra característica es que el paciente presenta tolerancia a otros inflamatorios, teniendo una reacción selectiva a un fármaco o puede tener reactividad cruzada con otros fármacos del mismo grupo. Es decir, reaccionó con ibuprofeno y lo hace también con naproxeno, debido a que las estructuras químicas de éstos son muy similares, desencadenando ambas una reacción inmunológicamente mediada en este tipo de pacientes.

Se estudió un grupo de pacientes de un hospital en España que funciona como centro de referencia. La muestra correspondió a 180 pacientes cuyo motivo de consulta fue haber presentado algún tipo de problema con antiinflamatorios. Se determinó que el 30% de estos pacientes eran selectivos a un solo antiinflamatorio, es decir probablemente inmunológicamente mediados. Los fármacos que resultan más frecuentemente involucrados resultaron ser: ibuprofeno en un 20%; seguido por los pirazolones, donde destaca el metamizol (dipirona) y la fenilbutazona; luego vienen la aspirina, el paracetamol y los inhibidores de la COX-2, todos con un 10% respectivamente.

Diagnóstico

El diagnóstico en los pacientes con alergia selectiva a uno o varios antiinflamatorios de un mismo grupo, debe considerar a lo menos los siguientes antecedentes:

Historia:

- Síntomas respiratorios inducidos por AAS u otros antiinflamatorios.
- Rinosinusitis y poliposis nasosinusal.
- Asma severa.
- Urticaria, angioedema.

Laboratorio:

- Leucotrienos aumentados en orina.
- CAST (cellular allergen stimulation test) AAS (3)

Respecto a exámenes de laboratorio en pacientes que presentan urticaria o angioedema, la tendencia en general es practicarles test cutáneos, obteniéndose la mayoría de las veces resultados negativos. Por otro lado la

cuantificación de IgE específica no resulta útil pues su sensibilidad es bajísima. En ocasiones se pueden realizar estudios como el CAST (*cellular allergen stimulation test*), que corresponde a un test *in vitro* que mide liberación de leucotrienos y el vasotest, con sensibilidades y especificidades bastante variables.

El diagnóstico finalmente debe hacerse mediante la exclusión del antiinflamatorio que el paciente refiere como el responsable de su reacción, y en segunda instancia a través del test de provocación a un antiinflamatorio distinto, perteneciente a un grupo diferente del primero.

El test de provocación debe ser indicado y realizado por un profesional médico, pudiendo realizarse por vía oral, bronquial o nasal, e involucra una hospitalización transitoria manteniendo siempre una estricta supervisión sobre el paciente. Finalmente la tolerancia a otros antiinflamatorios, de otra clase o grupo, permite confirmar el diagnóstico de una alergia selectiva a antiinflamatorios.

Clínicamente el grupo de pacientes intolerantes a los antiinflamatorios se presenta de forma prácticamente indistinguible del grupo anterior, manifestando cuadros de urticaria, angioedema o anafilaxia. Aún así poseen algunas características especiales, como el tiempo de reacción, siendo en la mayoría de los casos entre una y doce horas, habiéndose descrito plazos de hasta 24 horas post-ingesta del antiinflamatorio. Otro elemento corresponde a la presentación del rash cutáneo, pudiendo ser morbiliforme

pero en la mayoría de los casos corresponde a urticarias. Un elemento importante a considerar es que estos pacientes reaccionan a distintas clases de antiinflamatorios, de modo que si el paciente refiere como antecedente que ha presentado manifestaciones a ibuprofeno, diclofenaco y aspirina, es posible concluir que el paciente es intolerante.

Un grupo muy importante de conocer y distinguir corresponde a los pacientes respiratorios, quienes no presentan alteraciones externas fácilmente visibles, manifestando la tríada asma, rinosinusitis, y poliposis nasosinusal. Algunos de estos pacientes no son considerados crónicos, sino que puntualmente al ingerir antiinflamatorios refieren crisis de rinorrea, inyección conjuntival y en algunos casos broncoespasmo. Es muy importante distinguir que lo anterior no corresponde a un mecanismo inmunológico sino enzimático, relacionándose con un aumento relativo de leucotrienos.

Fisiopatología

Como se aprecia en la **Fig. 1**, los antiinflamatorios producen una inhibición de la ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2), dependiendo de su selectividad. En el grupo de pacientes que presenta problemas respiratorios, genéticamente existe una sobreexpresión de la enzima *LTC4 sintetasa* que resulta ser la precursora del leucotrieno C4 (LTC4), siendo los eosinófilos la fuente más importante de esta enzima.

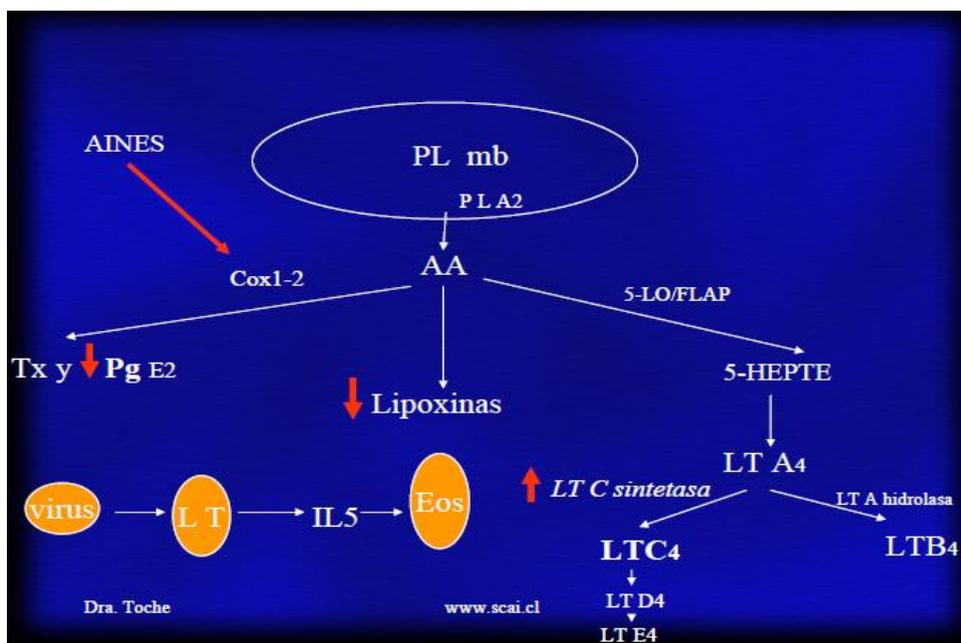


Figura 1: Mediadores en la fisiopatología de la reacción alérgica a antiinflamatorios.

La acción de los antiinflamatorios produce una disminución de las prostaglandinas, lo que se traduce clínicamente en una disminución del dolor, la fiebre y la

inflamación. Por otro lado ocurre también una disminución indirecta de las lipoxinas, inhibidores fisiológicos de otras enzimas, provocando un incremento de los niveles de

leucotrienos, especialmente en aquellos pacientes que presentan la predisposición genética antes descrita.

La hipótesis que explicaría el que la mayoría de las veces estos problemas ocurren durante la vida adulta y no en la niñez temprana, tendría que ver con que existiría, en algún momento de la vida, una infección viral que reclutaría un tipo de linfocitos T (LT), importantes secretores de interleucina 5 (IL-5), siendo ésta un potente promotor de la producción de eosinófilos. Así, frente a un paciente que genéticamente está predispuesto, la acción de los antiinflamatorios va a producir un desbalance importante hacia la producción de leucotrienos, que son sustancias proinflamatorias que producen edema por vasodilatación y, a nivel respiratorio, broncoconstricción.

Frecuencia de intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Se estima que la frecuencia de intolerancia a AINE en la población general va desde un 0,6 a un 2,5%, lo que aumenta hasta un 11% en el grupo de asmáticos adultos, predominantemente severos a moderados.

La intolerancia a los AINE alcanza casi un 70%, según distintas series, en los pacientes portadores de poliposis nasosinusal o rinosinusitis poliposa. En el caso de los pacientes portadores de urticaria crónica, la frecuencia de intolerancia varía entre un 20 a 60%. Los AINE son la segunda causa farmacológica de shock anafiláctico, después de los betalactámicos. Los shock anafilácticos pueden ser causados por fármacos, alimentos o por picaduras de insectos como la abeja y avispa.

Asma, poliposis nasosinusal e intolerancia a AINE

Ésta tríada habitualmente se presenta en la vida adulta, aunque también puede manifestarse en pacientes pediátricos. Resulta ser más frecuente en mujeres respecto de varones en una relación de 2,3 a 1, respectivamente, y normalmente se comienza a presentar entre la tercera a cuarta década de la vida. Los pacientes habitualmente refieren una rinosinusitis crónica que progresa hacia poliposis nasosinusal. Los estudios de tomografía axial computada (TAC) muestran habitualmente un fuerte compromiso etmoidal, siendo esta condición bastante característica en las intolerancias a los antiinflamatorios. Clínicamente el compromiso etmoidal se traduce en dos síntomas principales: la anosmia y la sensación de obstrucción nasal.

Una hipótesis establece que el NARES (*Non-Allergic Rhinitis Eosinophil Syndrome* o rinitis no alérgica eosinofílica) podría corresponder eventualmente a la etapa previa de una rinosinusitis poliposa, existiendo un porcentaje importante de pacientes con NARES que evoluciona a este cuadro. Además de procesos inflamatorios "altos", estos pacientes presentan habitualmente inflamación en vía respiratoria baja, lo que se traduce en asma moderada a severa, muchas veces dependiente de corticoides. Estos pacientes pueden presentar sensibilización a alérgenos inhalatorios, pudiendo tener test cutáneos positivos a ácaros y polen, no siendo esa la causa real de su rinosinusitis, ni su asma.

Siempre es importante indagar dirigidamente sobre cómo se sienten los pacientes cuando ingieren antiinflamatorios o aspirina. Algunos pueden referir la sensación de tener el "pecho más apretado"; en cambio otros sencillamente no presentan síntoma alguno, teniendo de todos modos una inflamación silente pero persistente en la vía respiratoria.

El diagnóstico se debe hacer en base a la historia clínica de los pacientes, junto con exámenes de laboratorio, como la cuantificación de leucotrienos en orina, el CAST, Vasotest. En muchos se requerirá realizar un test de provocación para afinar con más detalle la evaluación diagnóstica.

Enfrentamiento terapéutico

El enfrentamiento terapéutico debe abordar tres puntos principales:

- Evitar consumo de AAS/AINE.
- Determinar alternativas en manejo del dolor.
- Abordar patologías de base, asma, poliposis nasosinusal, urticaria.

El paciente debe suspender la ingesta de antiinflamatorios, explicándoles claramente que en ellos, éstos producen paradójicamente más inflamación. Esto cobra especial relevancia en aquellos pacientes que presentan una patología.

Como alternativa para el manejo del dolor, la inflamación y la fiebre, se pueden indicar, como primera opción, inhibidores de la COX-2, debido a que presentan selectividad y desencadenan una menor producción de leucotrienos. Antiinflamatorios como el ibuprofeno e incluso el paracetamol, en dosis altas actúan como antiinflamatorios no selectivos.

A principios de esta década fue retirado del mercado el rofecoxib (Ceox), debido a alteraciones cardiovasculares caracterizadas por problemas protombóticos. Seis meses después se retiró también valdecoxib (Bextra) por problemas de toxicodermia. Los inhibidores selectivos de la COX-2 disponibles en la actualidad son el celecoxib (Celebra), el lumiracoxib (Prexige) y desde hace poco tiempo el etoricoxib (Arcoxia). Otra alternativa que se puede usar en manejo de dolor es el Tramadol.

Algunos estudios muestran que todos los antiinflamatorios, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, presentan un eventual riesgo cardiovascular. Por otro lado, grandes estudios en osteoartritis y artritis reumatoide no muestran diferencias significativas al comparar éstos con otros AINE. La postura actual para uso de los COX-2 consiste en siempre evitar su uso por períodos largos de tiempo.

Los inhibidores de la COX-2, no son tolerados por la totalidad de los pacientes que tienen intolerancia o alergia a los AINE, por lo tanto debieran ser utilizados siempre previa prueba bajo un test de provocación oral, pues existen reportes de anafilaxia en estos pacientes.

Un metaanálisis sobre cuatro mil pacientes, en los que se incluyeron aquellos fármacos que ya habían sido retirados del mercado, como Ceox y Bextra, mostró que los inhibidores de la COX-2 presentaban una tolerancia global de casi un 97% y como se desconoce cuál es el paciente que reaccionará, debería hacerse siempre el test de provocación.

El tratamiento de la patología de base de estos pacientes debe incluir: fármacos, cirugía (polipectomía) y desensibilización a aspirina en algunos casos. En cuanto a los fármacos, se debe optimizar los tratamientos inhalatorio nasal y bronquial, usando en algunos casos corticoides sistémicos, pues muchas veces estos pacientes son asmáticos severos. Se recomienda también siempre adicionar en los pacientes respiratorios el uso de antileucotrienos que actúan inhibiendo el receptor de los leucotrienos. En Chile se dispone de montelukast (Singulair) y zafirlukast (Accolate). En otros países se dispone de un inhibidor de la enzima 5-lipooxigenasa (5-LO zileuton). Respecto del rol de los antileucotrienos en urticaria crónica la evidencia aún es poco concluyente, de todos modos en pacientes respiratorios hay que usarlos siempre.

En aquellos pacientes que no han respondido bien al tratamiento tópico en dosis máxima, evitando los antiinflamatorios y que además presentan múltiples cirugías otorrinolaringológicas, se plantea la posibilidad de realizar una desensibilización. Un grupo importante candidato a este procedimiento corresponde a pacientes cardíopatas en quienes no se puede inhibir su agregación plaquetaria mediante drogas alternativas como clopidogrel.

En relación a la desensibilización a AAS, el procedimiento puede hacerse mediante vía bronquial o endonasal. Ésta última es usada más en poliposis mediante el ASA lisina, siendo ambas, en general, poco utilizadas en la práctica. Otro procedimiento más frecuentemente utilizado corresponde a la desensibilización mediante vía oral, existiendo numerosos estudios randomizados que demuestran su eficacia tanto en síntomas nasosinusales como bronquiales. Este procedimiento se realiza sólo en pacientes respiratorios, no en aquellos que presentan urticaria o angioedema crónico.

El principal problema asociado a estos procedimientos corresponde a la gastritis, como consecuencia de la utilización de dosis altas de fármaco, habitualmente entre 300 y 600 miligramos diarios de AAS.

Casos clínicos

A continuación se describen dos casos clínicos:

Caso 1:

Varón de 26 años, de profesión chef, con antecedentes de rinitis estacional. Consultó por haber presentado tres episodios de angioedema de párpados y labios, presentando además en este último una leve disfagia con posterioridad a haber consumido camarón y soya en un restaurante. Drígidamente se le preguntó por uso de

antiinflamatorios, resultando que si los ingería con cierta regularidad en relación a lumbalgias tras jugar fútbol o cefaleas, pero sin recordar claramente su uso. En una segunda consulta el paciente presentó un estudio de alergia alimentaria que resultó negativo, comentando que sí había ingerido antiinflamatorios antes de acudir al restaurante. El estudio se dirigió a evaluar qué pasaba con los antiinflamatorios, realizándose un prick test a antiinflamatorios que resultó negativo. Como el paciente siempre tomaba el mismo antiinflamatorio, ibuprofeno, se debía definir si éste era intolerante o alérgico, por lo que se sometió a un test de provocación a aspirina, resultando también negativo, concluyéndose finalmente el diagnóstico de una alergia al ibuprofeno, por lo que se recomendó no volver a ingerirlo. Además, por seguridad, también se restringió el uso de otros antiinflamatorios del mismo grupo, como naproxeno y ketoprofeno.

Caso 2:

Mujer de 50 años, con antecedentes de migraña episódica y rinitis estacional desde la adolescencia. La rinitis se había hecho perenne con el tiempo, presentando además desde los 40 años de edad cuadros de sinusitis recurrente, con poliposis nasal confirmada mediante tomografía axial computada. Además presentaba tos nocturna y secundaria a ejercicio. Debido a su migraña consumía semanalmente antiinflamatorios. Se realizó diversos estudios, donde destacaba una eosinofilia de un 15%, siendo lo normal en pacientes alérgicos el tener una eosinofilia no mayor al 10%. Los test cutáneos mostraban una sensibilización al plátano oriental y la ballica, lo que muy probablemente nos daba cuenta de su rinitis inicial de adolescencia, cuando tenía solamente un período del año con síntomas. El recuento de inmunoglobulinas totales, subclase de IgG, resultó totalmente normal, presentando además una espirometría que mostraba una alteración obstructiva moderada. La tomografía axial computada mostraba una pansinusitis con un gran compromiso etmoidal. Los leucotrienos en orina estaban elevados y el CAST no era concluyente. Se realizó además un test de provocación a Celebra que resultó ser bien tolerado. Se diagnosticó en relación a lo antes expuesto una intolerancia a AINE, recomendándole a la paciente evitar el consumo de antiinflamatorios, optimizando el tratamiento corticoidal tópico y agregando como el uso de antileucotrienos.

Respecto de la dieta, en muchas oportunidades los pacientes pese a un tratamiento óptimo tanto en lo farmacológico como en el no consumo de antiinflamatorios, mantienen una inflamación que no se logra controlar, debiendo recurrirse a las dietas de salicilatos, sustancias que están presentes en los derivados del tomate (salsa de tomate, por ejemplo) y algunas frutas, lo que mejora la respuesta al tratamiento.

Aproximadamente un 20% de los pacientes intolerantes a los antiinflamatorios lo son también a los sulfitos. Éstos corresponden a preservantes que están en algunos alimentos como lechugas en comida rápida, camarones, en ocasiones vino blanco y cerveza. Lo anterior se debe sospechar cuando un paciente relata, por ejemplo, que al beber cerveza empieza a estornudar o se le "aprieta el

pecho”, en cuyo caso es preciso sospechar la posibilidad de tener una intolerancia a antiinflamatorios asociada. Estos pacientes se benefician con dietas libres en sulfitos.

Resulta importante saber que los pólipos, en un 99% de los casos, no son alérgicos, por lo tanto es un error considerar que si se encuentra un pólipo se debe pensar en alergia.

Conclusiones

Las reacciones a antiinflamatorios son una patología prevalente y su presentación clásica es a nivel cutáneo mediante urticaria y angioedema. También puede ser respiratorio: rinosinusitis poliposa más asma, y sistémica mediante anafilaxia.

El mecanismo de acción en la intolerancia, que resulta ser lo más frecuente, tiene que ver con alteraciones en el metabolismo de los leucotrienos, presentado también en un 30% un mecanismo inmunológico no siempre fácil de determinar, resultando ser muy estructura-asociado.

El diagnóstico se debe hacer en base a la historia clínica, ocurriendo en muchas oportunidades que se termina

realizando un test de provocación diagnóstico o como alternativa terapéutica.

Respecto del tratamiento siempre se debe explicar muy bien a los pacientes, sobre todo a los respiratorios, la importancia de evitar el antiinflamatorio que le hace mal o todos si es que resulta ser intolerante. Además se debe optimizar el tratamiento farmacológico con corticoides tópicos más antileucotrienos. Las alternativas para el manejo del dolor y la inflamación en estos pacientes son los inhibidores de la COX-2 (Coxib).

Referencias

1. Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología ↑ | [Link](#) |
2. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001 Sep;87(3):177-80. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Leimgruber A. [Widal triad (Asthma-Nasal polyposis-aspirin intolerance): an inflammatory metabolism abnormality]. *Rev Med Suisse.* 2005 Jan 5;1(1):15-8. ↑ | [PubMed](#) |



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.