

E. Martín, A. Gómez,
B. Hinojosa,
B. Sáenz de San Pedro,
F. Florido y J. Quiralte

Unidad de Alergia. Hospital
Ciudad de Jaén. Jaén.

Original

Estudio clínico de 32 pacientes con reacciones inducidas por diclofenaco

Fundamento: La provocación oral controlada con diclofenaco induce reacciones cutáneas y respiratorias en pacientes con reacciones a otros AINEs. El objetivo de este estudio es describir las manifestaciones clínicas de las provocaciones orales controladas con diclofenaco en 32 pacientes con reacciones inducidas por AINEs. *Pacientes y Métodos:* Se estudiaron 32 pacientes con historia sugestiva de reacciones inducidas por AINEs. Todos los pacientes fueron incluidos en un protocolo de provocación oral controlada simple ciego con placebo con AINEs (paracetamol, isonixina, salsalato, piroxicam, diclofenaco y aspirina). Una historia sugestiva de reacción anafilactoide por diclofenaco contraindicó el uso de este fármaco durante la provocación. *Resultados:* Veinticinco pacientes presentaron una respuesta positiva con diclofenaco. En 22 pacientes (68%) se observaron reacciones cutáneas (angioedema o urticaria) y en 3 (9%) se objetivaron reacciones de tipo respiratorio (nasooculares y asmáticas). La mayoría (98%) de las reacciones cutáneas y todos los pacientes con reacciones respiratorias presentaron reactividad cruzada con otros AINEs no implicados en la reacción previa. En los 7 pacientes restantes con reacción anafilactoide (23%) por diclofenaco se comprobó la tolerancia al resto de AINEs incluidos en el protocolo de provocación. *Conclusiones:* En nuestra población los pacientes con reacciones inducidas por diclofenaco son un grupo clínicamente heterogéneo, que puede ser clasificado de acuerdo con el síndrome clínico asociado a la reacción y el patrón de reactividad cruzada con otros AINEs.

Palabras clave: Diclofenaco. Reacciones AINE. Anafilaxia.

Diclofenac-induced reactions: a clinical study of 32 patients

Background: The controlled oral challenge with diclofenac induces skin and respiratory reactions in patients with aspirin sensitivity. The aim of this study was to describe the clinical manifestations of controlled oral challenges in 32 patients with diclofenac sensitivity. *Methods:* Thirty-two patients with suggestive histories of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) sensitivity were studied. All patients were included in a previously established single-blind, placebo controlled oral challenge protocol. A documented diclofenac-induced systemic anaphylaxis ruled out the use of this drug during challenge. *Results:* Twenty-five patients had a positive response to diclofenac challenge: 22 patients (68 %) had skin reaction (angioedema or urticaria) and 3 patients (9 %) had nasooocular and asthmatic reactions. Most skin reactors (98 percent) and all patients with respiratory manifestations had rhinitis

Correspondencia:
Joaquín Quiralte
Unidad de Alergia
Hospital Ciudad de Jaén
Avda. Ejército Español 10
23007 Jaén

and/or bronchial asthma, and they cross-reacted with other NSAIDs. The remaining 7 patients (23 %) had a reaction suggesting systemic anaphylaxis and a tolerance to other NSAIDs (excluding diclofenac) after completing the challenge protocol was found. Anaphylactoid reactors appeared to be otherwise normal subjects. *Conclusions:* In our population, the skin and respiratory reactors to diclofenac had concomitant diseases (mainly respiratory allergies) and NSAIDs cross-reactivity was a common finding. Moreover, we have describe a group of the patients that appeared to be otherwise healthy subjects with anaphylactoid reaction and selective diclofenac sensitivity, with tolerance to aspirin.

Key words: Diclofenac. NSAIDs sensitivity. Anaphylaxis.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo de fármacos heterogéneo desde el punto de vista estructural, pero que presentan un mecanismo de acción similar. Todos los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas en, al menos, un punto de la síntesis de endoperoxidos, la enzima prostaglandin-sintetasa (PGS)¹. Existen dos isoformas de la enzima PGS: la forma constitutiva o PGS-1 y la PGS-2 o forma inducida, que se codifican en dos genes diferentes².

El mecanismo de las reacciones inducidas por AINE es desconocido³. La mayoría de los pacientes con reacciones cutáneas y respiratorias inducidas por AINE⁴ presentan reactividad cruzada con otros AINE y esta capacidad está relacionada con la potencia de la inhibición de la actividad de la PGS *in vitro*⁵. Sin embargo, diversas evidencias sugieren que la sobreproducción de leucotrienos sulfidopéptidos (Cys-LT) es esencial en todo este proceso y posiblemente está causada por la inhibición de la actividad de las diferentes isoformas de la PGS⁶.

La participación de los derivados acéticos en este tipo de reacciones fue recogida por primera vez en 1967. Vanselow y Smith⁷ describieron un caso de reacción inducida por ácido acetilsalicílico (AAS) en un paciente asmático, que tuvo una crisis de asma después de tomar indometacina (un derivado acético). En 1977, Szczeklik *et al*⁸ recogieron 11 casos de reacciones de tipo respiratorio inducidas por AAS y demostraron que las reacciones nasooculares y asmáticas aparecían tras la administración de diclofenaco. Cuatro años más tarde, un derivado acético, el zomepirac, fue retirado del mercado tras describirse una

serie de reacciones adversas graves tras su administración, que mayoritariamente eran broncospasmo⁸ y reacciones anafilácticas⁹. En 1988, Grzelewska-Rzymowska *et al*¹⁰ describieron un grupo de pacientes con reacciones de tipo cutáneo (urticaria) que se presentaban exclusivamente tras la administración de AAS y en las que se pudo documentar una respuesta positiva durante la provocación oral controlada con indometacina. En este sentido, nosotros hemos descrito una serie amplia de pacientes con reacciones inducidas por AINE en la que los derivados acéticos estuvieron involucrados en el 18% de las reacciones cutáneas y respiratorias⁴ y el diclofenaco fue la segunda causa de reacción anafilactoide inducida por AINE^{4,11}. Recientemente se ha descrito una forma especial de reacción selectiva inducida por diclofenaco con tolerancia a aspirina¹².

Desde 1996, hemos tenido la oportunidad de estudiar un grupo de pacientes con reacciones inducidas por AINE en los que se ha podido demostrar una respuesta positiva tras la provocación oral controlada con diclofenaco. El propósito de este estudio es describir las diferencias clínicas de los síndromes asociados con reacciones inducidas por diclofenaco tras la provocación oral simple a ciegas controlada con placebo (PSCCP) en 32 pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se estudiaron 32 pacientes con historia sugestiva de reacción adversa tras la administración de AINE: episodios de rinoconjuntivitis y/o asma bronquial, edema en piel y/o mucosas, exantemas de diferentes morfología y casos documentados de anafilaxia sistémica. En todos los pacientes se recogieron los siguientes datos: edad, sexo y antecedentes de enfermedad atópica, definida como la existencia de rinitis y/o asma bronquial asociados con un *prick test* igual o mayor a 3 mm de diámetro respecto al control negativo, a uno o más de los siguientes grupos de alergenios: ácaros del polvo doméstico y de depósito, hongos, derivados dérmicos de mamíferos y pólenes (Laboratorios Bial-Aristegui S.A. Bilbao, España). También se recogieron otros datos referentes a la reacción adversa, como fueron el tipo de reacción clínica, el AINE implicado y el número de reacciones descritas por el paciente⁴.

Ninguno de los pacientes sufrió un episodio de urticaria o angioedema la semana previa a la PSCCP. Los valores de volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) fueron al menos del 80% del predicho con un valor absoluto de 1,5 l. Las medidas seriadas del flujo es-

piratorio máximo (FEM) fueron valoradas con un medidor de pico de flujo Mini-Wright (Clement-Clarke Ltd. Londres, Inglaterra) durante el día previo a la provocación y mostraron una variabilidad menor del 20% del FEM en todos los sujetos.

Los antihistamínicos, las cromonas y los agentes simpaticomiméticos fueron suspendidos 48 horas antes de la provocación. Se requirió el consentimiento por escrito de los pacientes y de los padres, si el paciente era menor de 18 años en el momento de la realización del estudio. Este protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Ciudad de Jaén.

PROVOCACIÓN ORAL CONTROLADA

Todos los pacientes se incluyeron en un protocolo de PSCCP diseñado previamente^{4,11}. Cada PSCCP se realizó por separado en días diferentes. Una reacción adversa previa sugestiva de reacción anafilactoide por diclofenaco contraindicó la utilización de este fármaco o de otros AINE estructuralmente relacionados durante la PSCCP. La dosis administrada en el protocolo para cada fármaco aparece en la tabla I. El orden de administración del fármaco en la PSCCP fue el siguiente: paracetamol, isonixina, salsalato, piroxicam, diclofenaco y AAS.

En cada paciente, la aplicación de este protocolo fue individualizada. Así, el número y orden finales de las PSCCP por cada paciente dependió de: 1) el fármaco implicado en la reacción adversa previa; 2) del fármaco que determinaba la primera PSCCP positiva; 3) de la naturaleza de esta reacción adversa, y 4) que, por consideraciones éticas, se estimó como suficiente una provocación positiva por paciente. Cada paciente fue provocado con el primer fármaco (incluido el placebo) no involucrado en la reacción previa.

Si no existía una respuesta, es decir, si no se evidenciaba una reacción, se realizaron PSCCP con el resto de

Tabla I. Fármacos y dosis utilizadas en la PSCCP

Lactosa	
Paracetamol	100, 250, 500 mg ^a
Isonixina	100, 400 mg ^a
Salsalato	500, 1000 mg ^a
Piroxicam	10, 20 mg ^b
Diclofenaco	25, 50 mg ^b
AAS	50, 100, 250, 500 mg ^{*c}

AAS = ácido acetil salicílico. PSCCP = provocación simple ciego controlada con placebo.

Todos los fármacos fueron administrados en cápsulas opacas de gelatina en intervalos entre cada dosis de ^a60 minutos, ^b120 minutos o ^c180 minutos.

*Dos dosis (50 y 100 mg) fueron administradas en el primer día y la otras dos dosis (250 y 500 mg) en el segundo día.

los AINE del protocolo. Tras una PSCCP positiva, si se estimó necesario la realización de otra provocación, existió un intervalo mínimo de 7 días entre ambas.

Una PSCCP se consideró positiva si se cumplían, al menos, uno de los siguientes criterios⁴: 1) disminución del VEMS y/o FEM $\geq 20\%$ del valor basal previo; 2) reacción nasocular: estornudos, rinorrea, obstrucción nasal e inyección conjuntival; 3) exantema no urticarial (lesiones maculares y/o papulares) en cualquier área de localización; 4) urticaria (lesiones pruriginosas, eritematosas y elevadas sobre piel normal), en cualquier área de localización; 5) angioedema (inflamación de piel y/o mucosas), y 6) anafilaxia sistémica: angioedema y/o urticaria con hipotensión (un descenso de más de 30 mmHg en la presión arterial sistólica) y/o obstrucción de la vía aérea superior.

Durante el desarrollo de la prueba se monitorizó de forma sistemática la presión arterial y el VEMS y/o FEM a los 15 minutos, 30 minutos y cada hora tras la administración de cada dosis de fármaco o en cualquier momento si existían síntomas referidos por el paciente.

Tabla II. Sexo, edad y enfermedades asociadas en pacientes con reacciones por diclofenaco

Tipo de reacción	Sexo (M/V)	Edad (años) ^a	Atopia ^b	Enfermedades concomitantes	
				Ninguna	R/AB
Cutánea	18/4	22,8 (10-14)	20	2	20
Respiratoria	2/1	29,3 (28-40)	1	0	3
Anafilactoide	4/3	37,0 (27-61)	0	7	0

^aExpresado como edad media (intervalo).

^bDieciocho pacientes presentaban rinitis por ácaros y tres por polen de olivo.

M/V, mujer/varón. R/AB = rinitis y/o asma bronquial.

Tabla III. Características clínicas y resultados de la prueba en el control de pacientes con reacciones cutáneas inducidas por diclofenaco

Caso	AINE Implicado	Reacciones previas	POC positiva	Tipo de reacción	Dosis (mg)	POC negativa
1	AAS, Pr	AE	D	AP	50	P,I
2	AAS	AE/AB	D	AP	50	P,S
3	AAS	AE	D	AP	25	P,I,S
4	AAS, Dip	AE	D	AP	50	P,I,S
5	AAS, Ibu	U/AE	P	AP	500	S,Pi
			D	AP	50	
6	P, Dip, C	AE	Pi	AP	20	I,S
			D	AP	50	
7	AAS	AE	D	AP	50	I,S,Pi
8	AAS	AE	Pi	AP	20	P,I,S
			D	AP	50	
9	AAS, K	AE	Pi	AP	20	P,I,S
			D	AP	50	
10	AAS	AE	D	AP	50	P,I,S,Pi
11	AAS	U	D	U	50	P,I,S
12	AAS, P,K	AE	D	AP	50	P,I,S
			Pi	AP	20	
13	AAS,C	AE	ASA	AP	250	P,I,S
			D	AP	50	
14	AAS, Pr	AE/AB	Pi	AP	10	P,S
			D	AP	50	
15	AAS, P,K	AE	D	AP	50	P,I,Pi
16	AAS	AE/AB	D	AP	50	P,I,S,Pi
17	ASA	AE	D	AP	50	P,I,S,Pi
18	AAS	AE/AB	D	AP	50	P,I,S
19	AAS	AE	D	AP	50	P,I,S,Pi
20	AAS	AE	D	AP	50	P,I,Pi
21	AAS	AE	D	AP	50	P,I,S,Pi
22	AAS	U	D	U	50	P,I,S,Pi

AINE = antiinflamatorios no esteroideos; AAS = aspirina; P = paracetamol; K = ketoprofeno; C = clonixina; Pr = propifenazona; Dip = dipirona; Ibu = ibuprofeno; D = diclofenaco; I = isonixina; S = salsalato; Pi = piroxicam.

AE = angioedema; AB = asma bronquial; U = urticaria; AP = angioedema periorbitario.

POC = prueba anal controlada.

De cada PSCCP se analizaron sus características clínicas, la dosis del fármaco y el tiempo transcurrido desde su administración. En caso de que una PSCCP presentara un resultado no concluyente, se realizó una provocación a doble ciego controlada con placebo, con la dosis del fármaco que determinó los síntomas y el placebo, cada uno de ellos administrados en días separados⁴.

RESULTADOS

Veinticinco pacientes presentaron una reacción clínica durante la PSCCP. Los 7 pacientes restantes referían

una historia compatible de reacción anafilactoide inducida por diclofenaco, por lo que se excluyó este fármaco durante la provocación. Ninguno de los pacientes con reacciones adversas durante la PSCCP presentaron síntomas durante la administración de placebo.

La edad, el sexo, el estado atópico y las enfermedades asociadas en cada paciente se resumen en la tabla II. Los pacientes con reacciones cutáneas fueron 18 mujeres y 4 varones, con una media de edad de 22,8 años que refirieron 55 reacciones históricas a uno o más AINE antes de ser incluidos en el estudio (tabla III). El angioedema, con o sin reacciones respiratorias asociadas, fue la reacción previa más común en este grupo de

Tabla IV. Características clínicas y resultados de la prueba oral controlada en pacientes con reacciones respiratorias inducidas por diclofenaco

Caso	AINE Implicado	Reacciones previas	POC positiva	Tipo de reacción	Dosis (mg)	POC negativa
23	Dip, Nap	AE/R/AP	D	RNO/AP	50	P,I,S
24	AAS	AE/AB	Pi	RNO/AB	20	P,I,S
			D	RNO/AB	50	
25	AAS, Dip	AB	D	AB	50	P,S,Pi

AINE = antiinflamatorios no esteroideos; AAS = aspirina; P = paracetamol; D = diclofenaco; I = isonixina; S = salsalato; Pi = piroxicam.

AE = angioedema; R = rinitis; AB = asma bronquial; RNO = reacción nasoocular; AP = angioedema periorbitario.

POC = prueba oral controlada.

pacientes. Veinte pacientes refirieron rinitis alérgica y 2 de ellos presentaron asma bronquial. No hubo evidencias de alguna enfermedad asociada en los pacientes correspondiente a los casos 11 y 22.

Los pacientes con reacciones de tipo respiratorio presentaron 6 episodios sugestivos de reacción a AINE que se distribuyeron de la siguiente forma: angioedema (con rinitis y o asma) en 5 episodios y exclusivamente asma en un episodio (tabla IV). Todos los pacientes habían sido diagnosticados previamente de asma bronquial.

Los síntomas que aparecieron en los pacientes con reacción anafilactoide (tabla V) fueron, en orden de frecuencia: cutáneos (urticaria y/o angioedema) en 7 pacientes; hipotensión en 3; edema de laringe en 3, y síntomas gastrointestinales (dolor abdominal y vómitos) en 1. Todos los pacientes eran individuos aparentemente sanos, sin ninguna enfermedad concomitante asociada.

Tabla V. Características clínicas y resultados de la provocación oral controlada en los pacientes con reacción anafilactoide inducida por diclofenaco

Caso	Reacción previa	POC negativa
26	Urticaria/angioedema/edema laríngeo	P,I,S,Pi,AAS
27	Urticaria/ hipotensión	P,I,S,Pi,AAS
28	Urticaria/angioedema/edema laríngeo	P,I,S,Pi,AAS
29	Urticaria/angioedema/edema laríngeo	P,AAS
30	Urticaria/angioedema/hipotensión	P,AAS
31	Angioedema/urticaria/síntomas gastrointestinales/ edema laríngeo	P,Pi,AAS
32	Urticaria/angioedema/hipotensión	AAS

AINE = antiinflamatorios no esteroideos; AAS = aspirina; P = paracetamol; Nap = naproxeno; Dip = dipirone, D, diclofenaco; I = isonixina; S = salsalato; Pi = piroxicam.
POC = provocación oral controlada.

PROVOCACIÓN ORAL CONTROLADA

Durante el estudio se realizaron 132 provocaciones orales controladas en 32 sujetos. Veinticinco pacientes (68%) presentaron reacciones cutáneas (tabla III): 20 de ellos tuvieron angioedema periorbitario y 2 presentaron urticaria. Tres pacientes (9%) tuvieron manifestaciones respiratorias: 2 asma bronquial (uno de ellos asociado a manifestaciones nasooculares) y uno con reacciones nasooculares y angioedema periorbitario. Cinco pacientes presentaron, además, una respuesta positiva durante la provocación con piroxicam, uno con AAS y uno con paracetamol (tablas III y IV). Los 7 pacientes restantes (23%), que habían sufrido una reacción anafilactoide, presentaron una tolerancia completa a los AINE incluidos en el protocolo de provocación (tabla V) excluyendo, por supuesto, al diclofenaco.

DISCUSIÓN

Las reacciones idiosincrásicas por diclofenaco, al igual que por otros AINE, pueden clasificarse según tres criterios diferentes: tipo de síndrome asociado a la reacción, patrón de reactividad cruzada y evidencia de alguna enfermedad concomitante asociada⁴.

Se identificaron 3 tipos de síndromes asociados a la reacción durante la PSCCP: reacción de tipo cutáneo (urticaria, angioedema), de tipo respiratorio (reacción nasoocular, asma bronquial) y de tipo anafilactoide^{4,11}.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con asma bronquial¹³ y el 30% de pacientes con urticaria crónica¹⁴ presentan exacerbaciones de su enfermedad inducidas por AINE. Sin embargo, se ha descrito un subgrupo de pacientes que presentan reacciones cutáneas exclusivamente al exponerse a AINE^{4,10}. Todos los pacientes de este estudio pertenecen a esta última categoría.

Los pacientes con reacciones de tipo respiratorio y cutáneo presentaban varias características comunes, como eran un patrón de reactividad cruzada con otros AINE no acéticos y, en la mayoría de los casos, un diagnóstico previo de una enfermedad alérgica de tipo respiratorio, mayoritariamente inducida por ácaros del polvo doméstico.

La atopía se ha asociado con diversas formas clínicas de intolerancia a AINE, como son el asma bronquial¹⁵ y el angioedema periorbitario (o facial)^{4,16,17}. Es más, la sensibilización específica a otros alérgenos como, por ejemplo, ciertas especies de acáridos en pacientes con intolerancia a AINE confiere un riesgo elevado¹⁸ de desarrollar reacciones sistémicas tras consumo de alimentos contaminados por *Dermatophagoides farinae* y *Tireophagus entomophagus*¹⁹. En el momento actual, el mecanismo que subyace en esta asociación entre la intolerancia a AINE y la atopía es desconocido.

Por otra parte, hemos identificado otro grupo de pacientes con reacciones por diclofenaco que clínicamente se caracterizan por un episodio anafiláctico tras su administración. Habitualmente estos pacientes refieren la exposición a varios ciclos terapéuticos con tolerancia completa, no suelen padecer ninguna enfermedad concomitante y característicamente no presentan reactividad cruzada con otros AINE no acéticos^{4,11,12}.

Sin duda, estos diferentes rasgos clínicos sugieren mecanismos patogénicos distintos en el desarrollo de cada uno de los síndromes^{4,18,20,21}. Aunque el mecanismo de la reacción con reactividad cruzada (respiratoria y probablemente cutánea) es desconocido, se ha postulado la existencia de una sobreexpresión diferencial en ciertos tipos celulares (eosinófilos, mastocitos) de la enzima que modula, en última instancia, la síntesis de los Cys-LT, la LTC₄-sintetasa y que puede estar condicionada, en cierto modo, genéticamente. Esta sobreexpresión enzimática estaría en la base de la sobreproducción basal de Cys-LT⁶ y en su elevación posterior durante la PSCCP, tras la inhibición de la PGS por el AINE (por la ausencia del efecto inhibitorio que la PGE₂ ejerce sobre la 5-lipooxigenasa)²².

En el grupo de pacientes con reacciones de tipo selectivo este modelo no puede aplicarse¹¹. En este grupo de pacientes, el tipo de reacción, el comienzo habitualmente inmediato y en algunos casos la evidencia de pruebas cutáneas de lectura inmediata positivas²³, sugiere la existencia de un fenómeno inmunológico. En este sentido, recientemente se ha descrito la existencia de un marcador genético, el HLA-DRB1*11, que en al menos el 60% de los casos

puede estar implicado en el proceso de presentación y restricción de algún hapteno dependiente del fármaco²¹.

El manejo de los diferentes grupos de reacciones por diclofenaco es diferente. En los pacientes con reactividad cruzada, la prevención de los episodios implica evitar de forma completa los AINE que son potentes inhibidores de la PGS-1. Existen estudios que apuntan a que ciertos AINE que son débiles inhibidores de PGS-1/PGS-2, como el paracetamol y el salsalato⁴, e incluso ciertos inhibidores selectivos de PGS-2 como la nimesulida²⁴, el meloxicam²⁵ y posiblemente el celecoxib²⁶ puedan ser introducidos y tolerados, en ciertos casos, siempre a través de la realización de la PSCCP.

Por otra parte, las recomendaciones en los pacientes con reacción anafilactoide son más difíciles de plantear y es necesaria más información. Sin embargo, la prevención de las reacciones implica evitar necesariamente el empleo de diclofenaco y otros derivados acéticos. Basados en nuestra experiencia¹¹, la intolerancia selectiva frente al diclofenaco implica que estos pacientes puedan tolerar otros AINE (incluso potentes inhibidores de la PGS-1/PGS-2, como por ejemplo la aspirina). Con los conocimientos actuales, una PSCCP negativa determinaría la reintroducción segura del AINE para el tratamiento en este grupo de pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Este artículo ha sido realizado en parte gracias a una beca de la Fundación Española de Alergia e Inmunología Clínica (convocatoria 1995) y del Fondo de Investigación Sanitario (96/0685).

Agradecemos al personal de enfermería de nuestra unidad, Carmen Contreras, Seve Garzón, Angustias del Moral, Pilar Monteagudo y Encarnación Valverde, su inestimable colaboración.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971; 231: 232-235.
2. Mitchell JA, Larkin S, Williams TJ. Cyclooxygenase-2: regulation and relevance in inflammation. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1535-1542.
3. Lee TH, Smith CM, Arm J, Christie P. Mediator release in aspirin-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 827-829.
4. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to non-steroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drugs challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 678-685.
5. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical pa-

- terns of hypersensitivity to non-steroidal antiinflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 276-284.
6. Israel E, Fisher A, Rosenberg M, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J, et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatic to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1447-1451.
 7. Vanselow NA, Smith JR. Bronchial asthma induced by indomethacin. *Ann Intern Med* 1967; 66: 568-572.
 8. Ross SR, Friedman CG, Lesnefsky ES. Near fatal bronchospasm induced by zomepyrac sodium. *Ann Allergy* 1982; 48: 233-234.
 9. Corre KA, Rothstein RJ. Anaphylactic reaction to zomepyrac. *Ann Allergy* 1982; 48: 299.
 10. Grzeleswska-Rzymoska I, Ronznlecki J, Szmidt M. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced urticaria and angioedema. *Allergol Immunopathol* 1988; 16: 305-312.
 11. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Ortega N, Carrillo T. Anaphylactoid reaction due to non-steroidal antiinflammatory drugs: clinical and cross-reactivity studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 293-296.
 12. Gala G, Blanco R, Quirce S, Pérez-Camo J, Álvarez-Fernández JA, Díez-Gómez ML. Diclofenac-induced urticaria with aspirin tolerance. *Allergy* 1998; 53:623-624.
 13. Spector SL, Waangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patient. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 60: 500-506.
 14. Juhlin L. Recurrent urticaria: a clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981; 104: 369-381.
 15. Bochenec G, Nizankowska E, Szczeklik A. The atopy trait in hypersensitivity to non-steroidal antiinflammatory drugs. *Allergy* 1996; 51: 16-23.
 16. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Carrillo T. Atopy and NSAIDs sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 82: 554-558.
 17. Quiralte J. Aspirin-induced isolated periorbital angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:459.
 18. Quiralte J, Blanco C. New trends in aspirin sensitivity. *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (suppl 4): 55-56.
 19. Blanco C, Quiralte J, Castillo R, Delgado J, Arteaga C, Barber D, et al. Anaphylaxis after ingestion of wheat flour contaminated with mites. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 308-313.
 20. Stevenson DD. Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 617-622.
 21. Quiralte J, Sánchez-García F, Torres MJ, Blanco C, Castillo R, Ortega N, et al. Association of HLA-DR11 with the anaphylactoid reaction caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 685-689.
 22. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 5-13.
 23. Czerniawska-Mysik G, Szczeklik A. Idiosyncrasy to pyrazolone drugs. *Allergy* 1981; 36: 381-384.
 24. Bianco S, Robuschi M, Petrigli G, Scuri M, Pietroni MG, Refini RM, et al. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs* 1993; 46 (Suppl 1): 115-120.
 25. Quarantino D, Romano A, Di Fonso M, Papa G, Perrone MR, D'Ambrosio FP, et al. Tolerability of meloxicam in patients with histories of adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 613-617.
 26. Danlen B, Szczeklik A, Murray JJ. Celecoxib in patient with asthma and aspirin intolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 142.