

Coxib: una alternativa terapéutica factible en pacientes con intolerancia o hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol

Dolores Ramos-Bello^a y Francisco Ramos-Niembro^{b*}

^aUniversidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León,

^bInstituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz

Recibido en su versión modificada: 4 de agosto de 2009

Aceptado: 7 de agosto de 2009

RESUMEN

El ácido acetilsalicílico (AAS) o aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el acetaminofén o paracetamol son los medicamentos más utilizados a nivel mundial para el manejo del dolor, inflamación y fiebre que acompañan a una gran variedad de padecimientos agudos y crónicos. Pese a sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, se han asociado a una gama de efectos adversos, los cuales están mediados fundamentalmente por los mismos mecanismos que logran el control del dolor, la inflamación y la fiebre. Un problema relativamente frecuente con el empleo de AINE o AAS o paracetamol es el desarrollo de intolerancia y diversas reacciones de hipersensibilidad, situación para la cual se han propuesto diversas alternativas, entre ellas el empleo de los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2, modalidad terapéutica analizada en el presente trabajo.

Palabras clave:

Intolerancia/hipersensibilidad, antiinflamatorios no esteroideos, ácido acetilsalicílico, paracetamol, inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2

SUMMARY

Aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and paracetamol are the most frequent drugs used worldwide for the management of pain, inflammation and fever associated with many acute and chronic conditions. Despite of its analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties, all display adverse effects mediated by the same mechanisms by which they control pain, inflammation and fever. A relatively frequent problem with the use of NSAIDs and/or aspirin, and less frequently with paracetamol, is the development of intolerance and hypersensitivity reactions, a situation for which diverse alternatives have been proposed. One of these includes the use of cyclo-oxygenase-2 specific inhibitors (COXIB), a therapeutic modality analyzed in the present paper.

Key words:

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), aspirin, paracetamol intolerance/hypersensitivity, Cox-2 specific inhibitors (COXIB)

Introducción

El manejo del dolor, inflamación y fiebre a gran escala se inicia propiamente con el descubrimiento del ácido acetilsalicílico (AAS) o aspirina a fines del siglo XIX por parte de Félix Hoffman y su introducción posterior por Dresser en 1899, hecho al que seguirían múltiples medicamentos con mecanismo de acción semejante como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el paracetamol o acetaminofén, y en años más recientes los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2, grupo de fármacos también conocidos como COXIB, los cuales son un subgrupo de los AINE introducido al arsenal terapéutico hacia finales del siglo XX, y cuya denominación, aceptada por el sistema de clasificación de

los medicamentos de la Organización Mundial de la Salud o ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*), deriva de su capacidad para inhibir la ciclooxigenasa (*cox-inhibitor*).¹⁻⁹

Aunque hoy en día el empleo del AAS como antiinflamatorio ha disminuido, hecho particularmente cierto para las enfermedades reumáticas, la aspirina aún se recomienda como fármaco de primera línea para el manejo del dolor agudo como migraña,^{10,11} fiebre¹² y, por supuesto, como antiadhesivo plaquetario para la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares trombóticos, específicamente infarto del miocardio,¹³ observación realizada por primera vez por Craven en 1950.^{14,15} Por su parte, los AINE continúan siendo los recursos de primera elección para el manejo de la inflamación aguda o crónica,¹⁻³ dolor agudo o

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Francisco Ramos-Niembro. Agustín de Iturbide s/n, entre Carmen Serdán y 20 de Noviembre, Col. Centro, 91700 Veracruz, Veracruz. Tel.: (22) 9931 8011. Fax: (22) 9932 2292. Correo electrónico: ramos_niembro@hotmail.com; ramos_niembro@yahoo.com.mx

crónico,¹⁶⁻¹⁸ migraña,¹⁹ enfermedad articular degenerativa,^{20,21} cólico renal,²² dismenorrea,^{23,24} dolor posquirúrgico,^{25,26} dolor por cáncer,^{27,28} y fiebre.^{29,30} Respecto al paracetamol, además de sus potentes propiedades antipiréticas,³¹⁻³⁴ se emplea cotidianamente para el tratamiento del dolor agudo de diversa etiología,¹⁶ migraña,³⁵ enfermedad articular degenerativa,^{20,21} dolor por cáncer^{27,36} y dolor posquirúrgico.^{37,38}

Pese a los beneficios inequívocos referidos de los AINE, paracetamol y AAS para el manejo de diversos signos y síntomas de múltiples patologías como dolor, inflamación y fiebre, su empleo conlleva el desarrollo de numerosos efectos adversos que se resumen en el cuadro I.³⁹⁻⁴⁵ De todos ellos, los mejor conocidos por su frecuencia y severidad son los que ocurren a nivel gastrointestinal, particularmente el desarrollo de úlcera péptica gástrica y duodenal y sus complicaciones,⁴⁶⁻⁴⁹ a la vez que en años recientes se le ha dado cada vez mayor importancia a los efectos adversos a nivel cardiovascular.⁵⁰⁻⁵⁵

Otro problema no infrecuente con el empleo del AINE o AAS es el desarrollo de intolerancia/reacciones de hipersensibilidad desde la o las primeras dosis, mismas que ocurren a unos cuantos minutos o en las primeras horas de su administración, situación que limita su empleo.⁵⁶⁻⁵⁸ Con las variaciones propias de los diferentes estudios, de manera

general se acepta que dichas reacciones de intolerancia inducidas por AINE o aspirina ocurren en 0.3 a 0.5 % de la población general,⁵⁹ las reacciones cutáneas afectan a 0.1 y hasta 3 %, ^{59,60} a la vez que las mismas se incrementan considerablemente en individuos con antecedentes asmáticos o pólipos nasales, así como en los pacientes con historia de urticaria crónica, grupos en los cuales las reacciones de hipersensibilidad a AINE pueden afectar desde 3 hasta 20 a 30 %, ^{61,62} y de 22 a 30 % de dichos individuos, respectivamente.⁶³ Al respecto se menciona que varios autores han presentado en el paso del tiempo diversas hipótesis para explicar la patogénesis de las reacciones de hipersensibilidad desencadenadas por AINE o AAS o paracetamol. Como era de esperar, la causa inmunológica ha sido investigada intensamente; no obstante, de no ser por algunos trabajos aislados en los cuales se han encontrado excepcionalmente anticuerpos de isotipo IgE dirigidos contra AAS o AINE, la mayoría de los trabajos han dado resultados negativos.^{56,64-66} Por tanto, la posibilidad de alergia mediada por anticuerpos de la clase IgE prácticamente está descartada en la intolerancia/hipersensibilidad a AINE o AAS. Más aún si se considera que las crisis de asma, angioedema, urticaria u otras manifestaciones de intolerancia pueden precipitarse en un individuo desde la primera exposición, y con frecuen-

Cuadro I. Principales efectos adversos de los antiinflamatorios no esteroideos*

Gastrointestinales	
Esófago	Esofagitis, úlceras, hemorragia, fístulas
Estómago	Dispepsia, gastritis, erosiones superficiales, úlcera péptica con todas sus complicaciones: sangrado, estenosis, penetración y perforación
Duodeno	Úlcera péptica con todas sus complicaciones
Intestino delgado	Úlceras sangrantes, perforación pérdida de proteínas
Colon	Colitis, úlceras y sangrado; exacerbación de diverticulitis
Cardiovasculares	
	Infarto del miocardio, hipertensión o descontrol de la hipertensión arterial en tratamiento, agravamiento de insuficiencia cardíaca
Plaquetarios	
	Inhibición de la agregación plaquetaria, alargamiento del tiempo de coagulación
Renales	
	Edema, retención de sodio y agua, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, etcétera.
Dermatológicos	
	Reacciones de hipersensibilidad como urticaria aguda y crónica, rash eritematoso, angioedema, erupciones morbiliformes o maculopapulares, rash fijo, púrpura, fotosensibilidad, vasculitis, eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson), necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)
Respiratorios	
	Asma bronquial, rinitis vasomotora, edema laríngeo, bronco-constricción, colapso respiratorio, neumonitis por hipersensibilidad
Neurológicos	
	Cefalea, mareo, vértigo, aturdimiento, confusión, alucinaciones, meningitis aséptica (ibuprofeno); neuropatía periférica; hemorragia intracerebral (aspirina), depresión
Hepáticos	
	Elevación de transaminasas, hepatitis, hepatitis fulminante, precipitación de síndrome hepatorenal, colestasis, esteatosis, granulomas
Hematológicos	
	Anemia hipoferrémica secundaria a pérdida gastrointestinal crónica; anemia hemolítica Coombs positiva, agranulocitosis, anemia aplásica
Durante el embarazo	
En la madre	Aumento de sangrado durante y después del parto; retardo en el inicio y progresión del parto
En el producto	Petequias, hematuria, cefalohematoma, hemorragia conjuntival, sangrado durante circuncisión, cierre prematuro del conducto arterioso, hipertensión arterial pulmonar, trastornos de la función renal
Misceláneos	
	Sangrado difuso durante y después del procedimiento quirúrgico, fiebre, estomatitis, colitis pseudomembranosa; pancreatitis; epistaxis (aspirina); miocarditis, etcétera.

* Adaptada de Ramos Niembro. Rev Mex Reumatol 2000;15:170-82.⁵

Cuadro II. Antiinflamatorios no esteroideos que frecuentemente muestran reactividad cruzada con el ácido acetilsalicílico

- Acido mefanámico
- Diclofenaco
- Ibuprofeno
- Edotolaco
- Fenoprofeno
- Flurbiprofeno
- Indometacina
- Ketoprofeno
- Ketorolaco
- Meclofenamato
- Oxaprozin
- Pirazolonas
- Piroxicam
- Tenoxicam
- Tolmetin
- Sulindaco

cia a uno o más AINE de diferentes estructuras químicas, la reactividad cruzada de origen inmunológico realmente no es factible.^{67,68}

Otros investigadores han presentado evidencias a favor de la activación plaquetaria seguida de la liberación de factor activado plaquetario (PAF),⁶⁹ infecciones virales,⁷⁰ disminución de la producción de prostaglandina E endógena,⁷¹ polimorfismo de la región promotora de la sintetasa de leucotrieno C4 (LTC4), específicamente el alelo C444,^{72,73} como causa de la hipersensibilidad a AINE o AAS o paracetamol; sin embargo, los resultados de otros autores no han sido consistentes. Por cierto, cada vez se presentan más y más evidencias clínicas y experimentales en el sentido de que la intolerancia/hipersensibilidad al AAS o AINE es consecuencia del bloqueo de la ciclooxigenasa 1 (COX1) por dichos productos, evento que conduce a la desviación del procesamiento del ácido araquidónico (AA) hacia la vía de la 5-lipooxigenasa (5-LO), ruta que conduce a la producción de leucotrienos, particularmente cisteinil-leucotrienos (cis-LT),⁷⁴⁻⁷⁶ mediadores químicos muy importantes del asma y otros procesos alérgicos, los cuales se han identificado en la orina de los pacientes con intolerancia a AINE, AAS o paracetamol.⁷⁷⁻⁷⁹ Un mecanismo de esta naturaleza explica satisfactoriamente la reactividad cruzada e intolerancia/hipersensibilidad a los AINE en sujetos con asma inducida por AAS, posterior a la administración de uno o más de los fármacos anotados en el cuadro II.

En suma, si se acepta que la patogénesis de las reacciones de intolerancias/hipersensibilidad a los AINE o AAS es producto de la inhibición de COX1, la administración de COXIB, fármacos que a dosis terapéuticas solo bloquean la síntesis de prostaglandinas mediada por la ciclooxigenasa-2 (COX2),²⁻⁷ definitivamente los mismos pueden ser una buena alternativa terapéutica en los pacientes que presenten sensibilidad a AINE o AAS,⁸⁰ situación que representa el objetivo de este trabajo: revisar la experiencia publicada a nivel mundial sobre la utilidad de los COXIB en pacientes con antecedentes de intolerancia a AINE o AAS o paracetamol.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura capturada en la base de datos PubMed entre el 1 de enero de 1999 (año en que se comercializaron los COXIB a nivel mundial) al 30 de abril del 2009, sobre la tolerancia a los COXIB en pacientes con historia de intolerancia/hipersensibilidad a los AINE o AAS o paracetamol. En una primera búsqueda se utilizaron como términos de entrada y de manera individual las palabras celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib, y de acuerdo al título de todos los trabajos identificados se seleccionaron exclusivamente para su análisis posterior (excluyendo revisiones) todos los relacionados con el objetivo de esta revisión. En otras búsquedas en la misma fuente se combinó de manera individual cada fármaco con los términos "and NSAIDs intolerance, NSAIDs sensitive patients / aspirin sensitive patients / aspirin intolerance / aspirin induced asthma", o bien, se seleccionaron los trabajos pertinentes identificados con los términos angioedema/chemically induced; anti-inflammatory agents, non-steroidal/adverse effects; anti-inflammatory agents, non-steroidal/therapeutic use; cyclooxygenase inhibitors/adverse effects; cyclooxygenase Inhibitors/therapeutic use. Por cierto, cuando durante la revisión de la bibliografía de los artículos seleccionados se apreciaron otros trabajos (incluyendo resúmenes presentados en diversos congresos) que no habían sido apreciados, se procedió a su búsqueda e inclusión en el presente análisis. Por último y con el objeto de evitar duplicación de los datos, cuando las evidencias así lo mostraron, se excluyeron los estudios publicados más de una vez en forma de resumen y en extenso.

Resultados

Para la mejor comprensión de este aparatado se destacan de inicio los siguientes aspectos: primero, durante las diferentes búsquedas se identificaron 72 estudios relacionados con el empleo de COXIB en pacientes intolerantes o con antecedentes con hipersensibilidad a AINE o aspirina o paracetamol.⁸¹⁻¹⁵² Segundo, en los 72 estudios se evaluó la eficacia de uno o más de los diferentes COXIB, ya sea de manera directa, retando al paciente con la administración de dosis progresivas del COXIB hasta llegar a dosis terapéuticas e incluso superiores, o bien, corresponden a estudios controlados con placebo. Tercero, aunque la definición de "intolerancia/hipersensibilidad" a AINE o AAS o paracetamol varió considerablemente entre los diferentes informes, se consideró su presencia cuando los pacientes habían desarrollado una o más de las siguientes manifestaciones clínicas: reacciones cutáneas (urticaria, rash, angioedema en cualquier localización [labios, extremidades], prurito, reacciones anafilactoides, reacciones pseudoalérgicas, etcétera), asma o disnea, edema laríngeo, rinosinusitis, hipotensión, anafilaxia o choque anafiláctico, posterior a la administración de AAS o paracetamol o uno o más AINE. Cuarto, la evaluación de la tolerancia a los COXIB en todos los estudios se realizó clínicamente observado la aparición de una o más de las

Cuadro III. Artículos capturados en la base de datos PubMed del 1 de enero de 1999 al 30 de abril de 2009 sobre los diferentes COXIB*

COXIB	WHO ATC+	Núm. artículos	Revisiones
Celecoxib	M01AH01	3144	540
Rofecoxib	M01AH02	2214	409
Valdecoxib	M01AH03	401	95
Etoricoxib	M01AH05	296	58
Parecoxib	M01AH04	238	39
Lumiracoxib	M01AH06	157	42

* COXIB = inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2.

WHO ATC = World Health Organization Anatomical Therapeutic Chemical Classification.⁹

manifestaciones referidas, situación en la cual se consideró como intolerancia a COXIB cuando se presentó alguna de ellas durante el periodo de observación de por lo menos 24 horas. Quinto, en algunos estudios la intolerancia a COXIB también se evaluó a través de la determinación del volumen

espiratorio en el primer segundo (FEV₁), parámetro que se consideró positivo cuando se observó deterioro ≥ 20 %, en tanto que en estudios seleccionados se cuantificaron metabolitos de leucotrienos en orina.

En el cuadro III se presenta el resultado de la búsqueda inicial. En orden decreciente las publicaciones relativas al celecoxib ocuparon el mayor número, con 3144 artículos y 540 revisiones, seguidas por las relacionadas con rofecoxib con 2214 artículos y 409 revisiones; valdecoxib con 401 artículos y 95 revisiones; etoricoxib con 296 artículos y 58 revisiones; parecoxib con 238 artículos y 39 revisiones y lumiracoxib con 157 artículos y 42 revisiones.

Los datos más relevantes de los 72 estudios identificados sobre la tolerancia a uno o más COXIB en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a AINE, o AAS o paracetamol se resumen en el cuadro IV.⁸¹⁻¹⁵² Como puede apreciarse en el mismo, los primeros informes sobre la tolerancia a los COXIB, específicamente rofecoxib y celecoxib en pacientes intolerantes a AINE o aspirina aparecieron en el 2000, siendo quizás el primero el publicado por Enrique y colaboradores,⁸¹ en tanto que los últimos, dirigidos

Cuadro IV. Estudios publicados sobre la tolerancia a COXIB* en pacientes con intolerancia/hipersensibilidad a AAS, AINE, o paracetamol.+

Autor, año	Fármaco y dosis máxima por vía oral (mg)	Núm. pacientes estudiados	Evaluación de la intolerancia	Núm. pacientes con intolerancia a COXIB/ Núm. pacientes estudiados	Reacción observada
Enrique, 2000, ⁸¹	Rofecoxib 50	2	Clínica	0/2	Ninguna
Garrido, 2000, ⁸²	Rofecoxib 50	17	Clínica, FEV ₁	0/17	Ninguna
Karakaya, 2000, ⁸³	Rofecoxib 12.5	15	Clínica	1/15 (6.7 % de intolerancia)	Urticaria
Madera, 2000, ⁸⁴	Rofecoxib 25	11	Clínica	0/11	Ninguna
Stevenson, 2000, ⁸⁵	Rofecoxib 25	3	FEV ₁	0/3	Ninguna
	Celecoxib 200	12	FEV ₁	0/12	Ninguna
Yoshida, 2000, ⁸⁶	Celecoxib 200	17	Clínica, FEV ₁	0/17	Ninguna
Asero, 2001, ⁸⁷	Rofecoxib 25	34	Clínica	6/34 (17.64 % de intolerancia)	Urticaria, angioedema
Berges-Gimeno, 2001, ⁸⁸	Rofecoxib 25	33	Clínica	0/33	Ninguna
Dahlén, 2001, ⁸⁹	Celecoxib 200	17	Clínica, FEV ₁	0/17	Ninguna
Espínola, 2001, ⁹⁰	Rofecoxib 25	30	Clínica, FEV ₁	1/25 (2.5 % de intolerancia)	Urticaria, prurito
Hinrichs R, 2001, ⁹¹	Rofecoxib 25	1	Clínica	0/1	Ninguna
Marks, 2001, ⁹²	Celecoxib 200	1	Clínica	0/1	Ninguna
Sánchez-Borges, 2001, ⁹³	Celecoxib 200	30	Clínica	10/30 (33 % de intolerancia)	Urticaria
	Rofecoxib 25	33	Clínica	1/33 (3.03 % de intolerancia)	Urticaria
Stevenson D, 2001, ⁹⁴	Rofecoxib 25	60	Clínica, FEV ₁	0/60	Ninguna
Szczeklik, 2001, ⁹⁵	Rofecoxib 25	12	Clínica, LTE ₄ , FEV ₁	0/12	Ninguna
Vaghi, 2001, ⁹⁶	Celecoxib 400	14	FEV ₁	0/14	Ninguna
	Rofecoxib 37.5	10	FEV ₁	0/10	Ninguna
Zollner, 2001, ⁹⁷	Rofecoxib 25	37	Clínica	0/37	Ninguna
Dama, 2002, ⁹⁸	Celecoxib 200	67	Clínica, FEV ₁	3/67 (5.97 % de intolerancia)	Angioedema
Fernández, 2002, ⁹⁹	Rofecoxib 25	44	Clínica	0/44	Ninguna
García, 2002, ¹⁰⁰	Celecoxib 200	20	Clínica	0/20	Ninguna
Leong, 2002, ¹⁰¹	Rofecoxib 25	11	Clínica	0/11	Ninguna
Martín-García, 2002, ¹⁰²	Rofecoxib 25	40	Clínica, FEV ₁	0/40	Ninguna
Nettis, 2002, ¹⁰³	Rofecoxib 25	139	Clínica	1/139 (0.7 % de intolerancia)	Urticaria
Pacor, 2002, ¹⁰⁴	Rofecoxib 25	104	Clínica	0/104	Ninguna
Ortega, 2002, ¹⁰⁵	Rofecoxib ?	82	Clínica, FEV ₁	0/82	Ninguna
	Celecoxib ?	25	Clínica, FEV ₁	0/25	Ninguna
Quiralte, 2002, ¹⁰⁶	Rofecoxib 25	15	Clínica	0/15	Ninguna

Cuadro IV. (continua)

Autor, año	Fármaco y dosis máxima por vía oral (mg)	Núm. pacientes estudiados	Evaluación de la intolerancia	Núm. pacientes con intolerancia a COXIB/ Núm. pacientes estudiados	Reacción observada
Valero, 2002, ¹⁰⁷	Rofecoxib 50	93	Clínica, FEV ₁	1/93 (1.07 de intolerancia)	Urticaria
Woessner, 2002, ¹⁰⁸	Celecoxib 200	60	Clínica	0/60	Ninguna
Ahlbach, 2003, ¹⁰⁹	Celecoxib 200-350	77	Clínica	0/77	Ninguna
Gyllfors, 2003, ¹¹⁰	Celecoxib 400	33	Clínica, LTE ₄ , FEV ₁	0/33	Ninguna
Kruse, 2003, ¹¹¹	Celecoxib 200	5	Clínica	1/5 (20 % de intolerancia)	Eritema facial
	Rofecoxib 25	9	Clínica	2/9 (22 % de intolerancia)	Parestesia oral, eritema facial
Martín-García, 2003, ¹¹²	Celecoxib 200	33	Clínica	0/33	Ninguna
Montalvo, 2003, ¹¹³	Rofecoxib 25	22	Clínica, FEV ₁	0/22	Ninguna
Muñoz, 2003, ¹¹⁴	Rofecoxib 25	61	Clínica	1/61 (1.64% de intolerancia)	Angioedema cara y manos
Pasero, 2003, ¹¹⁵	Rofecoxib 25	1	Clínica	1/1 (100% de intolerancia)	Exacerbación de asma
Perrone, 2003, ¹¹⁶	Rofecoxib 25	216	Clínica	1/216 (0.46% de intolerancia)	Urticaria
Rodríguez, 2003, ¹¹⁷	Celecoxib 200	1	Clínica	1/1 (100 % de intolerancia)	Urticaria generalizada
	Rofecoxib 25	1	Clínica	0/1	Ninguna
Valero, 2003, ¹¹⁸	Celecoxib 400	59	Clínica	2/59 (3.4 % de intolerancia)	Urticaria
Zembowicz, 2003, ¹¹⁹	Rofecoxib 37.5	18	Clínica, LTE ₄	0/18	Ninguna
	Celecoxib 300	18	Clínica, LTE ₄	0/18	Ninguna
Bavbek, 2004, ¹²⁰	Rofecoxib 25	51	Clínica, FEV ₁	1/51 (2% de intolerancia)	Urticaria
Giamarchi, 2004, ¹²¹	Rofecoxib 25	34	Clínica	1/34 (2.94 % de intolerancia)	Reacción cutánea severa
	Celecoxib 200	3	Clínica	0/3	Ninguna
Matucci, 2004, ¹²²	Rofecoxib 25	23	Clínica	8/23 (34.78 de intolerancia)	Urticaria, angioedema
Quiralte, 2004, ¹²³	Rofecoxib 25	33	Clínica	0/33	Ninguna
	Celecoxib 200	33	Clínica	0/33	Ninguna
Senna, 2004, ¹²⁴	Celecoxib 200	76	Clínica	4/76 (5.26 % de intolerancia)	2 reacción generalizada, 2 urticaria
	Rofecoxib 25	76	Clínica	1/76 (1.31 % de intolerancia)	Urticaria
Woessner, 2004, ¹²⁵	Rofecoxib 50	60	Clínica	0/60	Ninguna
Boehncke, 2005, ¹²⁶	Valdecoxib 20	41	Clínica	1/41 (2.4% de intolerancia)	Urticaria generalizada
Çelik, 2005, ¹²⁷	Celecoxib 200	75	Clínica	0/75	Ninguna
Espínola, 2005, ¹²⁸	Celecoxib 200	56	Clínica	0/56	Ninguna
Liccardi, 2005, ¹²⁹	Celecoxib 200	9	Clínica	1/9 (11.2% de intolerancia)	Edema de labio
Liccardi, 2005, ¹³⁰	Celecoxib 200	29	Clínica	1/29 (3.5 % de intolerancia)	Edema de labio
Malhiero, 2005, ¹³¹	Celecoxib 100	4	Clínica, FEV ₁	3/4 (75 % de intolerancia)	Rash, urticaria
	Rofecoxib 6.25	32	Clínica, FEV ₁	3/32 (9.3 % de intolerancia)	Rash
Nettis, 2005, ¹³²	Rofecoxib 25	182	Clínica	0/181 que recibieron 1 dosis	Ninguna
	Rofecoxib 25	131	Clínica	7/131 (5.34 % de intolerancia) los que recibieron ≥ 2 dosis hasta por 3 años	Reacciones cutáneas
Nettis, 2005, ¹³³	Etoricoxib 90	141	Clínica	2/141 (1.4 % de intolerancia)	Ronchas
Sánchez-Borges, 2005, ¹³⁴	Rofecoxib 50	28	Clínica	2/28 (7.14% de intolerancia)	Angioedema
	Valdecoxib 40	28	Clínica	6/54 (3.57 % de intolerancia)	Urticaria
Sánchez-Borges, 2005, ¹³⁵	Etoricoxib 120	56	Clínica	4/56 (7.14% de intolerancia)	Urticaria, angioedema
	Celecoxib 200	54	Clínica	6/54 (11.1% de intolerancia)	Urticaria, rinorrea, angioedema
Viola, 2005, ¹³⁶	Celecoxib 200	120	Clínica	1/120 (0.8% de intolerancia)	Urticaria
Bavbek, 2006, ¹³⁷	Rofecoxib 25	94	Clínica, FEV ₁	0/94	Ninguna
El Miedany, 2006, ¹³⁸	Etoricoxib 60-90	77	Clínica	0/77	Ninguna
Micheletto, 2006, ¹³⁹	Rofecoxib 25	19	Clínica, FEV ₁	0/19	Ninguna
Nahar, 2006, ¹⁴⁰	Etoricoxib, 90	16	Clínica, FEV ₁	0/16	Ninguna
Roll, 2006, ¹⁴¹	Celecoxib 100	106	Clínica, FEV ₁	5/105 (4.7 % de intolerancia)	Angioedema, prurito; opresión torácica
Viola, 2006, ¹⁴²	Parecoxib 40	27	Clínica, FEV ₁	0/27	Ninguna
Andri, 2007, ¹⁴³	Celecoxib 200	86	Clínica	4/86 (4.65 % de intolerancia)	Reacción cutánea leve
Asero, 2007, ¹⁴⁴	Etoricoxib 30-60	17	Clínica	0/17	Ninguna
Muratore, 2007, ¹⁴⁵	Etoricoxib 120	37	Clínica	3/37 (8 % de intolerancia)	Urticaria

Cuadro IV. (continua)

Autor, año	Fármaco y dosis máxima por vía oral (mg)	Núm. pacientes estudiados	Evaluación de la intolerancia	Núm. pacientes con intolerancia a COXIB/ Núm. pacientes estudiados	Reacción observada
Sánchez-Borges, 2007, ¹⁴⁶	Celecoxib 200	76	Clínica	14/76 (18.4 % de intolerancia)	Angioedema, urticaria
	Etoricoxib 120	62	Clínica	7/62 (11.2 % de intolerancia)	Angioedema, urticaria
	Valdecoxib 40	29	Clínica	3/29 (10.3 % de intolerancia)	Angioedema, urticaria
	Rofecoxib 50	53	Clínica	5/53 (9.4 % de intolerancia)	Angioedema, urticaria
Viola, 2007, ¹⁴⁷	Etoricoxib 120	31	Clínica	0/31	Ninguna
Celikel, 2008, ¹⁴⁸	Lumiracoxib 100	4	Clínica	0/4	Ninguna
Colanardi, 2008, ¹⁴⁹	Parecoxib 40 IV	1	Clínica	0/1	Ninguna
Colanardi, 2008, ¹⁵⁰	Parecoxib 40 IV	79	Clínica	0/79	Ninguna
Quercia, 2008, ¹⁵¹	Etoricoxib 90	65	Clínica	2/65 (3 % de intolerancia)	Urticaria
Vázquez-Cortés, 2008, ¹⁵²	Celecoxib 400	38	Clínica	1/38 (2.63% de intolerancia)	Urticaria generalizada

COXIB = fármacos que a dosis terapéuticas solo inhiben de manera específica la ciclo-oxigenasa-2 (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib); AAS = ácido acetilsalicílico, AINE = antiinflamatorios no esteroideos; FEV1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo (la prueba se considera positiva cuando hay disminución $\geq 20\%$); LTE₄ = determinación de metabolitos de leucotrieno-4 en orina; IV = vía intravenosa.

+ Aunque la definición de intolerancia/hipersensibilidad al AAS, o AINE o paracetamol o derivados de pirazonas varió entre los diferentes estudios, los pacientes así clasificados tenían antecedentes de haber presentado una o más de las siguientes manifestaciones: urticaria, rash, angioedema, prurito, reacciones anafilactoides, reacciones pseudoalérgicas, asma o disnea, edema laríngeo, rinosinusitis, hipotensión o anafilaxia, posterior a la administración de dichos medicamentos (ver texto).

a analizar la tolerancia a los COXIB de introducción más reciente (parecoxib, lumiracoxib y etoricoxib) fueron publicados en el primer cuatrimestre del año 2008. Todos los COXIB disponibles en algún momento para uso clínico fueron probados en un total de 3935 pacientes. En 40 estudios se evaluó la tolerancia al rofecoxib (n = 1970 pacientes), en 30 trabajos se utilizó celecoxib (n = 1254 pacientes), en nueve se informó el empleo de etoricoxib (n = 502 pacientes), en tres valdecoxib (n = 98 pacientes) y parecoxib (n = 107 pacientes), y en uno lumiracoxib (n = 4 pacientes).

Como puede apreciarse en el mismo cuadro IV, solamente 130 de los 3935 pacientes incluidos en todos los informes, es decir, 3.03 % de los mismos, desarrolló uno o más efectos adversos posterior a la administración de dosis terapéuticas o mayores de los diferentes COXIB, en orden decreciente: 10 de 98 (10.20 %) de los pacientes retados con valdecoxib; 57 de 1254 (4.54 %) de los retados con celecoxib; 18 de 502 (3.85) de los sujetos que recibieron etoricoxib; 45 de 1970 (2.28 %) de los individuos que recibieron rofecoxib, y ninguno de los pacientes retados con parecoxib (n = 80) o lumiracoxib (n = 4). Como era de esperar, las reacciones observadas en dichos pacientes fueron semejantes a las presentadas con el empleo de AINE o AAS o paracetamol (angioedema, urticaria, prurito, disnea, rash, etcétera).

Para finalizar este apartado se destacan los siguientes aspectos fundamentales: primero, sin considerar los informes de los casos anecdóticos, en donde la intolerancia representa *per se* 100 % por razones poco claras, el porcentaje de intolerancia a COXIB en pacientes con antecedentes de intolerancia a AINE o AAS o paracetamol varió considerablemente entre los diferentes reportes, siendo la misma mucho más frecuente en series que incluyeron menos de 50 pacientes,^{93,111,122,131} que en grandes series, ello es, con más de dicha

cifra,^{94,98,104,105,108,109,114,116,118,120,125,126,132,133,135,137,138,141-143,146,149,151} en muchas de las cuales se informó tolerancia a los COXIB hasta en 100 % de los casos, siendo el rango de intolerancia/hipersensibilidad de 0.7 a 18.4 %. Segundo, en algunos estudios en los cuales se hace referencia al empleo a largo plazo de rofecoxib y celecoxib en pacientes previamente intolerantes a AINE o AAS, se informó buena aceptación de los mismos durante varios meses.^{132,143} Tercero, en aquellos estudios en los cuales se investigó la presencia de metabolitos de leucotrienos en la orina en pacientes tratados con COXIB, los resultados fueron negativos.^{95,110,119}

Discusión

La identificación inicial de reacciones adversas al AAS históricamente se atribuye a Hirschberg,¹⁵³ médico alemán que en 1902 publicó *Aus der Arztlichen Praxis, Mitteilung Uber Einen Fall Von Nebenwirkung des Aspirin* (Informe de un caso de efectos adversos a la aspirina), descripción a la que seguiría la asociación entre las sensibilidad a aspirina y pólipos nasales por parte de Widal y colaboradores,¹⁵⁴ y que se integraría años más tarde como la tríada de asma, pólipos nasales y sensibilidad a la aspirina o síndrome de Samter.¹⁵⁵ Por su parte, el reconocimiento de las reacciones de intolerancia/hipersensibilidad a los AINE fue señalada inicialmente por Vanselow y Smith.¹⁵⁶

Uno de los principales mecanismos de acción de los AINE, el AAS y el paracetamol es el bloqueo de las enzimas que participan en la cascada del AA, ello es, COX1 y COX2, efecto que conduce a la inhibición generalizada de la síntesis de prostaglandinas (PGE₂, PGI₂, etcétera) y tromboxanos, evento del cual derivan tanto los efectos terapéuticos benéficos (el control de la inflamación el dolor y la fiebre) y la

mayoría de los efectos colaterales.^{1-5,157} Lo anterior es sumamente importante en virtud de que prácticamente existe aceptación general en el sentido de que el asma y otras reacciones de intolerancia/hipersensibilidad desencadenadas por la administración de AINE o AAS o paracetamol, definitivamente no corresponde a un proceso inmunológico mediado por anticuerpos de la clase IgE.^{158,159} En el mismo orden de ideas se enfatiza que el mecanismo principal por el cual los AINE o AAS conducen a intolerancia es debido a la desviación del metabolismo del AA hacia la producción de cis-LT por parte de la 5-LO, evento que ocurre posterior al bloqueo de la COX1 por todos los AINE y AAS.^{67,76} La contraparte clínica más relevante a favor de esta hipótesis incluye: primero, tolerancia aceptable de AINE que inhibe de manera preferencial la COX2 del tipo del nimesulide, meloxicam y namubetone en pacientes con antecedentes de intolerancia/hipersensibilidad a AINE tradicionales,^{120,127,141,160-166} Segundo, utilidad parcial de los inhibidores de la síntesis de leucotrienos del tipo del zileuton, zarflukast, etcétera, para prevenir los episodios de asma inducidos por AAS o AINE.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹

La introducción de los COXIB hacia fines del siglo XX, inicialmente celecoxib y rofecoxib, y más adelante etoricoxib, valdecoxib, parecoxib y lumiracoxib, productos que a dosis terapéuticas no bloquean la actividad fisiológica de la COX1,^{2,157} ha conducido a evaluar sus propiedades terapéuticas para los pacientes con antecedentes de intolerancia/hipersensibilidad a AINE, AAS o paracetamol desde el año 2000.⁸¹⁻⁸⁵ La experiencia publicada realmente es considerable, con cerca de 4000 pacientes evaluados en el mundo en poco más de 70 estudios realizados en diversos países. La tolerancia global a los COXIB informada en 96.97 % de los pacientes previamente intolerantes/hipersensibles a AINE o AAS o paracetamol, permite sugerir que los COXIB representan una buena opción para el manejo del dolor, inflamación o fiebre en dicho grupo de pacientes. Por cierto, y sin tener una explicación satisfactoria, las reacciones de intolerancia a COXIB se informaron con mayor frecuencia con fármacos cuya estructura química corresponde a una sulfonamida (valdecoxib y celecoxib) que con productos derivados de metilsulfonas (rofecoxib, etoricoxib).⁷

Una revisión sistemática realizada por autores alemanes y publicada en 2007 incluyó solo 14 trabajos sobre la tolerancia de COXIB en pacientes con intolerancia a AINE, cifra muy inferior a la del presente de 72 trabajos, diferencia que se explica tanto por la forma diferente de búsqueda, así como a que en dicho estudio solo se incluyeron estudios doble ciegos.¹⁷⁰ Independientemente de ello, la tolerancia a COXIB informada por Weberschock y colaboradores¹⁷⁰ en 578 de los 591 pacientes (97.8 %) es semejante a lo encontrado en este trabajo de 96.97 %.

Ahora bien, dado que los AINE continuarán seguramente y durante muchos años como los fármacos de primera línea para el manejo de la inflamación, dolor o fiebre de muchos padecimientos, a pesar de que en las leyendas de prescripción de los diferentes COXIB se especifica claramente que estos medicamentos no deben administrarse a pacientes con antecedentes de asma o intolerancia a AINE o AAS, la recomendación más plausible es que su administración sea

evaluada de manera cuidadosa, y una vez que se descarte reactividad cruzada, el paciente reciba el COXIB a largo plazo y en función de las manifestaciones a tratar de manera individual, utilizando siempre la menor dosis y por el menor tiempo posible.

En concordancia indirecta con lo antes expresado, Downing y colaboradores¹⁷¹ informaron menor riesgo de desarrollar angioedema severo y hospitalización con el empleo de COXIB en comparación con el empleo de AINE.

Finalmente, aunque la recomendación de utilizar COXIB en individuos previamente intolerantes o hipersensibles a AINE o AAS o paracetamol representa una opción para el manejo de la inflamación, dolor o fiebre, alternativa que tiene bases científicas y clínicas sólidas, no pueden omitirse dos aspectos fundamentales: primero, se han informado diversos efectos adversos durante la administración de todos los COXIB,¹⁷²⁻¹⁹⁹ incluyendo cuadros de anafilaxia, situación que a pesar de haberse asociado a mecanismos inmunológicos, interesantemente tampoco parece estar mediada por anticuerpos IgE,^{177,185,193} Segundo, una de las mayores limitantes para el empleo los COXIB, situación que continúa siendo motivo de gran debate y que no será tratada en mayor extensión,²⁰⁰ es el riesgo cardiovascular informado con su empleo, particularmente el desarrollo de infarto del miocardio, situación que llevó a retirar del mercado el rofecoxib en 2004 y al valdecoxib al año siguiente.²⁰¹

Conclusiones

Los informes de numerosos autores apoyan el concepto de que los COXIB pueden ser considerados como los antiinflamatorios de primera elección en pacientes intolerantes o hipersensibles a AINE o AAS o paracetamol.

Aunque esta recomendación se fundamenta en la literatura revisada, no puede pasarse por alto que los COXIB se han asociado a efectos cardiovasculares severos como infarto agudo del miocardio, motivo por el cual su indicación en pacientes con factores de riesgo cardiovascular debe realizarse de manera muy cuidadosa.

Referencias

1. **Abramson S.** Therapy with and mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1991;3:336-340.
2. **Vane JR, Botting RM.** Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:2S-8S.
3. **Brooks P.** Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:9S-13S.
4. **Vane JR, Flower RJ, Botting RM.** History of aspirin and its mechanism of action. *Stroke* 1990;121:(Suppl IV):12-23.
5. **Ramos-Niembro F.** Antiinflamatorios no esteroideos (Parte I). Del ácido acetilsalicílico (1899) a los inhibidores selectivos de COX2 (1999). *Rev Mex Reumatol* 2000;15:142-159.
6. **Jones R.** Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *Am J Med* 2001;110(1A):4S-7S.
7. **Rainsford KD.** Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem* 2007;42:3-27.
8. **Bränd Persson K, Ström H.** The Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification and its use in the Nordic countries (document WHO/GPE/CAS/C/02.49). Meeting of Heads of WHO Collaborating Centres for the Classification of Diseases. Brisbane (Australia); 2002. Disponible en http://www.aihw.gov.au/international/who_hoc/hoc_02_papers/brisbane49.doc

9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. Disponible en <http://www.whocc.no/atcddd/>
10. **Gaciong Z.** The real dimension of analgesic activity of aspirin. *Thromb Res* 2003;110:361-364.
11. **Mett A, Tfelt-Hansen P.** Acute migraine therapy: recent evidence from randomized comparative trials. *Curr Opin Neurol* 2008;21:331-337.
12. **Botting R.** Antipyretic therapy. *Front Biosci* 2004;9:956-966.
13. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
14. **Craven LL.** Coronary thrombosis can be prevented. *J Insur Med* 1950;5:47-48.
15. **Craven LL.** Acetylsalicylic acid, possible preventive of coronary thrombosis. *Ann West Med Surg* 1950;4:95.
16. **Tamchés E, Buclin T, Hugli O, Decosterd I, Blanc C, Mouhsine E, et al.** Acute pain in adults admitted to the emergency room: development and implementation of abbreviated guidelines. *Swiss Med Wkly* 2007;137:223-227.
17. **Langford RM.** Pain management today - what have we learned? *Clin Rheumatol* 2006;25 Suppl 1:S2-S8.
18. **Moore RA, Barden J.** Systematic review of dextetopfen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol* 2008;8:11.
19. **Martelletti P, Farinelli I, Steiner TJ.** Working Group for Specialist Education, WHO's Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide (Lifting The Burden). Acute migraine in the Emergency Department: extending European principles of management. *Intern Emerg Med* 2008;3 Suppl 1:S17-S24.
20. **Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al.** OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:981-1000.
21. **Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al.** OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137-162.
22. **Holdgate A, Pollock T.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004137.
23. **French L.** Dysmenorrhea. *Am Fam Physician* 2005;71:285-291.
24. **Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001751.
25. **Pyati S, Gan TJ.** Perioperative pain management. *CNS Drugs* 2007;21:185-211.
26. **White PF.** The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg* 2005;101(5 Suppl):S5-S22.
27. World Health Organization. Cancer pain relief, with a guide to opioid availability. 2nd edition. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.
28. **Potter MB.** NSAIDs alone or with opioids as therapy for cancer pain. *Am Fam Phys* 2005;72:436-437.
29. **Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM, et al.** Single-dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children. *J Pediatr* 1991;119:803-811.
30. **Walson PD, Galletta G, Braden NJ, Alexander L.** Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:9-17.
31. **Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, et al.** Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1302.
32. **Meremikwu M, Oyo-Ita A.** Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD003676.
33. **Wilson JT, Brown RD, Kearns GL, Eichler VF, Johnson VA, Bertrand KM, et al.** Single-dose, placebo-controlled comparative study of ibuprofen and acetaminophen antipyresis in children. *J Pediatr* 1991;119:803-811.
34. **Walson PD, Galletta G, Braden NJ, Alexander L.** Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:9-17.
35. **Hämäläinen ML.** Migraine in children and adolescents: a guide to drug treatment. *CNS Drugs* 2006;20:813-820.
36. **Stockler M, Vardy J, Pillai A, Ward D.** Acetaminophen (Paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Clin Oncol* 2004;22:3389-3394.
37. **Barden J, Edwards J, Moore A, McQuay H.** Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD004602.
38. **Weil K, Hooper L, Afzal Z, Esposito M, Worthington HV, van Wijk AJ, et al.** Paracetamol for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004487.
39. **O'Brien WM, Bagby GF.** Rare adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 1985;12:13-20.
40. **O'Brien WM, Bagby GF.** Rare adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 1985;12:347-353.
41. **O'Brien WM, Bagby GF.** Rare adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 1985;12:562-567.
42. **O'Brien WM, Bagby GF.** Rare adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol* 1985;12:785-790.
43. **Velo GP, Milanino R.** Nongastrointestinal adverse reactions to NSAID. *J Rheumatol* 1990;17(Suppl 20):42-45.
44. **Ramos Niembro F.** Antiinflamatorios no esteroideos (Parte II). Del ácido acetilsalicílico (1899) a los inhibidores selectivos de COX2 (1999). *Rev Mex Reumatol* 2000;15:170-182.
45. **Gallelli L, Colosimo M, Pirritano D, Ferraro M, De Fazio S, Marigliano NM, et al.** Retrospective evaluation of adverse drug reactions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Drug Invest* 2007;27:115-122.
46. Committee on the Safety of Medicines. CSM update: nonsteroidal antiinflammatory drugs and serious gastrointestinal adverse reactions-1. *BMJ* 1986;292:614.
47. **Cryer B, Kimmey MB.** Gastrointestinal side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med* 1998;105(1B):20S-30S.
48. **Wolfe M, Lichtenstein DR, Singh G.** Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-1899.
49. **Singh G, Ramey DR.** NSAID induced gastrointestinal complications: The ARAMIS perspective-1997. *J Rheumatol* 1998;25 (Suppl 51):8-16.
50. **Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al.** Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.
51. **Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al.** Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-1102.
52. **Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Rácz I, Dite P, Hajer J, et al.** Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885-895.
53. **Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al.** Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-1080.
54. **Brophy JM.** Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:617-624.
55. **Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Lanus A, Morton DG, Riddell R, et al.** Cardiovascular events associated with rofecoxib: final analysis of the APPROVe trial. *Lancet* 2008;372:1756-1764.
56. **Stevenson DD.** Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:491-505.
57. **Jenkins C, Costello J, Hodge L.** Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434.
58. **Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA.** Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2004;292:3017-3023.
59. **Settipane GA.** Aspirin and allergic diseases: a review. *Am J Med* 1983;74(6A):102-109.
60. **Strom BL, Carson JL, Lee Morse M, West SL, Soper KA.** The effect of indication of hypersensitivity reactions associated with zomepirac sodium and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1987;30:1142-1148.
61. **Giraldo B, Blumenthal MN, Spink WW.** Aspirin intolerance and asthma. A clinical and immunological study. *Ann Intern Med* 1969;71:479-496.
62. **Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS.** Aspirin-sensitive rhinosinusitis/asthma: spectrum of adverse reactions to aspirin. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:574-579.
63. **Mathison DA, Lumry WR, Stevenson DD.** Aspirin in chronic urticaria and/or angioedema: studies of sensitivity and desensitization. *J Allerg Clin Immunol* 1982;69:135 (abstract).
64. **Blanca M, Pérez E, García JJ, Miranda A, Terrados S, Vega JM, et al.** Angioedema and IgE antibodies to aspirin: a case report. *Ann Allergy* 1989;62:295-298.
65. **Phillis JA, Perelmutter L.** IgE mediated and non-IgE mediated allergic-type reactions to aspirin. *Acta Allergol* 1974;29:474-490.
66. **Krillis S, Gregson RP, Basten A, Baldo BA.** Investigation of the possible involvement of IgE anti-salicyloyl antibodies in patients with urticaria. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1981;64:293-301.
67. **Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G.** Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *BMJ* 1975:67-69.
68. **Mathison DA, Stevenson DD.** Hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs: indications and methods for oral challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64(6 pt 2):669-674.
69. **Schmitz-Schumann M, Menz G, Schäufele A, von Felten A, Matthys H, de Souza V, et al.** Evidence of PAF release and platelet activation in analgesics-asthma-syndrome. *Agents Actions* 1987;21 Suppl:215-223.
70. **Szczeklik A.** Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988;18:15-20.
71. **Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, et al.** Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):391-398.
72. **Penrose JF, Baldasaro MH.** Leukotriene C4 synthase: a candidate gene for the aspirin-intolerant asthmatic phenotype. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:353-360.
73. **Sanak M, Simon HU, Szczeklik A.** Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997;350:1599-1600.

74. Kumlin M, Dahlén B, Björck T, Zetterström O, Granström E, Dahlén SE. Urinary excretion of leukotriene E4 and 11-dehydro-thromboxane B2 in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D4, and histamine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:96-103.
75. Sladek K, Szczeklik A. Cysteinyl leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma. *Eur Respir J* 1993;6:391-399.
76. Harrington LS, Lucas R, McMaster SK, Moreno L, Scadding G, Warner TD, et al. COX1, and not COX2 activity, regulates airway function: relevance to aspirin-sensitive asthma. *FASEB J* 2008;22:4005-4010.
77. Micheletto C, Visconti M, Tognella S, Trevisan F, Dal Negro RW. Urinary LTE4 is higher after nasal provocation test with L-ASA in bronchial than in only nasal responders. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:162-166.
78. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Black C, Markendorf A, Schmitz-Schumann M, et al. Urinary leukotriene E4 after lysine-aspirin inhalation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1531-1534.
79. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Charlesson S, Chee P, Arm JP, et al. Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(5 Pt 1):1025-1029.
80. Knowles SR, Drucker AM, Weber EA, Shear NH. Management options for patients with aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug sensitivity. *Ann Pharmacother* 2007;41:1191-1200.
81. Enrique E, Cisteró-Bahima A, San Miguel-Moncín MM, Alonso R. Rofecoxib should be tried in NSAID hypersensitivity. *Allergy* 2000;55:1090.
82. Garrido-Serrano P, Poza-Güedes P, Vives-Conesa R, Rivas-Plata Sierra C, González-Pérez R, Rosado-Ingelmo A, et al. Rofecoxib: ¿fármaco alternativo en pacientes con intolerancia a AINES (IA)? *Alergol Immunol Clin* 2000;15 (Extraordinario Núm. 3):53.
83. Karakaya G, Kalyoncu AF. Safety of nimesulide, meloxicam and rofecoxib as alternative analgesics. *Allergol Immunopathol* 2000;28:319-321.
84. Madera J, Díez B. Tolerancia a rofecoxib en intolerantes a AINES. *Alergol Immunol Clin*. 2000;15 (Extraordinario Núm. 3):57.
85. Stevenson DD, Simon RA, Christiansen SC. Lack of crossreactivity between selective COX2 inhibitors and aspirin (ASA) in ASA-sensitive asthmatics. *J Allerg Clin Immunol* 2000;105:1(Part 2):S273. (Abstract).
86. Yoshida S, Ishizaki Y, Onuma K, Shoji T, Nakagawa H, Amayasu H. Selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor in patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1201.
87. Asero R. Tolerability of rofecoxib. *Allergy* 2001;56:916-917.
88. Berges-Gimeno MP, Camacho-Garrido E, García-Rodríguez RM, Alfaya T, Martín García C, Hinojosa M. Rofecoxib safe in NSAID hypersensitivity. *Allergy* 2001;56:1017-1018.
89. Dahlén B, Szczeklik A, Murray JJ. Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:142.
90. Espinola S, Mora D, Brizuela M. Intolerancia al rofecoxib en pacientes intolerantes a AINE Arch Alergia Immunol Clin 2001; 32:121-123.
91. Hinrichs R, Ritzkowski A, Hunzelmann N, Krieg T, Scharffetter-Kochanek K. Rofecoxib as an alternative in aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2001;56:789.
92. Marks F, Harrell K, Fischer R. Successful use of cyclooxygenase-2 inhibitor in a patient with aspirin-induced asthma. *South Med J* 2001;94:256-257.
93. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Pérez CR. Tolerability to new COX2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:201-204.
94. Stevenson DD, Simon RA. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:47-51.
95. Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenek G, Nagraba K, Mejza F, Swierczynska M. Safety of a specific COX2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:219-225.
96. Vaghi A, De Bernardi G, Grassi N, Capato S, Cicchitto G, Sestini P, et al. Tolerance of two COX2 inhibitors, rofecoxib and celecoxib, in aspirin sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:428s.
97. Zollner TM, Ahlback S, Kaufmann R, Boehncke WH. Tolerability of a selective cyclooxygenase-2-inhibitor (rofecoxib) in patients with intolerance reactions to nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:386-388.
98. Dama AR, Liccardi G, Lobefalo G, Bonadonna P, Schiappoli M, Crivellano M, et al. Celecoxib a new selective COX2 inhibitor is a safe alternative drug in highly intolerant NSAIDs patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:S141.
99. Fernández-Meléndez S, Miranda A, Carmona MJ, Díaz J, Barceló JM, Vega JM, et al. Tolerance to rofecoxib in patients with adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:S140.
100. García-Rodríguez RM, Hinojosa M, Camacho-Garrido E, Berges Gimeno P, Martín-García C. Celecoxib, safe in NSAID intolerance. *Allergy* 2002;57:1085-1086.
101. Leong KP, Tang CY, Thong B, Tan HH. The safety of rofecoxib in patients with NSAIDs-induced urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;109:S140.
102. Martín-García C, Hinojosa M, Berges P, Camacho E, García-Rodríguez R, Alfaya T, et al. Safety of a cyclooxygenase-2 inhibitor in patients with aspirin-sensitive asthma. *Chest* 2002;121:1812-1817.
103. Nettis E, Di PR, Ferrannini A, Tursi A. Tolerability of rofecoxib in patients with cutaneous adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:331-334.
104. Pacor ML, Di Lorenzo G, Biasi D, Barbagallo M, Corrocher R. Safety of rofecoxib in subjects with a history of adverse cutaneous reactions to aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2002;32:397-340.
105. Ortega-Rodríguez N, Torres MJ, Almeida L, Navarro L, Carrillo T. Tolerancia a los nuevos inhibidores de la COX2 en el asma y urticaria angioedema con idiosincrasia a AINES. *Alergol Immunol Clin* 2002;17 (Extraordinario 2):30-34.
106. Quiralte J, Sáenz de San Pedro B, Florido JJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib in patients with NSAID-induced cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:63-66.
107. Valero A, Baltasar M, Enrique E, Pau L, Dordal MT, Cisteró A, et al. NSAID-sensitive patients tolerate rofecoxib. *Allergy* 2002;57:1214-1215.
108. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum* 2002;46:2201-2206.
109. Ahlback S, Usadel KH, Kaufmann R, Boehncke WH. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib is a safe alternative in patients with pseudo-allergic reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Med Klin* 2003;98:242-244.
110. Gyllfors P, Bochenek G, Overholt J, Drupka D, Kumlin M, Shelle J, et al. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgesic drug celecoxib. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1116-1121.
111. Kruse R, Ruzicka T, Grewe M. Intolerance reactions due to the selective cyclooxygenase type II inhibitors rofecoxib and celecoxib. Results of oral provocation tests in patients with NSAID hypersensitivity. *Acta Derm Venereol* 2003;83:183-185.
112. Martín-García C, Hinojosa M, Berges P, Camacho E, García-Rodríguez R, Alfaya T. Celecoxib, a highly selective COX2 inhibitor, is safe in aspirin-induced asthma patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003;13:20-25.
113. Montalvo S, Dávila I, Laffond E. Tolerancia de rofecoxib en pacientes con reacciones a AINES. *Alergol Immunol Clin* 2003;18:214-216.
114. Muñoz-Bellido FJ, Terrón M, León A. Safety of rofecoxib in nonsteroidal anti-inflammatory drugs intolerance. *Allergy* 2003;58:1072-1075.
115. Passero M, Chowdhry S. Cyclooxygenase-2 inhibitors in aspirin-sensitive asthma. *Chest*. 2003;123:2155-2156.
116. Perrone MR, Artesani MC, Viola M, Gaeta F, Caringi M, Quarantino D, et al. Tolerability of rofecoxib in patients with adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a study of 216 patients and literature review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;132:82-86.
117. Rodríguez M, Enrique E, Castello JV, de Mateo JA, Roca B, Malek T. Tolerability of cyclooxygenase 2 inhibitors and the advisability of oral challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:589.
118. Valero A, Enrique E, Baltasar M, Cisteró A, Martí E, Picado C, et al. Celecoxib in NSAID-induced cutaneous and respiratory adverse reactions. *Med Clin* 2003;121:695-696.
119. Zembowicz A, Mastalerz L, Setkowicz M, Radziszewski W, Szczeklik A. Safety of cyclooxygenase 2 inhibitors and increased leukotriene synthesis in chronic idiopathic urticaria with sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol* 2003;139:1577-1582.
120. Bavbek S, Celik G, Ozer F, Mungan D, Misirligil Z. Safety of selective COX2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam, and rofecoxib. *J Asthma* 2004;41:67-75.
121. Giamarchi D, Escamilla R, Carne S, Krempf M. Selective COX2 inhibitors: a safety alternative for patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:S180.
122. Matucci A, Parronchi P, Vultaggio A, Rossi O, Brugnolo F, Maggi E, et al. Partial safety of the new COX2 inhibitor rofecoxib in NSAIDs high sensitive patients. *Allergy*. 2004;59:1133-1134.
123. Quiralte J, Delgado J, Sáenz de San Pedro B, López-Pascual E, Nieto MA, Ortega N, et al. Safety of the new selective cyclooxygenase type 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib in patients with anaphylactoid reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:360-364.
124. Senna G, Biló MB, Antonicelli L, Schiappoli M, Crivellaro MA, Bonadonna P, et al. Tolerability of three selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, meloxicam, celecoxib and rofecoxib in NSAID-sensitive patients. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2004;36:215-218.
125. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. Safety of high-dose rofecoxib in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:339-344.
126. Boehncke S, Boehncke WH. Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Dtsch Med Wochenschr* 2005;130:2249-2252.
127. Çelik G, Erkekol FO, Bavbek S, Dursun B, Misirligil Z. Long-term use and tolerability of cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with analgesic intolerance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:33-37.

128. **Espinola S, Repta S, Brizuela M.** Tolerance to celecoxib in patients with intolerance to NSAIDs. *An Fac Cienc Med* 2005;8:83-87.
129. **Liccardi G, Cazzola M, De Giglio C, Manfredi D, Piscitelli E, D'Amato M, et al.** Safety of celecoxib in patients with adverse skin reactions to acetaminophen (paracetamol) and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:249-253.
130. **Liccardi G, Salzillo A, Piccolo A, Senna G, Piscitelli E, D'Amato M, et al.** Safety of celecoxib in patients with adverse skin reactions to acetaminophen (paracetamol) and nimesulide associated or not with common non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005;37:50-53.
131. **Malhiero D, Cadinha S, Rodríguez J, Castel-Branco MG.** Hipersensibilidade a AINEs: O papel dos fármacos inibidores da COX2 como fármacos alternativos. *Rev Port Imunoalergol* 2005;13:243-250.
132. **Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A.** Short-term and long-term tolerability of rofecoxib in patients with prior reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:8-11.
133. **Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, Vacca A, Tursi A.** Short-term tolerability of etoricoxib in patients with cutaneous hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:438-442.
134. **Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A.** Tolerance of nonsteroidal anti-inflammatory drug-sensitive patients to the highly specific cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and valdecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:34-38.
135. **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;95:154-158.
136. **Viola M, Quarantino D, Gaeta F, Caringi M, Valluzzi R, Caruso C, et al.** Celecoxib tolerability in patients with hypersensitivity (mainly cutaneous reactions) to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:145-150.
137. **Bavbek S, Celik G, Pasaoglu G, Misirligil Z.** Rofecoxib, as a safe alternative for acetyl salicylic acid/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:57-62.
138. **El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M.** Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:105-109.
139. **Micheletto C, Tognella S, Guerriero M, Dal Negro R.** Nasal and bronchial tolerability of Rofecoxib in patients with aspirin induced asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38:10-14.
140. **Nahar IK, Muqim AT, Al-Qhouthi BI, Al-Herz AA, Shehab DK, Uppal SS, et al.** The use of etoricoxib in patients with bronchial asthma associated with aspirin sensitivity. *Saudi Med J* 2006;27:119-120.
141. **Roll A, Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P, Hofbauer G, Ballmer-Weber BK.** Tolerance to celecoxib in patients with a history of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Swiss Med Wkly* 2006;136:684-690.
142. **Viola M, Quarantino D, Volpetti S, Gaeta F, Romano A.** Parecoxib tolerability in patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1189-1191.
143. **Andri L, Falagiani P.** Safety of celecoxib in patients with cutaneous reactions due to ASA-NSAIDs intolerance. *Allergol Immunopathol* 2007;35:126-129.
144. **Asero R.** Etoricoxib challenge in patients with chronic urticaria with NSAID intolerance. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:661-663.
145. **Muratore L, Ventura M, Calogiuri G, Calcagnile F, Quarta E, Muratore M.** Tolerance to etoricoxib in 37 patients with urticaria and angioedema induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:168-171.
146. **Sánchez-Borges M, Capriles Hulett A, Caballero Fonseca F.** Cutaneous Hypersensitivity reactions to inhibitors of cyclooxygenase-2. Results from 307 oral provocation tests and review of the literature. *Allergy Clin Immunol Int* 2007;19:44-49.
147. **Viola M, F, Caruso C, Valluzzi R, Romano A.** Etoricoxib tolerability in patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143:103-108.
148. **Celikel S, Isik SR, Karakaya G, Kalyoncu AF.** Tolerability of lumiracoxib in patients with analgesic intolerance. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008;18:318-319.
149. **Colanardi MC, Nettis E, Traetta P, Delle Donne P, Ferrannini A, Vacca A.** Parecoxib as an alternative in COX2 hypersensitivity. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:233-235.
150. **Colanardi MC, Nettis E, Traetta P, Dapriale C, Fitto C, Aloia AM, et al.** Safety of parecoxib in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria or angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:82-85.
151. **Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF.** Safety of etoricoxib in patients with reactions to NSAIDs. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2008;18:163-167.
152. **Vázquez-Cortés L, Vázquez-Fuentes L, Rodríguez-Álvarez M, Rincón-de Arellano R, Martínez-Cócerca C.** Tolerancia a celecoxib y meloxicam en pacientes con intolerancia a analgésicos no esteroideos. *An Med Intern* 2008;25:4:163-167.
153. **Hirschberg GV.** Anaphylactoid reaction to aspirin (1902). *Allergy Proc* 1990;11:249-250.
154. **Widal MF, Abrami P, Lenmoyez J.** Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Press Medicale* 1922;30:189-192.
155. **Samter M, Beers RF Jr.** Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:875-883.
156. **Vanselow NA, Smith JR.** Bronchial asthma induced by indomethacin. *Ann Intern Med* 1967;66:568-572.
157. **Hawkey CJ.** COX2 inhibitors. *Lancet* 1999;353:307-314.
158. **Szczeklik A.** The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990;3:588-593.
159. **Stevenson DD.** Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:491-505.
160. **Domingo MV, Marchuet MJ, Culla MT, Joanpere RS, Guadaño EM.** Meloxicam tolerance in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:364-366.
161. **Quarantino D, Romano A, Papa G, Di Fonso M, Giuffreda F, D'Ambrosio FP, et al.** Long-term tolerability of nimesulide and acetaminophen in nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:47-50.
162. **Confino-Cohen R, Goldberg A.** Safe full-dose one-step nabumetone challenge in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:281-284.
163. **Senna GE, Passalacqua G, Dama A, Crivellaro M, Schiappoli M, Bonadonna P, et al.** Nimesulide and meloxicam are a safe alternative drugs for patients intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35:393-396.
164. **Senna GE, Passalacqua G, Andri G, Dama AR, Albano M, Fregonese L, et al.** Nimesulide in the treatment of patients intolerant of aspirin and other NSAIDs. *Drug Saf* 1996;14:94-103.
165. **Prieto A, De Barrio M, Martín E, Fernández-Bohórquez M, de Castro FJ, Ruiz FJ, et al.** Tolerability to nabumetone and meloxicam in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:960-964.
166. **Hedner T, Samulesson O, Währborg P, Wadenvik H, Ung KA, Ekblom A.** Nabumetone: therapeutic use and safety profile in the management of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs* 2004;64:2315-2343.
167. **Dahlén SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlén B, Kuna P, Kowalski M, et al.** Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:9-14.
168. **Dahlén B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, et al.** Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1187-1194.
169. **White A, Ludington E, Mehra P, Stevenson DD, Simon RA.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:688-693.
170. **Weberschock TB, Müller SM, 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;299:169-175.
171. **Downing A, Jacobsen J, Sorensen HT, McLaughlin JK, Johnsen SP.** Risk of hospitalization for angio-oedema among users of newer COX2 selective inhibitors and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:496-501.
172. **Grob M, Scheidegger P, Wüthrich B.** Allergic skin reaction to celecoxib. *Dermatology* 2000;201:383.
173. **Levy MB, Fink JN.** Anaphylaxis to celecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:72-73.
174. **Schellenberg RR, Isserow SH.** Anaphylactoid reaction to a cyclooxygenase-2 inhibitor in a patient who had a reaction to a cyclooxygenase-1 inhibitor. *N Engl J Med* 2001;345:1856.
175. **Kelkar PS, Butterfield JH, Teaford HG.** Urticaria and angioedema from cyclooxygenase-2 inhibitors. *J Rheumatol* 2001;28:2553-2554.
176. **Grimm V, Rakoski J, Ring J.** Urticaria and angioedema induced by COX2 inhibitors. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:370.
177. **Grob M, Pichler WJ, Wüthrich B.** Anaphylaxis to celecoxib. *Allergy* 2002;57:264-265.
178. **Kumar NP, Wild G, Ramasamy KA, Snape J.** Fatal haemorrhagic pulmonary oedema and associated angioedema after the ingestion of rofecoxib. *Postgrad Med J* 2002;78:439-440.
179. **Jordan KM, Edwards CJ, Arden NK.** Allergic vasculitis associated with celecoxib. *Rheumatology* 2002;41:1453-1455.
180. **Schneider F, Mezzani F, Chartier C, Alt M, Jaeger A.** Fatal allergic vasculitis associated with celecoxib. *Lancet* 2002;359:852-853.
181. **Skowron F, Berard F, Bernard N, Balme B, Perrot H.** Cutaneous vasculitis related to celecoxib. *Dermatology* 2002;204:305.
182. **Daugherty KK, Gora-Harper ML.** Idiopathic paresthesia reaction associated with rofecoxib. *Ann Pharmacother* 2002;36:264-266.
183. **Fradet G, Robin-Le Nechet A, Huguenin H, Chiffolleau A.** Syndrome d'hypersensibilité au celecoxib. *Ann Med Intern* 2003;154:181-182.

184. **Lillicrap MS, Merry P.** Cutaneous vasculitis associated with rofecoxib. *Rheumatology* 2003;42:1267-1268.
185. **Schuster C, Wüthrich B.** Anaphylactic drug reaction to celecoxib and sulfamethoxazole: cross reactivity or coincidence? *Allergy* 2003;58:1072.
186. **Bagán JV, Thongprasom K, Scully C.** Adverse oral reactions associated with the COX2 inhibitor rofecoxib. *Oral Dis* 2004;10:401-403.
187. **Abu-Shraie NA, Alfadley AA.** Lichenoid drug eruption probably associated with rofecoxib. *Ann Pharmacother* 2004;38:795-798.
188. **Marshall LL.** Angioedema associated with aspirin and rofecoxib. *Ann Pharmacother* 2005;39:944-948.
189. **Jacob S, Rajabally YA.** Intracranial hypertension induced by rofecoxib. *Headache* 2005;45:75-76.
190. **Talhari C, Lauceviciute I, Enderlein E, Ruzicka T, Homey B.** COX2-selective inhibitor valdecoxib induces severe allergic skin reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1089-1090.
191. **Simon RA, Stevenson DD.** Cross-reactivity of cyclooxygenase 2 inhibitors in patients with a history of cutaneous reactions to cyclooxygenase 1 inhibitors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:8-11.
192. **Looney Y, O'Shea A, O'Dwyer R.** Severe bronchospasm after parenteral parecoxib: cyclooxygenase-2 inhibitors: not the answer yet. *Anesthesiology* 2005;102:473-475.
193. **Fontaine C, Bousquet PJ, Demoly P.** Anaphylactic shock caused by a selective allergy to celecoxib, with no allergy to rofecoxib or sulfamethoxazole. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:633-634.
194. **Layton D, Marshall V, Boshier A, Friedmann P, Shakir SA.** Serious skin reactions and selective COX2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England. *Drug Saf* 2006;29:687-696.
195. **Baldassarre S, Schandene L, Choufani G, Michils A.** Asthma attacks induced by low doses of celecoxib, aspirin, and acetaminophen. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:215-217.
196. **Wyplosz B, Vautier S, Lillo-Le Louët A, Capron L.** Tolerance of diclofenac after hypersensitivity to celecoxib and to nabumetone. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:474.
197. **Koschel D, Cardoso C, Leucht V, Hoffken G.** Asthmatic reaction induced by Etoricoxib in a patient with aspirin-sensitive asthma. *Allergy* 2008;63:1093-1094.
198. **Muñoz-Cano R, Bartra J, Vennera MC, Valero A, Picado C.** Asthmatic reaction induced by celecoxib in a patient with aspirin-induced asthma. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19:75-76.
199. **Chamberlin KW, Silverman AR.** Celecoxib-associated anaphylaxis. *Ann Pharmacother* 2009;43:777-781.
200. **Farkouh ME, Greenberg BP.** An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol* 2009;103:1227-1237.
201. **Sibbald B.** Rofecoxib (Vioxx) voluntarily withdrawn from market. *CMAJ* 2004;171:1027-1028.