

# Tolerancia a inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2 en casos de alergia o intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos convencionales: experiencia en un centro

*Tolerance to cyclooxygenase 2 selective inhibitors in patients with non steroidal anti-inflammatory drug sensitivity: experience in a center*

Eduardo Echeverry<sup>1</sup>, Carlos Serrano<sup>1,2</sup>

1. Médico Internista. Servicio de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia  
2. Médico Internista-Alergólogo. Unidad de Alergia, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

## Resumen

**Antecedentes.** La baja prevalencia de reacciones cruzadas con inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2 (COX-2) en pacientes con alergia o intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) convencionales, permite practicar una prueba de provocación con buen margen de seguridad para verificar la tolerancia a uno o varios de estos fármacos.

**Objetivo.** Evaluar la tolerancia a inhibidores selectivos de la COX-2 en pacientes con intolerancia o alergia a los AINE convencionales en un centro médico de Cali, mediante un protocolo corto de provocación oral.

**Métodos.** Entre enero de 2006 y diciembre de 2010, se seleccionaron los pacientes con alergia o intolerancia a los AINE convencionales y se les practicó una prueba de provocación oral con protocolo corto –tres pasos progresivos–, con un inhibidor selectivo de COX-2 (meloxicam o etoricoxib). La prueba se consideró positiva si el paciente presentaba urticaria, rinoconjuntivitis, angioedema, anafilaxia o broncoespasmo, caracterizado este último por caída del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) de 20 % o más.

**Resultados.** Se incluyeron 54 pacientes (78 % eran mujeres), con un rango de edad de 13 a 70 años y una media de 39,6 años. A 43 pacientes se les retó con meloxicam (79,6 %) y, a 11 pacientes, con etoricoxib (20,4 %); 49 pacientes toleraron la prueba (90,7 %) y solo 5 (todos con meloxicam) presentaron algún tipo de reacción (9,3 %). De estos cinco, en tres se repitió la prueba de provocación con etoricoxib y todos lo toleraron.

**Conclusión.** La gran mayoría de sujetos con intolerancia o alergia a los AINE convencionales toleraron la administración de dos inhibidores de la COX-2 mediante una prueba corta de provocación oral. Esta constituye la primera serie de pacientes con alergia o intolerancia a los AINE y su tolerancia a inhibidores selectivos de COX-2 en nuestro país.

**PALABRAS CLAVE:** alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos (AINE), prueba corta de provocación oral, inhibidores de COX-2, meloxicam, etoricoxib, prueba de provocación repetida.

## Correspondencia:

Carlos Serrano

### Email:

cd\_serrano@yahoo.com

Recibido: 22 de mayo de 2012.

Aceptado: 5 de julio de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

## Summary

**Background:** Patients with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) sensitivity have a low prevalence of cross-reaction to COX-2 selective inhibitors. Oral drug challenge with these agents can be done in a clinical setting with a good safety profile.

**Objective:** To evaluate tolerance to COX-2 selective inhibitors in patients with history of NSAID sensitivity using a shortened oral drug challenge.

**Methods:** Patients with NSAID sensitivity were included. A shortened oral drug challenge with a COX-2 selective inhibitor (meloxicam or etoricoxib) was carried out. The challenge was considered positive if any of the following symptoms appeared: urticaria, rhinoconjunctivitis, angioedema, anaphylaxis or bronchospasm, the latter defined as a fall in FEV<sub>1</sub> equal or greater than 20%.

**Results:** Fifty-four patients were enrolled (78% were women), with a mean age of 39.6 years (range, 13 to 70 years). Forty three patients were challenged with meloxicam (79.6%) and 11 with etoricoxib (20.4%). Forty nine patients tolerated the drug challenge (90.7%), and only five patients (all challenged with meloxicam) developed a reaction (9.3%): urticaria in two, urticaria plus angioedema in one, and broncospasm in other two. From these, three were re-challenged with etoricoxib and all of them tolerated it.

**Conclusion:** Most of the subjects with NSAID sensitivity tolerated a COX-2 selective inhibitor by means of a shortened oral drug challenge. This is the first cohort of patients with NSAID sensitivity and its tolerance to COX-2 selective inhibitors published in our country.

**KEYWORDS:** NSAID sensitivity, shortened oral drug challenge, COX-2 selective inhibitors, meloxicam, etoricoxib, re-challenge.

## Introducción

La alergia o intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) plantea un reto clínico importante, por el entendimiento parcial que hasta hace poco se tenía de la etiopatogénesis, la prevalencia cada vez en aumento, la diversidad en las manifestaciones clínicas y en las técnicas de diagnóstico empleadas, así como de la variabilidad de la población estudiada y las múltiples condiciones asociadas que pueden llevar a confusión, tales como el antecedente de reacciones medicamentosas previas, historia de asma y el uso de antihistamínicos y otros fármacos que puedan alterar las respuestas fisiológicas<sup>1</sup>.

Se ha dejado de lado la hipótesis alérgica o dependiente de IgE como único factor que explique la fisiopatogénesis de esta entidad y se ha profundizado en el rol del metabolismo del ácido araquidónico y los diferentes procesos del metabolismo transcelular que llevan a la producción de sustancias conocidas como lipoxinas, que interactúan con las células y enzimas presentes en

el sitio de la inflamación, y a las cuales se les atribuye principalmente funciones antiinflamatorias<sup>2,3</sup>. En las series de pacientes asmáticos que desarrollan intolerancia a los AINE, se propone un déficit en la regulación de la actividad de la ciclooxygenasa 2 (COX-2), lo cual lleva a la expresión exagerada de los metabolitos derivados de la COX-1, al parecer por un fenómeno compensatorio, dado principalmente por el aumento en la liberación de cisteínil leucotrienos (*Cis-LT*) C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub>, que está asociado de manera importante al broncoespasmo que presentan muchos de estos pacientes<sup>4</sup>.

En la literatura científica se describe con escasa frecuencia la presencia de reacciones cruzadas entre AINE en pacientes sin entidades que predispongan a fenómenos de hipersensibilidad, como la enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico o la urticaria crónica idiopática<sup>5</sup>. Sin embargo, con el aumento progresivo de las dosis de inhibidores débilmente selectivos de La COX-1 o COX-2, se ha visto cómo comienzan a aparecer algunas de estas reacciones<sup>1,6</sup>. Dichas reacciones van desde cuadros de rinosinusitis crónica, la

cual se encuentra casi de manera invariable sobre todo en pacientes asmáticos, hasta cuadros de broncoespasmo, urticaria, angioedema y anafilaxia<sup>7</sup>.

La prevalencia de reacciones a inhibidores de La COX-2 en pacientes con intolerancia a inhibidores de la COX-1, es aún más infrecuente. Sin embargo, la necesidad de administrar con mayor seguridad un AINE en quienes así lo requieran, ha llevado a buscar herramientas diagnósticas que permitan otras alternativas. En este sentido, se han establecido las pruebas de provocación oral como el método de referencia por su mayor sensibilidad y especificidad<sup>8</sup>. La mayoría de estas pruebas se ha llevado a cabo en múltiples pasos y en dos días consecutivos<sup>9,10</sup>. En pocos estudios se ha evaluado la tolerancia utilizando un protocolo corto que incluya pocos pasos<sup>11</sup>.

Nuestro objetivo fue evaluar la tolerancia a meloxicam y etoricoxib mediante un protocolo corto de provocación oral, en un grupo de pacientes con intolerancia o alergia conocida a AINE convencionales, que consultaron a la Unidad de Alergias de la Fundación Valle del Lili, en Cali, Colombia.

## Métodos

Los pacientes con antecedente de alergia, definida como una reacción selectiva a un solo AINE, o intolerancia, definida como la reacción a dos o más AINE convencionales, evaluados en la consulta externa de la Unidad de Alergias de la Fundación Valle del Lili, de enero de 2006 a diciembre de 2010, fueron sometidos a un protocolo oral corto, de tres pasos progresivos, previa firma del consentimiento informado y con el requisito de cumplir los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 12 años y antecedentes de reacciones de tipo urticaria, angioedema, anafilaxia, rinoconjuntivitis o broncoespasmo tras la administración de uno o más AINE convencionales. Los criterios de exclusión establecidos fueron: antecedentes de alergia a inhibidores de la COX-2 o utilización de antihistamínicos o antileucotrienos en los últimos ocho días.

El protocolo se llevó a cabo con meloxicam en 43 pacientes (79,63 %) y, con etoricoxib, en 11 pacientes (20,37 %), sin que existiera algún criterio o preferencia para utilizar un inhibidor de COX-2 en lugar de otro. Se inició con placebo administrado en una cápsula opaca con un código asignado y suministrada por el Servicio de Farmacia, y luego de 15 minutos, se administró la primera dosis de meloxicam (5 mg) o etoricoxib (30 mg). Treinta minutos después se procedió a administrar la segunda dosis de 10 mg de meloxicam o 90 mg de etoricoxib, para una dosis total de 15 mg y 120 mg, respectivamente, si existía tolerancia a la primera dosis. Posteriormente, se observó el paciente por un período de dos

horas, con monitorización de los signos vitales, exploración en busca de reacciones cutáneas y espirometría cada treinta minutos. La duración total de la prueba fue de tres horas, desde el ingreso del paciente hasta su salida del servicio.

Los criterios establecidos para considerar positiva la prueba fueron la presencia de urticaria, rinoconjuntivitis, angioedema, anafilaxia o broncoespasmo, caracterizado este último por una disminución del VEF<sub>1</sub> de 20% o más con respecto al basal. Luego de la vigilancia hospitalaria, se hizo una llamada telefónica a las 24 horas para evaluar la aparición de reacciones tardías.

## ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se utilizó un método descriptivo y se analizaron los promedios de las variables cuantitativas y las frecuencias porcentuales de las variables cualitativas. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética y por la Unidad de Investigaciones de la Fundación Valle del Lili.

## Resultados

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se describen en la TABLA 1. Se incluyeron 54 pacientes, de los cuales, 42 eran mujeres (78 %), con un rango de edad entre los 13 y los 70 años, y una media de 39,6 años. De ellos, 22 (41 %) padecían rinitis alérgica, 13 (24 %) tenían asma, ocho (14,8 %) tenían historia de urticaria, dos (3,7 %), antecedentes de angioedema, uno tenía historia de rinitis y pólipos nasales, y un paciente refería historia de alergia a los medios de contraste.

Veinticuatro (44,4 %) pacientes venían recibiendo algún tipo de antihistamínico que fue suspendido para la prueba, como se describe en los métodos. El AINE que con mayor frecuencia causó reacciones fue el ibuprofeno, en 24 (44,4 %) pacientes, seguido por el diclofenaco en 16 (29,6 %), el ácido acetilsalicílico en 12 (22,2 %) y la dipirona en siete (12,9 %).

Se reportaron reacciones a dos o más fármacos en 16 (29,6 %) pacientes. La reacción más frecuente fue la urticaria en 29 pacientes (53,7 %), seguida por angioedema en 26 (48,1 %) y broncoespasmo en 8 (14,8 %). La mayoría reportó síntomas de rinoconjuntivitis asociados tanto a los patrones cutáneos como a los respiratorios, pero se observó de manera uniforme que eran vagamente descritos y que no constituyan su queja principal. Se reportaron tres casos de anafilaxia, dos con AINE inyectables y uno con ácido acetilsalicílico, y 19 (35,19 %) pacientes refirieron haber presentado dos o más tipos de reacción con algún AINE. La edad promedio de presentación de la reacción fue 31 años.

La prueba de provocación se hizo con meloxicam en 43

Paciente Nº	Sexo	Edad	AEE	AINE no tolerado	Reacción	MLX	ETX	RP
1	M	70	U	Dipirona	U	U	Sí (-)	
2	F	22		Ibuprofeno	U/AE	U/AE	Sí (-)	
3	F	54	A/PN	Ibuprofeno	BE	BE	No	
4	F	46	RA	Ibuprofeno	U/RA	U	Sí (-)	
5	M	60	AMC	Dipirona	U	BE	No	
6	F	50	RA	Ibuprofeno	AE	-		
7	M	18	RA	Diclofenaco	AE	-		
8	F	48	U	Ibuprofeno	U/AE	-		
9	F	29		Nimesulida	U	-		
10	F	45		Diclofenaco	U	-		
11	F	29	RA	Ibuprofeno	U	-		
12	F	18		Ibuprofeno/ASA	AE	-		
13	F	31	RA/AE	Acetaminofén	AE	-		
14	F	42		Diclofenaco	AE	-		
15	F	70		Diclofenaco	U	-		
16	F	70		Ibuprofeno	U	-		
17	M	57	A	Ibuprofeno/diclofenaco	AE/BE	-		
18	M	13	RA	Diclofenaco/dipirona	U/AE	-		
19	F	37		Ibuprofeno/dipirona	U	-		
20	F	16		Acetaminofén	U/AE	-		
21	F	14	RA	Ibuprofeno/ASA	U/AE	-		
22	F	48	U	Ibuprofeno	U	-		
23	F	49	A/RA	Ibuprofeno/diclofenaco/ ASA	AE	-		
24	F	68		Ibuprofeno/ketoprofeno	U	-		
25	F	21	R	ASA	AE	-		
26	F	42		Diclofenaco/ASA	U	-		
27	F	33	U	Naproxeno/piroxicam	U/AE/BE	-		
28	F	16		Ibuprofeno	RA	-		
29	F	39	A/RA	Ibuprofeno/ASA	U/BE	-		
30	F	15	A/RA	Diclofenaco/dipirona	AE/AFX	-		
31	F	38	A	Naproxeno	BE/RA	-		
32	F	34	RA	Ibuprofeno/ASA	AE/RA	-		
33	F	46	RA	Diclofenaco	RA	-		
34	M	46		ASA	AE	-		
35	M	49	A/RA	Piroxicam	BE	-		
36	M	30		Diclofenaco/dipirona	AE	-		
37	F	15	A/RA	Ibuprofeno	U/AE	-		
38	F	17	RA	Ibuprofeno	AE	-		
39	M	56		ASA	AE/AFX	-		
40	F	28		Dipironia	AE	-		
41	F	62	RA	Acetaminofén	AE	-		
42	M	40	U	Ibuprofeno	U	-		
43	F	56	U	Diclofenaco	U/AE	-		
44	F	42	A/RA	ASA	AE	-		

45	F	15	AE/U	Ibuprofeno/diclofenaco	U/AE/AFX	-
46	F	50		Ibuprofeno/diclofenaco/naproxeno	U	-
47	M	49	A	Diclofenaco	BE	-
48	F	34	RA	Dipirona	U/AE	-
49	M	16	A/RA	Ibuprofeno	AE	-
50	F	55	A/RA	ASA	BE	-
51	F	32	RA	Ibuprofeno	U/AE	-
52	F	44	A	ASA	U	-
53	F	47		Diclofenaco/ketoprofeno	U/AE	-
54	F	68		Piroxicam	U	-

**TABLA 1.** Características de los pacientes y resultados de las pruebas de provocación oral con inhibidores selectivos de la COX-2.

AEE: antecedentes de enfermedades alérgicas; RP: nueva provocación; (-): toleró; MLX: meloxicam; ETX: etoricoxib; A: asma; PN: pólipos nasales; AE: angioedema; AMC: alergia al medio de contraste; U: urticaria; RA: rinitis alérgica; BE: broncoespasmo; AFX: anafilaxia; ASA: ácido acetilsalícilico

pacientes (79,6 %) y con etoricoxib en los 11 restantes. Cinco (9 %) tuvieron una prueba positiva, todos ellos con meloxicam. La reacción presentada comprendió: urticaria en dos pacientes, urticaria más angioedema en uno y broncoespasmo en dos. Todos los pacientes que recibieron etoricoxib toleraron la prueba de provocación. En este sentido, la tolerancia global fue de 91 %, 88 % para los que recibieron meloxicam y 100 % para los que recibieron etoricoxib.

Todas las reacciones ocurrieron después de 60 minutos de iniciada la prueba, por lo que fueron presenciadas en el consultorio y requirieron manejo con antihistamínicos orales en el caso de las reacciones cutáneas y, broncodilatador inhalado de corta acción, en los dos casos de broncoespasmo.

De los cinco pacientes que reaccionaron con meloxicam, tres (todos con reacciones mucocutáneas) fueron sometidos a una nueva prueba de provocación con etoricoxib dos semanas después, en iguales condiciones a las descritas para la prueba inicial con meloxicam, y la toleraron de forma adecuada.

## Discusión

La alergia o intolerancia a unos fármacos de uso tan amplio y frecuente como los AINE, es un problema clínico serio y real. En la mayoría de estos pacientes, la indicación para recibir AINE estaba relacionada con problemas osteo-musculares, y dolor en estados preoperatorios y posoperatorios, siendo necesario tener una alternativa para su manejo.

En esta serie, los hallazgos fueron similares a los

reportados en la literatura científica, como son una mayor prevalencia en el sexo femenino, una edad de presentación más frecuente en adultos jóvenes (tercera y cuarta década de la vida), tiempos de aparición de los síntomas muy variables –por lo general, más de un año–, y que pudieron ocurrir luego de la ingestión de varios AINE (fenómeno de intolerancia) o de uno solo de ellos (alergia). Asimismo, se observó una mayor asociación en aquellos pacientes con un trasfondo atópico –rinitis y dermatitis– y en los asmáticos, en especial, en el caso del paciente N° 3 con asma y pólipos nasales, que configura un cuadro de asma inducido por ácido acetilsalícílico y que presentó reacción cruzada con ibuprofeno. Este fue uno de los dos pacientes que presentó broncoespasmo como reacción durante la prueba, con sibilancias y caída del VEF<sub>1</sub>. En estos pacientes es quizás en quienes más claro está el mecanismo fisiopatológico que lleva a un estado de inhibición predominantemente de la COX-1, favoreciendo la vía de la lipoxigenasa, con aumento subsecuente en los niveles de Cis-LT y prostaglandina D2. También, fue mayor la prevalencia en aquellos individuos con historia de urticaria crónica y angioedema.

Un punto para tener en consideración en futuros estudios, tiene que ver con un conocimiento más profundo y detallado de los polimorfismos de genes que codifican para la síntesis de leucotrieno-C4, y que sugieren un patrón de herencia en el caso del asma inducida por ácido acetilsalícílico y la urticaria crónica o idiopática<sup>12</sup>. En esta serie no se documentó historia familiar para estas dos condiciones, pero sí para la atopía (rinitis y dermatitis).

<b>GRUPO A</b>	
<b>AINE CON REACCIONES CRUZADAS EN LA MAYORÍA DE PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD (60 A 100 %)</b>	
Ibuprofeno	Indometacina
Sulindac	Naproxeno
Fenoprofeno	Meclofenamato
Ketorolac	Etorolac
Diclofenaco	Ketoprofeno
Flurbiprofeno	Piroxicam
Nabumetona	Ácido mefenámico

  

<b>GRUPO B</b>	
<b>AINE CON REACCIONES CRUZADAS EN LA MINORÍA DE PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD (2 A 10 %)</b>	
<b>Patrón rinitis/asma</b>	<b>Patrón urticaria/angioedema</b>
Acetaminofén (<1 g)	Acetaminofén
Meloxicam	Meloxicam
Nimesulida	Nimesulida
	Inhibidores selectivos de COX-2 (celecoxib, rofecoxib)

  

<b>GRUPO C</b>	
<b>AINE TOLERADOS EN TODOS LOS PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD*</b>	
<b>Patrón rinitis/asma</b>	<b>Patrón urticaria/angioedema</b>
Inhibidores selectivos de COX-2 (celecoxib, parvocoxib)	Nuevos inhibidores COX-2 selectivos (etoricoxib, parvocoxib)

\* Algunos casos aislados reportados

**TABLA 2.** Clasificación de los diferentes grupos de AINE de acuerdo con su potencial de ocasionar reacción cruzada con otros fármacos

Adaptado de: Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Classification, diagnosis and management. Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. Allergy. 2011;66:818-29.<sup>13</sup>.

El meloxicam, un AINE con inhibición preferencial (específico) sobre la COX-2, catalogado en el grupo B según el comité europeo para la clasificación, diagnóstico y manejo de la hipersensibilidad a AINE (EAACI/ENDA – European Network of Drug Allergy/EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity – y GA2LEN/HANNA – European Network on Hypersensitivity to Aspirin and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs –), es decir que puede ocasionar reacciones cruzadas en la minoría de los pacientes (entre 2 y 10 %)<sup>13</sup>, fue bien tolerado en la mayoría de nuestros pacientes (88 %), al igual que en las series con un mayor número. En ellas se concluye que es una opción razonable, segura y con la ventaja de ser más asequible en el mercado que los inhibidores muy selectivos de COX-2, como celecoxib y etoricoxib, incluidos en el grupo C, categoría considerada como bien tolerada

por prácticamente todos los pacientes con reacciones de hipersensibilidad (**TABLA 2**)<sup>12,13</sup>.

De los cinco pacientes que reaccionaron en la prueba con meloxicam, tres se sometieron de nuevo a la prueba exitosamente con etoricoxib, el inhibidor de COX-2 disponible con mayor selectividad *in vitro*, y que ha sido comparado en diferentes estudios con otros inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2, como rofecoxib y celecoxib, encontrándose una mayor tolerancia a éste en los pacientes con intolerancia a AINE convencionales, principalmente aquellos con cuadros mixtos de reacciones cutáneas (urticaria y angioedema) y respiratorias. No obstante, no se ha probado en pacientes con cuadros respiratorios puros, o en aquellos con asma inducida por ácido acetilsalicílico<sup>14</sup>.

A pesar de que estos datos resultan alentadores, no

puede dejar de mencionarse el problema de seguridad, en particular por efectos adversos cardiovasculares de este grupo de medicamentos, que ha ocasionado múltiples alertas por parte de las agencias reguladoras e, incluso, el retiro del mercado de varios medicamentos.

Un aspecto que se debe resaltar es el hecho de haber utilizado un protocolo corto de provocación, de tan solo tres horas de duración y en tres pasos, incluyendo el placebo. En las series previas en las que se ha evaluado la tolerancia a inhibidores selectivos de la COX-2 en pacientes con alergia o intolerancia a los AINE, se han utilizado múltiples pasos, requiriéndose incluso dos días consecutivos de provocación para verificar la tolerancia<sup>9,10</sup>. En esta serie se administró placebo y, posteriormente, se dividió la dosis convencional diaria de meloxicam o etoricoxib en dos tomas separadas entre sí por 30 minutos. Se observaron los pacientes dos horas y se hizo verificación telefónica de la tolerancia tardía 24 horas después, sin que se reportaran reacciones en dichas llamadas.

En conclusión, en esta serie, un gran porcentaje de sujetos con intolerancia o alergia a AINE convencionales, toleraron la administración de dos inhibidores selectivos de los COX-2 mediante una prueba corta de provocación oral llevada a cabo en el ambiente hospitalario. El uso de estos fármacos puede recomendarse siempre y cuando se haya probado previamente su tolerancia. Ésta constituye la primera serie de pacientes con alergia o intolerancia a los AINE y su tolerancia a inhibidores selectivos de la COX-2, publicada en nuestro país.

## Referencias

1. Stevenson D. Aspirin and NSAID sensitivity. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24:491-505.
2. Valero A, Picado C. Asma e idiosincrasia a anti-inflamatorios no esteroideos. En: Quirce S, Carrillo T, Olaguibel J, editores. Asma (II). Madrid: MRA Editores; 2005. p. 143-60.
3. Serhan CN, Oliw E. Unorthodox routes to prostanoid formation; new twists in cyclooxygenase-initiated pathways. *J Clin Invest.* 2001;107:1481-9.
4. Capra V. Molecular and functional aspects of human cysteinyl leukotrienes receptor. *Pharmacol Res.* 2004;50:1-11.
5. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Ramón-Perez C. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87:201-4.
6. Stevenson DD, Hougham A, Schrank P, Gidlust MB, Wilson RR. Salsalate cross-sensitivity in aspirin-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86:749-58.
7. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J.* 2000;16:432-6.
8. Melillo G, Balzano G, Bianco S, Dahlén B, Godard P, Kowalsky ML, et al. Oral and inhalation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy.* 2001;56:899-911.
9. Valero A, Baltasar M, Enrique E, Pau L, Dordal T, Cisteró A, et al. NSAID-sensitive patients tolerate rofecoxib. *Allergy.* 2002;57:1214-5.
10. Göksel O, Aydin O, Misirligil Z, Demirel YS, Bavbek S. Safety of meloxicam in patients with aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *J Dermatol.* 2010;37:973-9.
11. Viñas M, Castillo MJ, Dordal MT, Serra R, Martí E. Meloxicam tolerance in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16:364-6.
12. Weberschock TB, Monina-Müller S, Boehncke S, Boehncke WH. Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A systematic structured review of the literature. *Arch Dermatol Res.* 2007;299:169-75.
13. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Classification, diagnosis and management. Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy.* 2011;66:818-29.
14. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:154-8.