



Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI

Manuel Alcántara Villar (Coordinador)

un
Universidad
Internacional
de Andalucía
A

Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI. Manuel Alcántara Villar (Coordinador).

Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2012. ISBN 978-84-7998-227-5. Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/3590>



CAPÍTULO XVIII

La enfermedad respiratoria exacerbada por AINE

Joaquín Quiralte Enriquez

1. Introducción

Las reacciones a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo heterogéneo de síndromes que se puede diferenciar desde 3 puntos de vista, estrechamente relacionados entre sí, como son: i) el síndrome asociado a la reacción, ii) el patrón de reactividad clínica entre AINE, y iii) la coexistencia con otras enfermedades asociadas (fundamentalmente el asma, la rinosinusitis y los pólipos nasales, de una parte y, de otra, la urticaria crónica).

En general, esta aproximación diagnóstica basada en estos criterios, nos determinan unos clusters de pacientes muy definidos, entre los que destacan: en primer lugar, aquellos que presentan reactividad clínica entre los diferentes AINE versus aquellos que desarrollan una reacción exclusivamente a un AINE específico, con tolerancia al resto; y en segundo lugar, aquellos en los que existe una enfermedad concomitante o subyacente muy definida desde el punto de vista clínico y biológico, con una historia natural propia y que generalmente continúa su evolución, aún en ausencia del consumo de AINE, a lo largo de la vida del paciente. La exposición a estos fármacos exacerba la enfermedad, determinando una reacción clínica aparente.

La reacción es, por tanto, un epifenómeno que junto con la enfermedad subyacente constituye lo que hemos denominado el complejo clínico asociado a la reacción inducida por AINE (NSAIDs reaction complex- NRC), del que se han descrito al menos 4 tipos (Tabla 1). (1) Esta clasificación clínico/biológica basada en fenotipos clínicos es una aproximación real y práctica en la clínica diaria, que nos va a permitir la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas.

Reactividad entre AINEs	Forma clínica de la reacción	Enfermedad subyacente asociada
Síndromes asociado a reactividad múltiple	Tipo 1 Reacción nasooocular y/ o asmática	Rinitis y/o asma bronquial con/ sin rinosinusitis/pólipos nasales (EREA)
	Tipo 2 Urticaria y/o angioedema	Urticaria/angioedema crónicos
	Tipo 3 Angioedema periorbitario aislado	Enfermedad atópica (rinitis y/o asma bronquial y síndrome de reacción sistémica por ingestión de alimentos contaminados por ácaros)
Síndromes Selectivos	Tipo 4 Urticaria y anafilaxia	Ninguna

Tabla 1. Clasificación de las reacciones a AINE basada en fenotipos clínicos

2 . ¿Qué es la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina?

En una enfermedad inflamatoria crónica de la vía respiratoria superior e inferior que se caracteriza clínicamente por la existencia de una rinosinusitis crónica con pólipos nasosinusales y asma bronquial, habitualmente de moderado a grave y pobremente controlado, que se exagera clínicamente cuando el paciente se administra un AINE para el control de una enfermedad intercurrente.

3. ¿Por qué se produce?

Las principales características clínicobiológicas de la EREA aparecen resumidas en la tabla 2. El patrón inflamatorio eosinofílico y las alteraciones en la ruta metabólica de degradación del ácido araquidónico son los elementos clave que nos ayudan a explicar la expresión clínica de la EREA.

Características	Metodología	EREA
Características clínicas	Historia clínica, exploración física, comorbilidades	Rinosinusitis crónica , poliposis nasosinusal y, a menudo, asma grave
Biomarcadores	Eosinofilia, FeNO, pruebas cutáneas, IgE	Eosinofilia Hiperproducción de Cis-leucotrienos
Exploración funcional respiratoria	Hiperreactividad bronquial, FEV1	Test de exposición oral ó inhalatorio a un AINE positivo
Genética	SNPs y rutas biológicas	HLADPB1*0301 Polimorfismos relacionados con los eicosanoides
Histopatología	Biopsia bronquial/ esputo inducido	Patrón eosinofílico
Epidemiología	Prevalencia, riesgo, historia natural	Comienzo adulto Mal pronóstico Prevalencia: 2-5 %
Tratamiento	Respuesta a fármacos antiasmático	Eficacia de los antagonistas de los leucotrienos
Mecanismo biológico	Ruta biológica específica	Ruta del ácido araquidónico

Tabla 2. Los parámetros usados para la definición de la EREA

3.1. La inflamación eosinofílica

La existencia de una reacción de tipo respiratorio tras la exposición a un AINE en un paciente con rinosinusitis y/o asma bronquial es un marcador crítico para el diagnóstico de EREA. (2,3) Hasta ese momento de la evolución de la enfermedad, el paciente presenta un asma bronquial que es clínica y biológicamente indistinguible de otros fenotipos de asma grave.

Sin embargo, tras la instauración de la EREA, los niveles de citocinas proinflamatorias sintetizadas por los TH₂ activados y las células epiteliales se elevan de forma significativa. Por ejemplo, la producción de citocinas IL3, IL4, IL5, IL13 y GM-CSF, que determinan una respuesta TH2 preferente, tienen un papel fundamental en el reclutamiento tisular de los eosinófilos e incrementan *in vitro* la

vida media de estas células inhibiendo la apoptosis. Por otra parte, los LTC₄, LTD₄ y LTE₄ o cisteinil-leucotrienos (Cis-LT) son potentes quimiotácticos para los eosinófilos.

Sin duda, todos estos acontecimientos determinan: de una parte, la extensa infiltración eosinofílica que podemos encontrar en tejido polipoideo nasosinusal y en las biopsias bronquiales de los pacientes con EREA, y de otra, el adicional daño tisular cuando se liberan las moléculas citotóxicas (proteína catiónica, neurotoxina, etc) de estos eosinófilos activados. La poliposis nasosinusal es otro marcador fenotípico de la EREA. La rinosinusitis crónica con polipos nasales muestra, un perfil inflamatorio TH₂ con elevadas concentraciones de IL-5, eotaxina, proteína catiónica e IgE. (4)

3.2. Las alteraciones en la ruta metabólica del ácido araquidónico

La susceptibilidad para el desarrollo de EREA parece radicar en alteraciones uni o polifocales en las rutas de degradación del ácido araquidónico. Posiblemente existen diferentes grados de control genético en esta ruta metabólica que contribuyen de forma variable a la expresión de la enfermedad y, que posiblemente, sean clave para comprender y diseñar futuros procedimientos diagnósticos y terapéuticos en los pacientes con EREA. (5)

Los metabolitos de estas rutas metabólicas involucrados en la patogénesis de la EREA son los leucotrienos (LT) y las prostaglandinas (PG). La ruta de la 5-lipooxigenasa (LOX) produce los cis-LT: LTA₄, LTB₄ y LTC₄ como metabolitos finales. En muchos casos, aunque no en todos, se detecta una sobreexpresión de la LTC₄ sintetasa en eosinófilos y células mastocitarias que determinaría consecuentemente unos niveles elevados de LTE₄ urinario incluso antes de la exposición con el AINE. Sin embargo, hasta un 20 % de pacientes con EREA son normoproductores de Cis-LT. Además, los pacientes con EREA también expresan más receptores para los Cis LT que los pacientes tolerantes. Así, un mayor número de receptores está disponible para unirse con estos mediadores y jugar un papel adicional en la patogenia de la EREA, de forma independiente (o complementaria) a la hiperproducción de Cis- LT.

En las reacciones respiratorias tras la exposición a AINE en la EREA, se observa un incremento significativo adicional de los niveles de LTE_4 urinario y sobre todo, un descenso en los productos derivados de ambas isoformas de la ciclooxigenasa (COX), COX-1 y COX-2. (2,3) En pacientes con EREA, los AINE inhiben ambas enzimas, y por tanto determinan un profundo descenso en la producción de PGE_2 , determinando la desaparición del efecto inhibitor/modulador sobre la síntesis de Cis-LT determinando una hiperproducción de éstos metabolitos.

En la práctica clínica, la tolerancia a los inhibidores altamente selectivos de la COX-2 que tiene la práctica totalidad de los pacientes con EREA, debe indicar que su inhibición selectiva no supone reactividad clínica en la mayoría de los casos. Sin embargo, es posible que en algunos pacientes, la inhibición de la COX-2 suponga una vía excepcional (y complementaria) de inducción de una reacción, ya que se han documentado exacerbaciones asmáticas en pacientes con EREA tras la exposición controlada con inhibidores selectivos de COX-2, como por ejemplo los celecoxib y etoricoxib. (6,7)

4. El control genético en la EREA

Los principales marcadores genéticos estudiados en los pacientes con EREA se pueden agrupar en: i) los relacionados con el sistema mayor de histocompatibilidad; y ii) aquellos otros relacionados con las rutas de metabolización de los diferentes eicosanoides y sus receptores. (Tabla 3) (5)

Gen	Loci	SNP	Fenotipo	Número de pacientes
HLA	6	DPB1*0301	EREA	76
CYSLTR2	13q14.2-21.1	c.819 T>G c.2078 C>T c.2534 A>g	EREA	115
CYSLTR1	Xp24	-634 C>T	EREA	105
TBXA2R	19p13.3	795 T>C	Descenso FEV1 tras aspirina- lisina	93
ALOX5	10q11	Ht1[GCGA] (GGGCGG) _{4,6}	EREA HRB	93 107
MMP-9	20q11.2-q13.1	1562 C>T	Poliposis nasal en EREA	93
UBE3C	20q11.2-q13.1	16 SNPs	Poliposis nasal en asmáticos	467

Tabla 3. Resumen de los marcadores genéticos más relevantes asociados a EREA

5. El Sistema principal de histocompatibilidad y la hipótesis viral

La asociación entre HLADPB1*0301 y la EREA fue descrita por primera vez en una población europea en 1997, y, posteriormente, estos resultados se replicaron en una población étnicamente diferente en 2004. Los pacientes HLA-DPB1*0301 positivos eran mayoritariamente mujeres, con niveles bajos de FEV1 y se asociaban significativamente con rinosinusitis crónica/poliposis nasosinusal. La potencia de la asociación sugiere un papel patogénico del sistema principal de histocompatibilidad en el desarrollo de la EREA.

En este sentido, a finales de los 80, Szczeklik *et al* postuló la teoría viral en la EREA, (8) en la que el reconocimiento de un antígeno vírico y su presentación posterior, junto a una molécula HLA, a los linfocitos T constituiría probablemente el evento inicial con el que comenzaría la cascada proinflamatoria que concluiría con el desarrollo de EREA en los sujetos susceptibles. Recientemente, se ha sugerido que un polimorfismo del gen del Toll-like receptor

(TLR3), el TLR3 -299698 G>T y 293391 G>A puede estar asociado al endotipo EREA. (9) Es posible, por tanto, que una disfuncionalidad en el TLR3, que es esencial en el diseño de las defensas antivirales, pueda predisponer a ciertos individuos a la susceptibilidad de padecer algunas infecciones víricas que sean claves para el inicio de EREA.

6. Las rutas de metabolización de los eicosanoides y sus receptores (5)

En el año 2000, Sanak et al sugirió que la actividad la LTC₄ sintetasa (LTC4S) -que es esencial en la síntesis de LTC₄ a partir de LTA₄- está genéticamente regulada y puede jugar un papel fundamental en un subgrupo de pacientes con EREA. Se han identificado 2 polimorfismos en la región promotora de este gen (-1072 G>A y -444 A>C) y éste último ha sido asociado positivamente a EREA en una población europea. Los pacientes que tienen el alelo ⁻⁴⁴⁴C tienen un mayor riesgo de desarrollar EREA y la transversión A→C crea un lugar de transcripción adicional, determinando una mayor expresión celular de la LTC4S. De hecho, la excreción urinaria de LTE4 tras la provocación bronquial con lisina aspirina es mayor en aquellos pacientes con EREA homocigotos o heterocigotos para el alelo ⁻⁴⁴⁴C. En todo caso, y aunque este polimorfismo pueda jugar un papel importante en un subgrupo de pacientes con EREA, los resultados no han sido replicados en otras poblaciones de origen asiático y europeo.

Recientemente se ha abordado el problema de la asociación, evaluando el impacto que las interacciones de múltiples loci de genes tienen en la susceptibilidad de desarrollar EREA. El mejor modelo que predice el riesgo de desarrollar reacciones respiratorias a AINE en un paciente asmático incluye 4 SNPs: el gen del receptor Beta 2 adrenérgico (B2ADR 46 A>G), del receptor 3 de la quimiocina CC (CCR3 520 T>G), CYSLTR1 -634 C>T y FCER1B-109 T>C. Estos resultados sugieren que las sustituciones de nucleótido único, multilocus, y en combinación, influyen la susceptibilidad a EREA en los asmáticos y puede ser un útil marcador genético para el diagnóstico y la prevención de esta enfermedad.

7. Una aproximación a la clínica de la EREA

El paciente típico con EREA suele ser adulto con episodios recurrentes de asma y rinosinusitis, siendo excepcional el debut de la enfermedad en la infancia. La progresión del proceso es típica. En primer lugar se desarrolla una rinosinusitis hipertrófica eosinofílica, con o sin pólipos nasales, que suele complicarse con brotes de sinusitis bacteriana. En segundo lugar, y aunque el proceso inflamatorio puede quedar restringido a las vías respiratorias altas, habitualmente va acompañado de inflamación de las vías respiratorias inferiores, apareciendo entonces el asma bronquial, que además suele progresar en intensidad y requiere ciclos de esteroides sistémicos para su control.

El cuadro clínico de la reacción a AINEs de tipo respiratorio se caracteriza por la aparición de rubefacción facial localizada o generalizada, acompañada de congestión ocular o nasal, e hidrorrea, que a su vez se asocia al desarrollo de una crisis asmática, entre 30 minutos y 4 horas después de la administración del fármaco.

8. La reactividad múltiple entre AINEs: un rasgo fenotípico de la EREA

La demostración de la reactividad clínica al AINE en un paciente con EREA se realiza a través de los test de exposición controlada simple ciego (TEC), bien por vía oral (1) o bien inhalada, con AINEs. (10)

Brevemente, la TEC se caracteriza por la exposición controlada, a dosis crecientes, de diversos AINEs, que son administrados de forma consecutiva a intervalos de 7 días, por vía oral, hasta que determinan una reacción clínica o bien descartan definitivamente la reacción de tipo respiratorio, y que se han estratificado en base a la potencia de inhibición de la COX-1 y a la selectividad de inhibición frente a las dos isoformas conocidas de COX, la COX-1 y la COX-2 (Tabla 4). (11) Así, en un paciente con intolerancia a AINE, comenzaríamos de forma general con un TEC con inhibidores altamente selectivos de la COX-2: celecoxib o etoricoxib; si el TEC es negativo, se seguiría con un TEC con meloxicam (un inhibidor

preferencial de la COX-2); si este es negativo, se seguiría con un débil inhibidor de ambas isoenzimas, como es el paracetamol; y si finalmente si éste es negativo, realizaríamos la TEC con un AINE potente inhibidor de la COX-1, como por ejemplo, es la aspirina. (11)

Esta aproximación consigue dos finalidades: i) comenzar el procedimiento diagnóstico con AINEs que tienen una alta probabilidad de ser tolerados (y por tanto, convertirse en una alternativa terapéutica); y ii) obtener un diagnóstico positivo (reacción nasoocular, asmática -o ambas- y de forma más excepcional, una reacción sistémica) conforme vamos aumentando la potencia y disminuyendo la selectividad frente a las isoformas 1 y 2 del inhibidor de COX. (1,11)

Inhibidores potentes Cox-1 y Cox-2	Aspirina, diclofenac, ibuprofeno, metamizol
Inhibidores débiles de Cox-1 y Cox-2	Paracetamol
Inhibidores de Cox-2	
Parcialmente selectivos (inhiben Cox-1 de forma dosis-dependiente)	Meloxicam
Altamente selectivos	Celecoxib, etoricoxib, parecoxib

Tabla 4. Clasificación de algunos AINE según la potencia de inhibición de las isoformas de la COX

Los pacientes con EREA presentan exacerbaciones clínicas evidentes tras el uso de AINE. La forma clínica más común es la reacción asmática, que suele ocurrir entre 30 minutos y 90 minutos después de la administración de una dosis terapéutica de AINE, aunque durante la TEC podemos observar intervalos mayores especialmente con dosis inferiores a 100 mg de aspirina. En la mayoría de los casos, la exacerbación asmática se inicia con el desarrollo de una reacción nasoocular (conjuntivitis, rinitis).

De forma más infrecuente, esta reacción nasoocular puede ser la única expresión de la intolerancia a AINEs en algunos pacientes, incluso a pesar de exponerse a estos fármacos en múltiples ocasiones. Sin embargo, el paciente con EREA presenta una variabilidad evidente tras exponerse al AINE, exhibiendo en algún momento evolutivo de su enfermedad, uno, otro o ambos tipos de reacciones de tipo respiratorio.

En un subgrupo más raro de pacientes con EREA pueden existir síntomas extrapulmonares durante el test de exposición controlada oral (1) o inhalada (10), caracterizados por la existencia de urticaria/angioedema, edema laríngeo e incluso, de forma más infrecuente, hipotensión sistólica (1). A este tipo de reacción la denominaremos a partir de este momento como reacción sistémica.

En general, las reacciones de tipo respiratorio (asmática y nasooocular) aparecen de forma sistemática tras la administración de una dosis terapéutica de cualquier AINE que sea un potente inhibidor de la COX-1, llegando prácticamente al 100 % de nivel de reactividad múltiple. Las reacciones de tipo respiratorio inducidas por AINEs en pacientes con EREA constituyen el modelo clínico de síndrome asociado con reactividad múltiple por AINE. (1)

Con otros AINEs, con rangos más débiles de potencia de inhibición de la COX-1 o una perfil de selectividad en la inhibición respecto a la isoforma COX-2, el comportamiento de la reactividad, expuesto anteriormente, es radicalmente diferente, y su conocimiento es esencial en el diseño de las futuras terapias que pueden emplear estos pacientes. Seguidamente analizaremos el patrón de reactividad en 3 grupos diferentes de AINEs: i) aquellos AINEs que son débiles inhibidores de ambas isoformas (COX 1 y COX-2) como paracetamol; ii) los inhibidores preferenciales de la COX-2, como el meloxicam y iii) los inhibidores altamente selectivos de la COX-2: los COXIBs.

8.1. El paracetamol

El paracetamol se tolera en la práctica totalidad de los pacientes con EREA a dosis de 1000 mg. (1) Sin embargo, presenta un comportamiento dosis-dependiente en su capacidad de determinar una exacerbación clínica tras su administración en pacientes con EREA. Hasta un 28 % de pacientes presenta una reacción asmática tras la administración de 1000 mg de paracetamol. (12)

8.2. El meloxicam

Este AINE inhibe preferencialmente la COX-2 a dosis bajas (7.5 mg); pero, inhibe también la COX-1 de forma dosis dependiente a dosis

de 15 mg, con un comportamiento clínico (en cuanto a la inducción de crisis de asma) similar al observado con el paracetamol. (13) En un reciente estudio, sólo 1 de 21 pacientes con EREA, presentó reactividad con meloxicam a una dosis acumulada de 7.5 mg. (14)

8.3. Los COXIBs: celecoxib y etoricoxib

Desde su introducción en el mercado farmacéutico, se han realizado diversos estudios controlados que han demostrado que los COXIB a dosis terapéuticas no tienen reactividad clínica en el modelo clínico de las reacciones de tipo respiratorio y constituyen una alternativa terapéutica eficiente en la práctica totalidad de pacientes con EREA. (15-21) El análisis de 244 pacientes con EREA (demostrada a través de un TEC con AINEs) incluidos en 6 estudios, indica que ninguno de ellos presentaron ninguna reacción cuando fueron sometidos a un TEC simple ciego o doble ciego controlados con placebo con inhibidores selectivos de la COX-2.

A pesar del elevado nivel de tolerancia de los COXIBs en la EREA, se han descrito algunos casos aislados de exacerbaciones de asma durante la TEC con celecoxib y etoricoxib. (6,7) De todos estos casos, podemos extraer algunas características comunes que pueden ser interesantes desde el punto de vista de la práctica clínica: i) la existencia de reacciones, bien históricas o bien durante la TEC inducidas por paracetamol; ii) una hiperproducción documentada de LTE_4 urinario de forma basal y iii) la existencia de una reacción sistémica asociada a los síntomas respiratorios.

9. La desensibilización a aspirina: otro modo distinto de reintroducir un AINE. (22)

La medida de elección para evitar una reacción a AINE es contraindicar de forma absoluta la administración de AINEs que sean potentes inhibidores de la COX-1 (Tabla 4). Sin embargo, en ciertas ocasiones, algunos pacientes con EREA necesitan inevitablemente la exposición terapéutica a la aspirina. En este contexto, se realiza la desensibilización.

La desensibilización es un proceso de inducción de tolerancia a AINE en un paciente con EREA- Una vez que se consigue, el AINE

debe ser administrado de forma regular, ya que su interrupción determina la vuelta al estatus basal de intolerancia. A pesar de que este es así, existe un periodo de tiempo en la desensibilización, el periodo refractario, que dura al menos 3 días y que aparece inmediatamente al suspender la dosis de AINE, y que tras este tiempo, si no se ha administrado una nueva dosis de AINE, determina un salida del estado de desensibilización.

No existe un consenso preciso para indicar la dsensibilización a aspirina. Las indicaciones más evidentes para la desenibilización son:

1. Pacientes con EREA que necesitan administrarse un AINE potente inhibidor de la COX-1 para control de un proceso inflamatorio o como tratamiento antiagregante
2. Pacientes con EREA con pobre control de los síntomas de rinosinusitis crónica (incluida anosmia) y sometidos previamente a tratamiento quirúrgico.

La desensibilización consiste en la administración progresiva de dosis crecientes de aspirina (desde 20 mg) hasta llegar a una dosis de al menos 300 mg. En el 75 % de los casos la primera reacción ocurre por debajo de 60 mg y prácticamente la totalidad de pacientes reaccionan con 100 mg de aspirina. Una vez que el paciente presenta una reacción asmática y/oo nasoocular, se trata, se espera a la recuperación clínica y funcional y se reintroduce el AINE desde la dosis inmediatamente anterior.

No se debe de suspender ninguna de las medicaciones antiasmáticas que están siendo administradas al pacientes (incluida el antileucotrieno montelukast). Sólo debemos de restringir de forma previa hasta la primera reacción el uso de antihistamínicos (porque pueden enmascarar una reacción nasal) al menos 48 horas antes y el uso de beta agonistas de acción corta al menos 6 horas antes del procedimiento

Bibliografía

- 1) QUIRALTE, J., et al. (2007), «Challenge-based clinical patterns of 223 Spanish patients with nonsteroidal anti-inflammatory-drug-induced-reactions», *J Investig Allergol Clin Immunol* 17, pp.182-8
- 2) STEVENSON, D.D., SZCZEKLIK, A. (2006), « Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma», *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 773-86.
- 3) YING, S., CORRIGAN, C.J., LEE, T.H. (2008), «Mechanisms of aspirin sensitive asthma», *Allergology International* 53, pp. 111-9.
- 4) VAN ZELE, T., et al. (2006), «Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators», *Allergy* 61, pp. 1280-9.
- 5) PALIKHE, N.S., et al. (2012) «Genetic Mechanisms in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease», *Journal of Allergy*. Published online 2011 August 7. doi:10.1155/2012/794890.
- 6) UMEMOTO, J., et al. (2011), «Selective cyclooxygenase-2 inhibitor cross-reactivity in aspirin-exacerbated respiratory disease», *Allergy Asthma Proc* 32, pp. 259-61
- 7) KOSCHEL, D., et al. (2008), «Asthmatic reaction induced by Etoricoxib in a patient with aspirin-sensitive asthma», *Allergy* 63, pp. 1093-4.
- 8) SZCZEKLIK, A. (1988), «Aspirin induced asthma as a viral disease», *Clin Allergy* 18, pp. 15-20.
- 9) PALIKHE, N.S., et al. (2011) «Role of Toll-like receptor 3 variants in aspirin-exacerbated respiratory disease», *Allergy Asthma Immunol Res* 3, pp. 123-7.
- 10) MAKOSWKA, J.S., et al. (2008), «Systemic responses after bronchial aspirin challenges in sensitive patients with asthma», *J Allergy Clin Immunol* 121, pp. 348-54.
- 11) QUIRALTE, J., SÁENZ DE SAN PEDRO, B., FLORIDO J.F. (2002), «Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib in Patients with NSAIDs-induced cutaneous reactions», *Ann Allergy Asthma Immunol* 89, pp. 63-6.
- 12) SETTIPANE, R.A., STEVENSON, D.D. (1989), «Cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin sensitive asthmatics», *J Allergy Clin Immunol* 84, pp. 26-33.
- 13) QUARANTINO, D., et al. (2000), «Tolerability of meloxicam in patients with histories of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs», *Ann Allergy Asthma Immunol* 84, pp. 613-7.

- 14) BAVBEK, S., et al. (2007), «Safety of Meloxicam in Aspirin-Hypersensitive Patients with Asthma and/or Nasal Polyps. A Challenge-Proven Study», *Int Arch Allergy Immunol* 142, pp. 64-69.
- 15) KNOWLES, S.R., et al. (2007), «Management options for patients with aspirin and non-steroidal antiinflammatory drug sensitivity», *Ann Pharmacother* 41, pp. 1191-200.
- 16) MICHELLETTO, C., et al. (2006), «Nasal and bronchial tolerability of rofecoxib in patients with aspirin induced asthma», *Allergol Immunol (Paris)* 38, pp. 10-4
- 17) SZCZEKLIK, A., et al. (2001), «safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin induced asthma», *Clin Exp Allergy* 31, pp. 219-25.
- 18) WOESSNER, K., SIMON, R., STEVENSON, D.D. (2002), «The safety of celecoxib in patient with aspirin-sensitive asthma», *Arth Rheum* 46, pp. 2201-6
- 19) STEVENSON, D.D., SIMON, R., (2001), «Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin sensitive patients with asthma», *J Allergy Clin Immunol* 108, pp. 47-51.
- 20) WOESSNER, K., SIMON, R., STEVENSON D.D. (2004), «Safety of high-dose of rofecoxib in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease», *Ann Allergy Asthma Immunol* 93, pp. 339-44
- 21) GYLLFORS P., et al. (2003), «Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib», *J Allergy Clin Immunol* 111, pp. 1116-21.
- 22) LEE, R.U., STEVENSON, D.D. (2011), «Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Evaluation and Management», *Allergy Asthma Immunol Res* 3, pp. 3-10.