

R. González Pérez,  
P. Poza Guedes,  
R. Vives, G. Canto

Servicio de Alergia. Hospital  
Universitario 12 de Octubre.  
Madrid

## Revisión

# Antinflamatorios inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2 (COX-2)

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen uno de los grupos de medicamentos más prescritos y presentan una gran variedad de indicaciones terapéuticas. Sólo en 1999 se consumieron en España 635 millones de unidades de aspirina, con una media de 17 comprimidos/año por habitante, lejos aún de los 100 comprimidos por año y habitante que se consumen en Estados Unidos. Se trata además del grupo de fármacos más consumido como automedicación en nuestro país. Existen estudios epidemiológicos que muestran la prescripción de AINEs en diferentes países europeos; así, durante 1999 esta proporción osciló desde el 4-5% del Reino Unido hasta el 11% en Italia, con el 7% en España y una media general de 7,7%<sup>1,2</sup>.

La amplia utilización de este grupo de fármacos se debe a que comparten en variable proporción sus efectos antiinflamatorio, analgésico, antipirético y antiagregante plaquetario. Su utilización se ve limitada, sin embargo, por la posible aparición de efectos adversos potencialmente letales como la enfermedad ulcerosa péptica, la hemorragia digestiva o la insuficiencia renal. Estos efectos adversos de los AINEs han sido conocidos desde su introducción, prácticamente a la par que sus propiedades terapéuticas; la primera reacción adversa a aspirina se describió en 1902 por Hirschberg<sup>3</sup>. Los AINEs como grupo farmacológico son responsables de 70.000 ingresos hospitalarios y 7.000 fallecimientos anuales como consecuencia de sus diversos efectos adversos<sup>4</sup>. Ante la necesidad de reducir sus efectos gastroerosivos se han desarrollado nuevos fármacos más selectivos (inhibidores de la cicloxigenasa 2) que, manteniendo sus propiedades terapéuticas, producen menores efectos indeseables.

## INHIBIDORES DE LA CICLOXIGENASA 2 (COX-2): UNA NUEVA FAMILIA DE AINES

Los inhibidores selectivos de la COX-2 forman parte de una nueva generación de fármacos pertenecientes a la familia de los AINEs que, manteniendo sus beneficios terapéuticos, intentan disminuir los diferentes efectos indeseables descritos, entre los que destacan los gastroerosivos. Los AINEs son fármacos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos que constituyen un grupo heterogéneo de compuestos, con frecuencia no relacionados químicamente (aunque muchos de ellos son ácidos orgánicos) y que, a pesar de ello, comparten ciertas acciones terapéuticas y efectos colaterales. El principal mecanismo de acción antiinflamatoria de estos medicamentos radica en la inhibición de la enzima cicloxigenasa, que resulta crítica en el metabolismo de las prostaglandinas. Las prostaglandinas y los leucotrienos se liberan en respuesta a agresiones mecánicas, térmicas, químicas, bacterianas y otras y contribuyen de forma importante a la patogenia de la inflamación.

Correspondencia:  
Dr. G. Canto  
Servicio de Alergia  
Hospital Universitario  
12 de Octubre  
Carretera de Andalucía 5,4  
28041 Madrid

### Isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX)

Se conocen dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa, las cuales presentan notables características diferenciales (fig. 1). La ciclooxigenasa 1 (COX-1), o isoforma constitutiva, está presente en casi todos los tejidos, aunque su expresión está aumentada en tracto gastrointestinal, riñón, células endoteliales y plaquetas. En 1971, Vane<sup>5</sup> demostró que la aspirina, los salicilatos y la indometacina producían una inhibición dosis-dependiente de la producción de prostaglandinas en una preparación cruda de prostaglandina-sintetasa (actualmente ciclooxigenasa o COX). Vane propuso que estos medicamentos inhiben la conversión del ácido araquidónico al intermediario endoperóxido inestable, prostaglandina G<sub>2</sub>(PGG<sub>2</sub>), una reacción que es catalizada por la enzima ciclooxigenasa, aportando así una explicación capaz de englobar tanto sus acciones terapéuticas como sus efectos secundarios<sup>5</sup>.

Por otra parte, la COX-2, que es indetectable basalmente en la mayoría de los tejidos, es una isoforma inducida que puede ser expresada prácticamente por cualquier célula o tejido como respuesta a citocinas proinflamatorias, promotores tumorales o factores de crecimiento. Fu et al<sup>8</sup> identificaron en 1990 esta nueva isoforma de ciclooxigenasa presente en los monocitos estimulados con interleucina-1 (IL-1). Se especuló entonces que dado que la COX-2 es inducida por estímulos inflamatorios, los efectos antiinflamatorios de los AINEs provendrían de la inhibición de COX-2, mientras que sus efectos indeseables, como el gastroerosivo, tendrían su origen en la inhibición de la enzima constitutiva COX-1.

La caracterización de la estructura tridimensional de estas enzimas mediante estudios cristalográficos y de fluorescencia han permitido conocer más profundamente el mecanismo de acción de los AINEs. Se sabe que este grupo de fármacos compiten con el ácido araquidónico, liberado en la respuesta inflamatoria, para acoplarse al sitio activo en los canales enzimáticos. Se ha postulado que los AINEs bloquean la COX al ligar enlaces de hidrógeno a la arginina polar en posición 120. Para explicar la selectividad de los AINEs, parece crítica la presencia de un aminoácido clave en la posición 523 de estas enzimas, concretamente la isoleucina para COX-1 y la valina para COX-2, que deja una abertura en la pared del canal, que permite el acceso a un lugar de acoplamiento para muchas estructuras selectivas de COX-2 como las sulfonas o la sulfonamida. Por otra parte, y a diferencia del caso anterior, el gran tamaño de la isoleucina en posición 523 de la COX-1 produce el bloqueo del acceso al *locus* activo en el canal<sup>9</sup>. Se

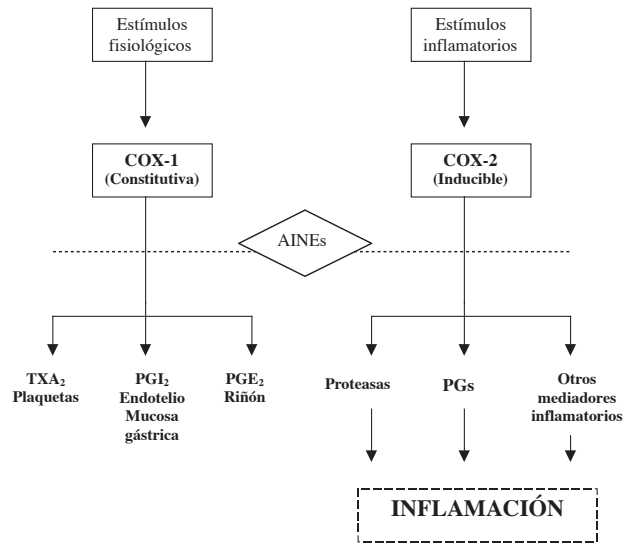


Fig. 1. Acciones de COX-1 y COX-2 (adaptado de Vane JR. *Nature* 1994; 367: 215).

ha comprobado que la simple sustitución de valina por isoleucina es capaz de convertir a la COX-1 en una enzima que puede ser inhibida por sustancias selectivas para COX-2<sup>10</sup>. El conocimiento de estos conceptos ha sido fundamental a la hora de diseñar nuevos fármacos cada vez más selectivos para COX-2 que, manteniendo sus propiedades terapéuticas, produzcan menores efectos indeseables (fig. 2).

### Determinación de la selectividad COX

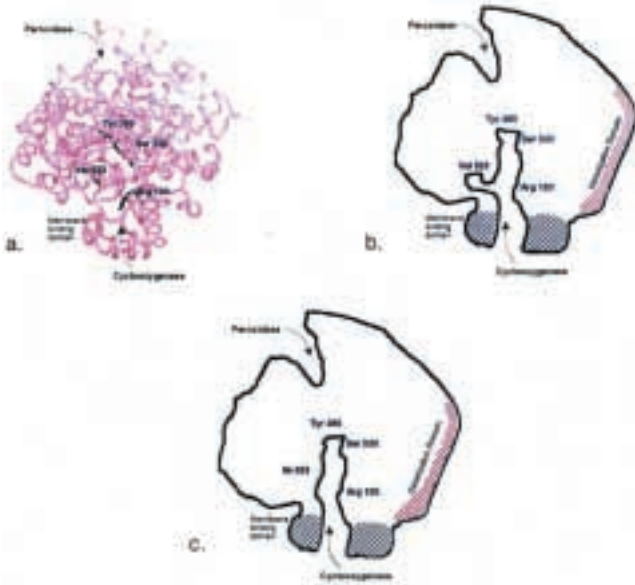
La capacidad de un medicamento para inhibir la actividad de COX se determina cuantificando la reducción de los productos catalizados por dicha enzima. Para COX-2, se expone lipopolisacárido bacteriano frente a leucocitos y se expresa como concentración inhibitoria (COX-2 IC<sub>50</sub>) aquella que inhibe el 50% de la síntesis de PGE<sub>2</sub>. En el caso de COX-1, se mide la concentración del fármaco que reduce al 50% la síntesis de tromboxano plaquetario durante la coagulación (COX-1 IC<sub>50</sub>).

La selectividad a COX-2 viene dada por un cociente entre COX-2 IC<sub>50</sub> y COX-1 IC<sub>50</sub> inferior a 1<sup>11</sup>. El cociente disminuye cuanto más selectivo es el compuesto<sup>9</sup>.

Los nuevos inhibidores de COX-2 (nimesulide, meloxicam, flosulide, rofecoxib y celecoxib), altamente selectivos, presentan cocientes menores o iguales a 0,1 aproximadamente<sup>12</sup>.

### Clasificación de los inhibidores selectivos de COX-2

Los primeros inhibidores selectivos de la COX-2 co-



**Fig. 2.** Locus activos de COX-1 y COX-2. a) Diseño de la estructura tridimensional de un monómero de COX-2, mostrando los sitios activos y sus residuos críticos; b) Representación gráfica de COX-2 en la misma orientación que la figura a; c) Representación gráfica de COX-1 en la misma orientación que la figura a. Los dominios de dimerización aparecen en color rojo y los de unión de la membrana en azul. Se señalan también los sitios activos de la ciclooxigenasa y la peroxidasa. Los residuos críticos hidrofílicos en el sitio activo, son Arg 120, Ser 530, Tyr 385. La ILE 523 en COX-1, se sustituye por Val 523, en COX-2, y el tamaño más pequeño de la cadena lateral de este aminoácido permite el acceso al lado hidrofóbico del canal de los fármacos selectivos de COX-2. <http://www.bentham.org/cmc-sample/simmons/simmons.html>

nocidos fueron el diarilheterociclo DuP697<sup>13</sup> y el ácido sulfonanilido NS398<sup>14</sup>. En los últimos años se ha trabajado intensamente sobre la estructura del anillo diarilheterociclo para intentar mejorar la especificidad sobre la COX-2. Actualmente los inhibidores selectivos de la COX-2, se clasifican en preferentes y específicos.

Dentro del primer grupo se incluyen aquellos AINEs “preferentemente” selectivos para COX-2. Los primeros disponibles en el mercado a principio de la década de los 90 fueron nimesulide y meloxicam, inhibidores significativamente mejores de COX-2 que de COX-1. El meloxicam (Movalis®, Parocin®, Uticox®) es una enolcarboxamina relacionada con el piroxicam, y se estima que tiene una selectividad entre 3 y 77 veces mayor para COX-2<sup>15</sup>. Esta selectividad para COX-2, sin embargo, disminuye al aumentar la dosis del fármaco. El nimesulide (Antifloxil®, Guaxan®) se autorizó en España en 1996 y pertenece a la familia de las sulfonanilidas. Presenta una selectividad entre 5 y 16 veces mayor para COX-2 y al igual que en el caso del meloxicam, a partir de ciertas dosis más elevadas pierde la selectividad COX-2.

En 1999 se comercializó el grupo de AINEs inhibidores específicos de la COX-2, que engloba a dos nuevos fármacos mucho más selectivos para esta enzima y que no pierden dicha selectividad a dosis más altas. Celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®) son los principales representantes de este último grupo. Ninguno de estos dos medicamentos tiene actividad antiagregante; además inducen un menor número de complicaciones gastrointestinales<sup>16</sup>. El celecoxib es un compuesto derivado del 1,5-diarilpirazol con una selectividad 375 veces mayor para COX-2, mientras que el rofecoxib es un derivado metilsulfonilfenil que presenta una relación COX-2/COX-1 superior a 800. Es este último grupo el que más ha aumentado su consumo en los últimos años al ofrecer aún mayores ventajas terapéuticas y de seguridad con respecto a los inhibidores “preferentemente” selectivos.

### Uso clínico recomendado y contraindicaciones

Las autoridades sanitarias en España han aprobado las siguientes indicaciones para los inhibidores selectivos de la COX-2: artrosis y artritis reumatoide para nimesulide (cauteladamente retirado del mercado en la actualidad) y celecoxib, y artrosis (exclusivamente) para rofecoxib<sup>17</sup>.

Si bien en el momento de su introducción celecoxib y rofecoxib estaban contraindicados en pacientes con úlcus péptico, en la actualidad sólo se mantiene para los casos agudos y se recomienda su uso en pacientes que requieran tratamiento con AINEs y presenten alto riesgo de sangrado gastrointestinal o estén en tratamiento con anticoagulantes. Podrían resultar útiles, además, en el tratamiento de dolores leves o moderados, dismenorrea y como antipirético en este grupo de pacientes.

Asimismo, se advirtió que inicialmente su utilización estaba contraindicada en pacientes intolerantes a AINEs con manifestaciones tanto cutáneas como respiratorias y que sería necesario comprobar de forma individualizada la tolerancia, que inicialmente era esperable, en cada paciente antes de autorizar su uso. Se recomendó, asimismo, administrar con cautela en los pacientes asmáticos. Existe además una potencial interacción de estos fármacos con litio, metotrexate y warfarina.

Estas contraindicaciones hacen que sea necesario aclarar su papel farmacológico en diversas situaciones como, por ejemplo, la gastropatía por *Helicobacter pylori*, la enfermedad inflamatoria intestinal, la insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, el cáncer colorrectal, enfermedades degenerativas neuronales y el asma inducida por aspirina<sup>18</sup>. Este último punto, de especial interés para nuestra

especialidad, ha dado lugar a la aparición de múltiples publicaciones.

Otro aspecto controvertido desde la introducción de estos medicamentos ha sido la probable reactividad cruzada que podría existir entre el celecoxib y las sulfonamidas, ya que comparten estructuras sulfonadas. Excepto en aportaciones aisladas que inicialmente sugerían esta posibilidad, posteriormente no se ha podido confirmar la existencia de reactividad cruzada entre estas dos clases de fármacos. Knowles et al<sup>19</sup> realizaron una revisión bibliográfica al respecto que incluyó características químicas, metabólicas, inmunológicas y clínicas de estos fármacos, y afirmaron que hasta el momento actual no existen evidencias documentadas que justifiquen reactividad cruzada entre las sulfamidas y el celecoxib. En nuestra experiencia, recientemente hemos podido comprobar la buena tolerancia a sulfonamidas en 3 pacientes que presentaban clínica cutánea confirmada secundariamente a la administración de inhibidores de la COX-2<sup>20</sup>.

## REACCIONES ADVERSAS A AINEs

### Inhibidores de la COX-2 e intolerancia a aspirina

Además de las múltiples indicaciones terapéuticas como analgésico y antiinflamatorio similares al resto de AINEs, la salida al mercado de los inhibidores selectivos de la COX-2 suponen una nueva posibilidad terapéutica como medicación alternativa en los pacientes diagnosticados de intolerancia a AINEs.

Esta entidad nosológica se define como una enfermedad inflamatoria de la mucosa precipitada por la ingesta de aspirina y otros AINEs y que se caracteriza en su forma más clásica por la aparición de crisis de asma y rinitis. Aunque la primera descripción de la llamada “tríada ASA” se atribuye a Widal, Abrami y Lermoyez en 1922, fueron Samter y Beers quienes popularizaron en 1968 la asociación característica entre asma bronquial, poliposis nasal y la intolerancia a AINEs.

Aunque su patogenia es desconocida, la hipótesis más aceptada es la *teoría de la cicloxigenasa* desarrollada por Szczeklik a partir de 1975, la cual propone que estos episodios no se deben a una reacción antígeno-anticuerpo, sino a un efecto farmacológico del medicamento, concretamente a una inhibición específica de la enzima cicloxigenasa. De forma característica, estos pacientes presentan reactividad cruzada entre las diferentes familias de AINEs,

por lo que el paciente deberá evitar la ingesta de cualquier fármaco perteneciente a ella.

Si bien la forma clásica es la que cursa con clínica respiratoria, también se han descrito dentro de la intolerancia a analgésicos manifestaciones cutáneas en forma de episodios agudos de urticaria y angioedema, así como exacerbación de los síntomas en pacientes con urticaria crónica. En algunos casos, pueden aparecer de forma simultánea síntomas respiratorios y cutáneos, en las denominadas formas mixtas. Por otra parte, se ha visto que algunos pacientes reaccionan de forma específica a un determinado AINE, por ejemplo pirazolonas y pueden presentar cuadros sistémicos graves de anafilaxia.

Los inhibidores de la COX-2 forman una nueva familia de AINEs y, por tal motivo, inicialmente deben considerarse como no permitidos en este tipo de pacientes. Su actividad selectiva para la isoforma COX-2, sin embargo, ofrece la posibilidad de que en determinados casos puedan ser tolerados, lo cual es impredecible *a priori*. Esta variabilidad en la tolerancia puede ser explicada por una selectividad incompleta por la COX-2.

Tras la comercialización de estos fármacos se pusieron en marcha un gran número de estudios con la intención de valorar el grado de tolerancia y, por tanto, su seguridad, en este tipo de pacientes. En la actualidad, se puede encontrar en la literatura un gran número de publicaciones, tanto de autores nacionales como internacionales, que aportan su experiencia con los diferentes inhibidores de la COX-2 (tablas I y II)<sup>21-42</sup>. La variabilidad en los resultados obtenidos posiblemente esté en relación con la falta de homogeneidad de la muestra, tanto por las manifestaciones referidas como por el método de diagnóstico de la intolerancia a AINEs (en ocasiones realizado sólo por anamnesis).

En una breve comunicación, Enrique et al<sup>21</sup> estudian dos pacientes intolerantes a AINEs con manifestaciones cutáneas que tampoco toleran el nimesulide. En ambos casos logran buena tolerancia a rofecoxib hasta una dosis máxima de 100 mg y plantean la utilización de este medicamento como posible alternativa en este grupo de pacientes. En esta línea, Asero<sup>22</sup> evalúa la tolerancia a 12,5 y 25 mg de rofecoxib en 34 pacientes adultos (22 con urticaria crónica) con anamnesis de intolerancia. Se confirmaron síntomas cutáneos en seis de los 34 pacientes (18%) provocados, sin observarse diferencias respecto al grupo con urticaria crónica (17%).

En una publicación posterior, Sánchez-Borges et al<sup>23</sup> estudian 110 pacientes con manifestaciones cutáneas relacionadas con intolerancia a AINEs confirmadas mediante

**Tabla I.** Estudios nacionales de tolerancia a fármacos inhibidores de COX-2 en pacientes intolerantes a AINEs.

Autores	Nº de pacientes	Síntomas IA	Fármaco COX-2	Dosis acumulada(mg)	Diseño	Reacción adversa (tanto por ciento)
Bianco et al <sup>24</sup>	20	Respiratorios	Nimesulide	100	PODCCP	0
Mori y Guerra <sup>25</sup>	22	Cutáneos y respiratorios	Nimesulide	200	POSCCP	14,0
Barranco et al <sup>26</sup>	32	Cutáneos y respiratorios	Nimesulide	150	POSCCP	3,0
Bavbek et al <sup>27</sup>	60	Cutáneos y respiratorios	Nimesulide	100	POSCCP	8,3
Sánchez-Borges et al <sup>23</sup>	184	Cutáneos	Nimesulide	100	POSCCP	21,3
			Meloxicam	15		17,3
			Celecoxib	200		33,3
			Rofecoxib	25		3,0
Yoshida et al <sup>28</sup>	17	Respiratorios	Celecoxib	200	PODCCP	0
Dahlen et al <sup>29</sup>	27	Respiratorios	Celecoxib	200	PODCCP	0
Asero <sup>22</sup>	34	Cutáneos	Rofecoxib	25	POSCCP	18,0
Szczeklik et al <sup>30</sup>	12	Respiratorios	Rofecoxib	25	PODCCP	0
Stevenson y Simon <sup>31</sup>	60	Respiratorios	Rofecoxib	25	PODCCP	0
Zollner et al <sup>32</sup>	37	Cutáneos y respiratorios	Rofecoxib	25	POSCCP	0
Pacor et al <sup>33</sup>	104	Cutáneos	Rofecoxib	25	PODCCP	0
Martín-García et al <sup>41</sup>	40	Respiratorios	Rofecoxib	25	POSCCP	0
Quiralte et al <sup>35</sup>	15	Cutáneos	Rofecoxib	25	POSCCP	0

provocación oral. Se realizaron un total de 184 provocaciones orales a simple ciego controladas con placebo con diferentes inhibidores de COX-2. Las dosis máximas acumuladas para estos AINEs fueron: nimesulide 100 mg, meloxicam 15 mg, celecoxib 200 mg y rofecoxib 25 mg. Las tasas de reactividad obtenidas fueron 21,3% para ni-

mesulide, 17,3% para meloxicam, 33,3% para celecoxib y 3% para rofecoxib. A la vista de estos resultados, los autores concluyen que existen diferencias en los perfiles de seguridad de los fármacos inhibidores de COX-2, probablemente relacionados con su variable selectividad para inhibir las enzimas COX-1 y COX-2.

**Tabla II.** Estudios internacionales de tolerancia a fármacos inhibidores de COX-2 en pacientes intolerantes a AINEs.

Autores	Nº de pacientes	Síntomas IA	Fármaco COX-2	Dosis acumulada(mg)	Diseño	Reacción adversa (tanto por ciento)
Cueva Oliver et al <sup>36</sup>	11	Cutáneos y respiratorios	Nimesulide	150	POSCCP	9,09
Luna Ortiz et al <sup>37</sup>	25	Cutáneos y respiratorios	Nimesulide	200	POSCCP	16
Ortega et al <sup>38</sup>	32	Cutáneos y respiratorios	Nimesulide	100	PODCCP	6,25
Valero et al <sup>39</sup>	25	Cutáneos y respiratorios	Nimesulide	100	POSCCP	4
González Mahave et al <sup>40</sup>	30	Cutáneos y respiratorios	Nimesulide	100	POSCCP	16,6
			Meloxicam	15		6,6
			Rofecoxib	25		0
Garrido Serrano et al <sup>41</sup>	17	Cutáneos y respiratorios	Rofecoxib	50	POSCCP	0
Madera y Díez <sup>42</sup>	11	Cutáneos	Rofecoxib	25	POSCCP	0

POSCCP = provocación oral a simple ciego controlado, con placebo; PODCCP = provocación oral a doble ciego controlada con placebo; IA= inducidos por aspirina.

La primera comunicación que descarta la implicación de la inhibición selectiva de COX-2 en los síntomas bronquiales del asma inducida por aspirina, fue realizada por Yoshida et al<sup>28</sup> en el año 2000. Evaluaron a un total de 17 pacientes con asma inducida por aspirina, confirmada mediante provocación con aspirina, acetilsalicilato de lisina y/o sulpirina, mediante un estudio a doble ciego controlado con placebo con 200 mg de celecoxib. Todos los pacientes estudiados presentaron buena tolerancia a este medicamento, sin producirse ningún descenso significativo en el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (VEMS) durante la provocación.

En 2001, miembros del *The Celecoxib in Aspirin-Intolerant Asthma Group*<sup>29</sup> confirmaron la tolerancia a 200 mg de celecoxib en 27 pacientes con asma por aspirina previamente confirmada por provocación bronquial con acetilsalicilato de lisina.

Szczeklik et al<sup>30</sup> realizaron provocación a doble ciego con 25 mg de rofecoxib a 12 pacientes con asma por aspirina confirmada mediante provocación oral previa con aspirina. Todos los pacientes estudiados presentaron buena tolerancia clínica a rofecoxib sin detectarse tampoco cambios en las concentraciones de LTE4 y 9a11bPGF2 urinarios antes y después de la provocación con este fármaco, lo cual confirma la hipótesis de que es la inhibición de COX-1 y no la de COX-2 la responsable de la precipitación de crisis asmáticas en los pacientes con asma por AINEs.

Ese mismo año, Stevenson y Simon<sup>31</sup> estudian la tolerancia a rofecoxib en la mayor muestra publicada hasta la actualidad de pacientes con asma por analgésicos confirmada por provocación oral con aspirina. Al igual que en estudio anterior, los 60 pacientes en los que se realizó una provocación a doble ciego con 25 mg de rofecoxib presentaron buena tolerancia a este fármaco, por lo que se concluyó que no existe reactividad cruzada entre este inhibidor selectivo de COX-2 y la aspirina.

En nuestra experiencia, hemos comprobado la tolerancia a dos tipos de inhibidores selectivos de la COX-2 (nimesulide y rofecoxib) en pacientes con anamnesis de intolerancia confirmada mediante provocación oral con aspirina. En 1998 comunicamos nuestros resultados con el nimesulide en 11 pacientes intolerantes<sup>36</sup>. Diez pacientes toleraron 150 mg de nimesulide, mientras que uno de ellos presentó urticaria durante la provocación. Dos años más tarde también comprobamos la buena tolerancia a 50 mg de rofecoxib<sup>41</sup> en la totalidad de los 17 pacientes intolerantes a analgésicos: 7 con clínica respiratoria, 6 con síntomas cutáneos exclusivamente y 4 con clínica mixta (cutánea y respiratoria).

## Reacciones adversas selectivas con inhibidores de COX-2

Al margen del papel que pueden representar estos fármacos en la intolerancia a AINEs, también se han descrito desde su comercialización diversas reacciones adversas en relación con su uso. En 14 ensayos clínicos realizados en más de 11.000 pacientes, el 0,02% de los 6.376 pacientes en tratamiento con celecoxib presentaron cuadros de hipersensibilidad<sup>43</sup> manifestados como urticaria, angioedema, o edema de laringe. Levy y Fink<sup>44</sup> documentan mediante historia clínica el primer caso de anafilaxia atribuible a celecoxib, obteniendo, sin embargo, pruebas cutáneas negativas a dicho fármaco. Grob et al<sup>45</sup> confirman el primer caso de anafilaxia a celecoxib en una paciente de 56 años, que al igual que en el caso anterior presentó pruebas cutáneas en *prick* negativas a dicho fármaco, pero con provocación oral positiva con 50 mg de celecoxib y tolerancia posterior a 500 mg de aspirina. El hecho de que las pruebas cutáneas a celecoxib fueran negativas, la alta dosis necesaria para desencadenar los síntomas y el período de latencia (40 minutos), hace pensar que en estas reacciones podría estar implicado un mecanismo desconocido de hipersensibilidad no-inmediata a este fármaco.

Otras reacciones adversas descritas incluyen manifestaciones cutáneas muy diversas, entre las cuales encontramos algunas en las que se ha implicado un mecanismo inmunológico, como urticaria y angioedema<sup>20,46,47</sup>, toxicodermia intensa (confirmada mediante pruebas epicutáneas)<sup>48</sup>, síndrome de Sweet<sup>49</sup> e incluso, reacciones más graves, como puede ser una vasculitis alérgica secundaria a celecoxib<sup>50</sup>, que concluyó con el fallecimiento del paciente.

El espectro de presentación de las reacciones adversas a los inhibidores de COX-2, así como su gravedad es muy amplio, aunque probablemente aún no del todo conocido. Tanto en el caso del celecoxib como en el rofecoxib, ya desde los primeros ensayos clínicos (CLASS<sup>51</sup> y VIGOR<sup>52</sup>, respectivamente) se comparó la incidencia de efectos adversos entre éstos y otros AINEs (concretamente con diclofenaco y naproxeno); si bien había una reducción en la incidencia de úlcus péptico y hemorragia digestiva, se detectaba un incremento del porcentaje de efectos adversos graves (del 1% para celecoxib y del 1,9% para rofecoxib). Si bien parte de estas complicaciones eran cardiovasculares y se relacionaban con la falta de efecto antiagregante propio de otros AINEs, sin embargo, no se consiguió dar explicación al resto.

Si consideramos la reciente generalización del uso de estos fármacos en la práctica clínica diaria, es previsible la aparición de estos efectos indeseados no conocidos. La aparición en los últimos años de varios casos de he-

patitis fulminante secundaria a nimesulide<sup>53,54</sup> supone un claro ejemplo que nos obliga a tomar en consideración dicha posibilidad. La causa que origina este tipo de hepatitis no se ha conseguido dilucidar, por lo que se considera como idiosincrático. Existen evidencias experimentales que apuntan hacia la posible relación con un incremento de la concentración del fármaco en el compartimiento hepatobiliar hasta rangos tóxicos, la formación de metabolitos reactivos o la existencia de un estrés oxidativo. Es probable que sea necesaria la concurrencia de factores genéticos predisponentes con otros individuales (enfermedades o medicación concomitantes, etc.) que determinen la aparición de este acontecimiento adverso<sup>55</sup>.

En España, Grignola et al<sup>56</sup> comunicaron 5 casos de hepatitis tóxica secundarias a la administración de nimesulide, dos de los cuales cursaron como hepatitis fulminante y el fallecimiento de los pacientes.

Como consecuencia de todos estos datos, en 1999 se incluyó una advertencia del riesgo detectado en la ficha técnica del producto y de la necesidad de suspender el tratamiento si había indicios de alteración hepática. Posteriormente, el Comité Español de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano revaloró el perfil de seguridad del nimesulide y si el balance riesgo-beneficio de su uso justificaba su permanencia en el mercado. Considerando que el mecanismo de producción de estas reacciones es idiosincrático y, por tanto, difícilmente predecible, recomendó la suspensión temporal de su comercialización y en mayo del 2002 la Agencia Española del Medicamento hizo efectiva la suspensión cautelar<sup>57</sup>.

Una vez más queda demostrado la importancia de la vigilancia y comunicación de los efectos adversos de los fármacos, sobre todo para aquellos de reciente introducción en el mercado farmacéutico.

Por otra parte, diversos autores insisten en la necesidad de contar con un mayor número de nuevos trabajos que certifiquen la seguridad de estas llamadas "aspirinas del Nuevo Milenio" en situaciones específicas particulares, así como determinar la posible reactividad cruzada entre estos nuevos medicamentos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jepson P. NSAID Prescribing in Europe[DM Thesis] Newcastle upon Tyne, UK University of Newcastle upon Tyne; 2000.
2. Jones R. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Prescribing: Past, Present and Future. *Am J Med* 2001; 110: 4S-7S.
3. Hirschberg H. Mitteilung über einen von debewirkung des Aspirin. *Deutsche Med Wochenschi* 1902; i: 416-417.

4. Fries JF. NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease? *Epidemiology and risk appraisal. J Rheum (Suppl.)* 1991; 28: 6-10.
5. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology* 1971; 231: 232-235.
6. Smith JH, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature* 1971; 231: 235-237.
7. Ferreira SH, Moncada S, Vane JR. Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from spleen. *Nature* 1971; 231: 237-239.
8. Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990; 265: 16737-16740.
9. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-314.
10. Gierse J, McDonald J, Hauser S, Rangwala SH, Koboldt CM, Seibert K. A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2(COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. *J Biol Chem* 1996; 271: 15810-15814.
11. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104: 413-421.
12. Feldman M, McMahon AT. Do Cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, with less Gastrointestinal Toxicity? *Ann Intern Med* 2000; 132: 134-143.
13. Gans KR, Galbraith W, Roman RJ, Harber SB, Kerr JS, Schmidt WK. Anti-inflammatory and safety profile of DuP697, a novel orally effective prostaglandin synthesis inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254: 180-187.
14. Futaki N, Takahashi S, Yokoyama M, Arai I, Miguchi S, Otomura S. NS-398, a new anti-inflammatory agent, selectively inhibits prostaglandin G/H synthase /cyclooxygenase (COX-2) activity in vitro. *Prostaglandins* 1994; 47: 55-59.
15. Noble S, Balfour JA. Meloxicam. *Drugs* 1996; 51:424-432.
16. Geiss GS, Hubbard RC, Callison DA, et al. Safety and efficacy of celecoxib, a specific COX-2 inhibitor. *Rheumatol Eur* 1998; 27: 118.
17. Salido M, Abásolo L, Bañares A. Revisión de los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2001; 25: 46-52.
18. Jackson LM, Hawkey CJ. COX-2 Selective Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Do They Really Offer any advantages? *Drugs* 2000; 59: 1207-1216.
19. Knowles S, Shaphiro L, Shear NH. Should celecoxib be contraindicated in patients who are allergic to sulfonamides? Revisiting the meaning of 'sulfa' allergy. *Drugs Saf* 2001; 24: 239-247.
20. Feliú A, Lozoya C, Jiménez A, Canto G. Reacción adversa a inhibidores de la COX-2: a propósito de 3 casos. *Alergol Inmunol Clin* (en prensa).
21. Enrique E, Cisteró-Bahíma A, San Miguel-Moncín MM, Alonso R. Rofecoxib should be tried in NSAID hypersensitivity. *Allergy* 2000; 55: 1090.
22. Asero R. Tolerability of rofecoxib. *Allergy* 2001; 56: 916-917.
23. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Pérez CR. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 201-204.
24. Bianco S, Robuschi M, Petrigli G, Scurry M, Pieroni MG, Refini

- RM. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs* 1993; 46 (Suppl.1): 115-120.
25. Mori JE, Guerra FT. Nimesulide as an alternative in patients with allergic reactions. to NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 104: s343.
26. Barranco P, Muñoz Robles ML, Caballero MT, Cabañas R, Rodríguez Alarcón C, López Serrano MC. Tolerance to nimesulide in nonsteroidal antiinflammatory drugs intolerant patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 105 (Suppl 1): s273.
27. Bavbek S, Celik G, Ediger D, Mungan D, Demirel YS, Mysidigil Z. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal antiinflammatory drug intolerance. *J Asthma* 1999; 36: 657-663.
28. Yoshida S, Ishizaki Y, Onuma K, Nakagawa H, Amayasu H. Selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor in patients with aspirin induced asthma *J Allergy Clin Immunol* 2000; 13: 1201-1202.
29. Dahlen B, Szczeklik A, Murray JJ. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance *N Engl J Med* 2001; 344: 142.
30. Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenek G, Nagraba K, Mejza F, Swierczynska M. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 219-225.
31. Stevenson DD, Simon RA. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 47-55.
32. Zollner TM, Ahlbach S, Kaufmann R, Boehncke WH. Tolerability of a selective cyclooxygenase-2-inhibitor (rofecoxib) in patients with intolerance reactions to nonsteroidal antiinflammatory agents. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 386-388.
33. 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 nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 397-400.
34. Martín-García C, Hinojosa M, Berges P, Camacho E, García Rodríguez R, Alfara T, et al. Safety of a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Chest* 2002; 121: 1812-1817.
35. Quiralte J, Saenz 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.
36. Cueva Oliver B, Vives Conesa R, Canto Díez G, Barbarroja Escudero J, Herráez Herrera P, Rivas-Plata Sierra C. Nimesulida: fármaco alternativo en pacientes con intolerancia a AINEs. *Alergol Inmunol Clin* 1998; 13: 193.
37. Luna Ortiz I, Marcos Bravo C, González Vázquez R. Tolerancia a nimesulida en pacientes con idiosincrasia. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1998; 13: 194.
38. Ortega N, Álvarez JM, Almeida L. Nimesulida: ¿Una nueva alternativa en pacientes con intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos? *Alergol Inmunol Clin* 1998; 13: 195.
39. Valero Santiago A, González Morales MA, Montoro Lacomba J, Malet Casajuana A. Nimesulida como tratamiento alternativo en pacientes con intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos. *Alergol Inmunol Clin* 1998; 13: 336-338.
40. González Mahave I, Anda M, Bernedo M, Audicana MT, Gastaminza G, Fernández E. Inhibidores de la COX-2: Tolerabilidad en pacientes con intolerancia a AINEs. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15: 25-26.
41. Garrido Serrano P, Poza Guedes P, Vives R, Rivas-Plata Sierra C, González Pérez R, Rosado Ingelmo A, et al. Rofecoxib ¿fármaco alternativo en pacientes con intolerancia a AINEs (IA)? *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15: 53.
42. Madera J, Díez B. Tolerancia a rofecoxib en intolerantes a AINEs. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15: 57.
43. Patterson R, Bello AE, Lefkowitz J. Immunologic tolerability profile of celecoxib. *Clin Ther* 1999; 21: 2065-2079.
44. Levy MB, Fink JN. Anaphylaxis to celecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 72-73.
45. Grob M, Pichler WJ, Wüthrich B. Anaphylaxis to celecoxib. *Allergy* 2002; 57: 264-265.
46. Kelkar PS, Butterfield JH, Teaford HG. Urticaria and angioedema from cyclooxygenase-2 inhibitors. *J Rheumatol* 2001; 28: 2553-2554.
47. Grob M, Scheidegger P, Wuthrich B. Allergic skin reaction to celecoxib. *Dermatology* 2000; 201: 383.
48. Verbeiren S, Morant C, Charlanne H, Ajebbar K, Cazon J, Modiano P. Celecoxib-induced toxiderma with positive patch test. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 203.
49. Fye KH, Crowley E, Berger TG, LeBoit PE, Connolly MK. Celecoxib-induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 300-302.
50. Schneider F, Meziani F, Chartier C, Alt M, Jaeger A. Fatal allergic vasculitis associated with celecoxib. *Lancet* 2002; 359: 852-853.
51. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pinkust, Whelton A. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1247-1255.
52. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528.
53. McCormick PA, Kennedy F, Curry M, Traynor O. COX-2 inhibitor and fulminant hepatic failure. *Lancet* 1999; 353: 40-41.
54. Villa G. NSAIDs and hepatic reactions. *Lancet* 1999; 353: 846.
55. Boelsterli CA. Mechanisms of NSAIDs-Induced Hepatotoxicity: Focus on Nimesulide. *Drug Saf* 2002; 25: 633-648.
56. Grignola JC, Arias L, Rondán N, Solá L, Bagnulo H. Hepatotoxicidad asociada a la nimesulida. *Arch Med Intern* 1998; 20: 13-18.
57. R.A.M. Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, mayo 2002;9:1-5.