



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Hipersensibilidade ligada aos inhibidores selectivos da COX-2 a raíz dun caso de Alergia ao Celecoxib: unha revisión sistemática**

**Hipersensibilidad ligada a los Inhibidores Selectivos de la COX-2 a raíz de un caso de Alergia al Celecoxib: una Revisión Sistemática**

**Hypersensitivity linked to Selective COX-2 Inhibitors following a case of Celecoxib allergy: a Systematic Review**

**Autor/a/es/as:** Garikoitz Enríquez Freire

**Titor/a:** Carmen Vidal Paz

**Cotitor/a:** Laura Romero Sánchez

**Departamento:** Alergología

Julio 2023

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

## Tabla de contenido

---

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	2
<b>MÉTODOS Y MATERIALES</b> .....	4
<b>HISTORIA DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA ENZIMA CICLOOXIGENASA-2</b> .....	6
<b>FÁRMACOS COXIBs</b> .....	8
<b>EFFECTOS ADEVERSOS DE LOS COXIBS</b> .....	16
<b>CASO ÍNDICE: REACCIÓN ALÉRGICA AL CELECOXIB</b> .....	24
<b>REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA</b> .....	25
<b>ANÁLISIS DE LOS DATOS</b> .....	29
<b>CONCLUSIONES</b> .....	30
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	31

## **ABSTRACTO**

Los COXIBs son un grupo de fármacos frecuentemente usados como alternativa a otros AINEs usados con más frecuencia en la práctica clínica ante la aparición de intolerancia, reacción alérgica u otras reacciones adversas. Esto es razonable ya que los COXIBs usados en la actualidad han demostrado ser tolerados por la mayoría de estos pacientes. Sin embargo, esto no significa que estos fármacos están libres de efectos adversos y reacciones alérgicas.

Este documento presenta una introducción a los COXIBs, sus efectos adversos y los productos actualmente comercializados en este grupo de fármacos; seguidos de una revisión sistemática de todos los artículos científicos que describen reacciones mediadas por hipersensibilidad de los COXIBs. Se descartaron artículos que contenían casos con pacientes con antecedentes de alergia con otros AINEs, para evitar fenómenos de reacción cruzada como los observados entre Celecoxib y antibióticos del grupo de las Sulfonamidas y otros compuestos con un grupo Sulfa.

## INTRODUCCIÓN

Los fármacos inhibidores selectivos de la enzima Ciclooxigenasa-2 son medicamentos que entran dentro del grupo de los Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs), probablemente el grupo farmacológico más empleado en el mundo. Fueron desarrollados con el fin de crear medicamentos de este grupo con menos efectos adversos sobre la mucosa gástrica y, teóricamente, mayor potencial antiinflamatorio<sup>1</sup>.

Todos los AINEs actúan inhibiendo las enzimas ciclooxigenasa, una de las enzimas clave en el metabolismo del ácido araquidónico. Estas enzimas permiten la síntesis, vía el uso del Ácido Araquidónico, de múltiples eicosanoides (prostaglandinas y tromboxanos)<sup>2</sup> que son usados en la quimiotaxis, cambios locales con el fin de facilitar el proceso inflamatorio y la generación de un estímulo doloroso. Así pues, la inhibición de estas enzimas impide la síntesis de estos factores, dotando a estos fármacos de sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas.

Los AINEs “tradicionales” (AINEsT) como el Ácido Acetilsalicílico (AAS, Aspirina), entre otros, se ven principalmente limitados por el daño que producen a nivel del tracto gastrointestinal, fundamentalmente a nivel de la mucosa gástrica<sup>2</sup>. En la década de 1970 se descubre el complejo Ciclooxigenasa, y con esto se profundiza en el mecanismo de acción de los AINEs, y se llega a la conclusión que las secreciones de las células de la mucosa gástrica que las protegen del medio ácido del estómago dependen de las prostaglandinas (PGs)<sup>3</sup> y que por tanto la inhibición de las enzimas COX resulta en un déficit de estas moléculas lo que resulta en una vulnerabilidad de las células del epitelio gástrico al medio ácido del estómago que ellas mismas producen.

<b>TABLA 1.</b>	
<b>Funciones de las enzimas ciclooxigenasa.</b>	
<b>COX-1</b>	<b>COX-2</b>
Sintetiza Prostaglandinas y otros Eicosanoides fundamentales para el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica.	Produce factores proinflamatorios.
	Produce Eicosanoides que modulan negativamente la formación de hueso.
Facilita la agregación plaquetaria vía la síntesis de Tromboxanos.	Produce Prostaglandinas y Eicosanoides responsables de la reparación tisular.
	Produce Prostaglandinas que inhiben la agregación plaquetaria

En la década de 1980 con la llamada “Revolución Molecular”, se consigue clonar y secuenciar el complejo ciclooxigenasa resultando en subsecuentes estudios que entre 1990 y 1991 aíslan dos isoformas de la enzima: COX-1 y COX-2. Ambas isoformas comparten la gran

mayoría de sus funciones y características, pero sus prioridades son distintas (*Tabla 1*): COX-1 es una enzima de “housekeeping”, está generalmente siempre activa sintetizando eicosanoides necesarios para mantener los procesos fisiológicos normales del cuerpo humano (como las PGs requeridas por la mucosa gástrica); COX-2 está mucho más especializada hacia la síntesis de promotores de la inflamación<sup>4</sup>. En la literatura se suele decir que COX-1 está expresada de manera “constitutiva” mientras que COX-2 se expresa de manera “inducida”; es decir, COX-1 es expresada en la mayoría de los tejidos de manera continua pues interviene activamente dentro de la fisiología normal de la mayor parte de los órganos y tejidos del organismo mientras que la expresión de COX-2 requiere de que factores externos induzcan su expresión.

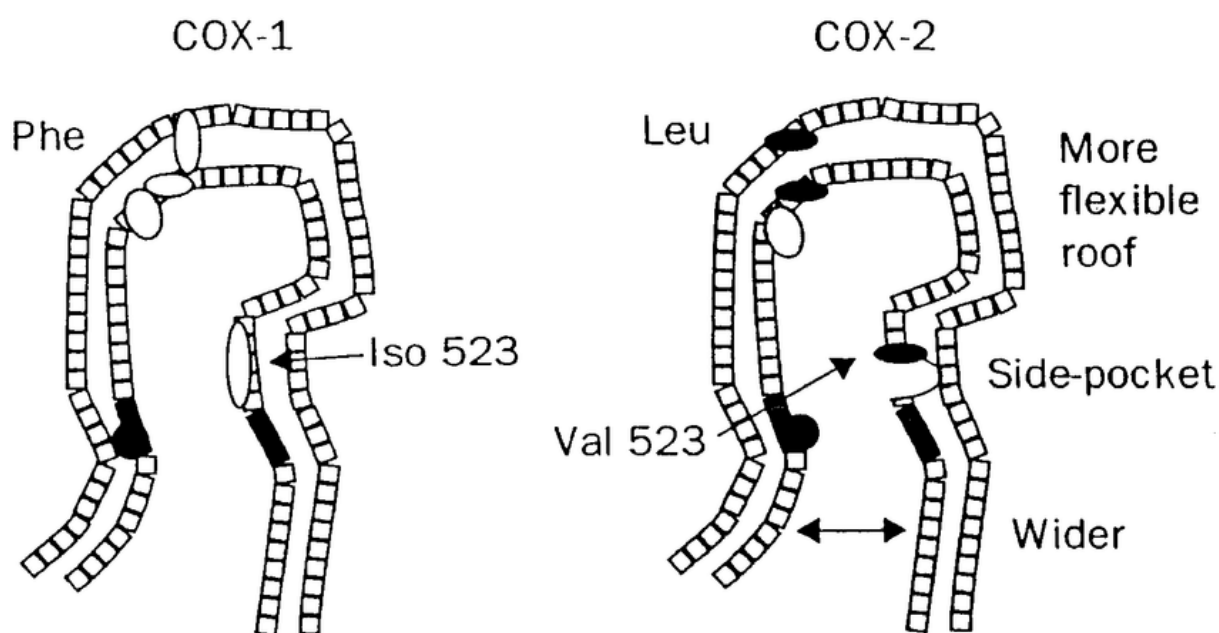


Figura 1. Estructura molecular de las enzimas Ciclooxygenasa 1 y 2. Imagen tomada del artículo de libre acceso “Cyclooxygenase-2 inhibitors: Promise or peril?” (7).

A nivel molecular, COX-1 y COX-2 son ambas enzimas con forma tubular con propiedades hidrofóbicas. Contienen un grupo Hemo y un sitio de unión de 48 aminoácidos muy bien conservado en ambas isoformas. Su principal diferencia es que COX-2 presenta un bolsillo lateral hidrófilo debido a que el aminoácido en la posición 523, Isoleucina en la COX-1, ha sido sustituido por Valina en la COX-2<sup>5,6</sup>. Otras diferencias incluyen un techo más flexible y que la boca de entrada del enzima COX-2 sea ligeramente más amplia que la de la COX-1, lo que permite que moléculas más pesadas tengan acceso a los sitios de unión en su interior (*Figura 1*). En general los COXIBs, emplean estas dos características en su favor: utilizan una zona hidrofílica para unirse de manera exclusiva al bolsillo, el cual no está presente en COX-1; o son demasiado grandes para entrar en la COX-1 por lo que entran selectivamente en la COX-2 (*Figura 2*). Una vez el fármaco interactúa con el sitio de unión la molécula que lo constituye ocupa la luz de la estructura tubular de la enzima impidiendo el paso de Ácido Arquidónico y su subsecuente transformación en prostaglandinas y tromboxanos.

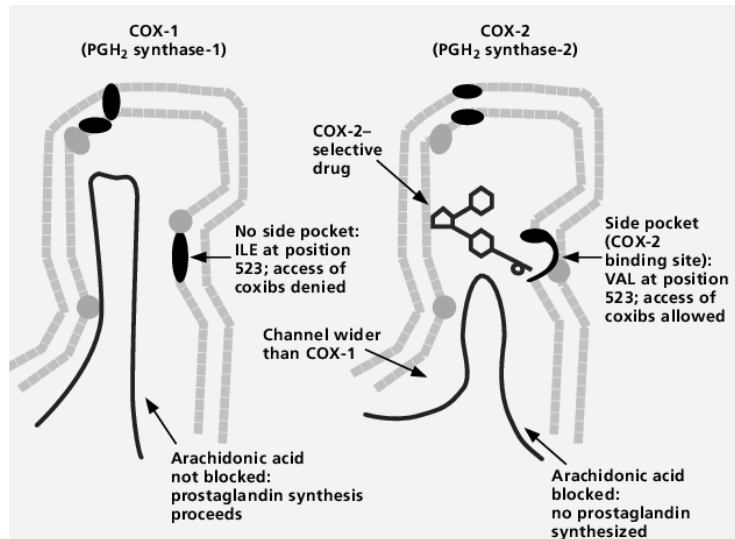


Figura 2. Demostración del sitio de unión y mecanismo de acción de los COXIBs. Imagen tomada del artículo de libre acceso “Cyclooxygenase-2-selective inhibitors: Translating pharmacology into clinical utility” (8).

Por estas razones, se llegó a la conclusión de que la inhibición de la COX-2 es la principal razón por la que los AINEs tienen sus propiedades farmacológicas beneficiosas, mientras que la inhibición de la COX-1 era la responsable de sus efectos adversos<sup>3</sup>. Esto inició una carrera para el desarrollo de fármacos que inhibieran de manera selectiva la COX-2.

En 2002 se aisló COX-3, una isoforma de la COX-1, una tercera isoforma del complejo ciclooxigenasa<sup>9</sup>. Desde entonces ha habido mucha discusión sobre si realmente existe en el cuerpo humano ya que no se ha conseguido aislar en tejido humano vivo, pero se cree que COX-3 se expresa de manera exclusiva de la corteza cerebral y que es responsable de generar respuestas a impulsos nociceptivos, así como de generar eicosanoides que participan en el proceso de termorregulación del organismo. Existe evidencia que sugiere que el Paracetamol (Acetaminofén) actúa inhibiendo la COX-3<sup>10</sup>.

## MÉTODOS Y MATERIALES

Este trabajo ha sido elaborado en base a una colección de casos clínicos extraídos de múltiples artículos recuperados de la base de datos del NCIB a través del portal PubMed en una búsqueda realizada el 23 de octubre de 2022 y contextualizados mediante el uso de bibliografía relevante relacionada con farmacología y farmacocinética de los AINEs y mecanismos de Hipersensibilidad.

Los términos de búsqueda usados han sido:

- “Allergy”.
- “Hypersensitivity”.
- “Selective”.
- “COXIB”.

Los términos “Allergy” y “Hypersensitivity” fueron intercambiados entre sí y usados en combinación con “Selective” y “COXIB” usando operadores “AND”. Artículos relevantes presentes en la sección de “Artículos Similares” y no presentes en los resultados de búsqueda fueron incluidos. La búsqueda recuperó un total 307 artículos, que tras ser curados fueron reducidos a 12 (*Figura 3*).

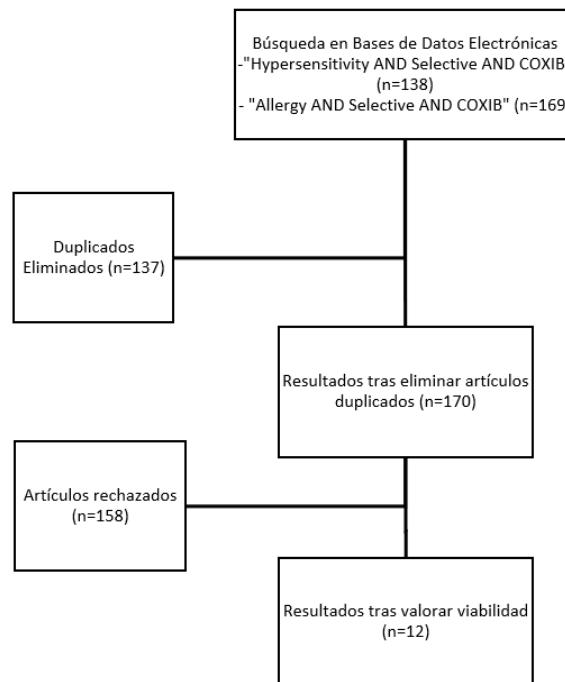


Figura 3. Imagen de elaboración propia.

# HISTORIA DE LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA ENZIMA CICLOOXIGENASA-2

---

## PRIMEROS FÁRMACOS

Pfizer (entonces Sarle), fue la empresa responsable de desarrollar y llevar al mercado estos fármacos: los COXIBs. Empezando por Celecoxib y Rofecoxib, comercializados en 1999 (bajo los nombres Celebrex<sup>®</sup> y Vioxx<sup>®</sup> respectivamente) como tratamientos para la Osteoartritis y Artritis Reumatoide, enfermedades que requieren de tratamiento antiinflamatorio y analgésico crónico lo que hace que estos fármacos fueran particularmente atractivos en su momento, ya que fueron publicitados bajo la premisa de que carecían de efectos adversos gastrointestinales<sup>11,12</sup>.

Esta premisa fue corroborada por una serie de estudios de gran relevancia en su momento: CLASS<sup>13</sup> (2000), VIGOR<sup>14</sup> (2000) y TARGET<sup>15</sup> (2004). Demostraron una reducción de alrededor del 67% en la aparición de efectos adversos gastrointestinales frente a AINEsT. Estos resultados empujaron a la empresa actualmente conocida como Pfizer y sus subsidiarios a publicitar de manera muy agresiva estos dos primeros fármacos, invirtiendo cantidades obscenas de dinero en sus campañas y las de su tercer COXIB Valdecoxib (comercializado como Bextra<sup>®</sup>) que fue aprobado en 2001. Este período entre 1999 y 2005 marca la edad de oro de los COXIBs<sup>16</sup>.

## LA CAÍDA

El éxito de los COXIBs de 1ª Generación fue corta y la caída precipitosa. La principal razón para esto fue que muchos profesionales pusieron en duda la validez de los estudios CLASS y VIGOR, una cantidad considerable de ellos acusándolos de ser fraudulentos<sup>10</sup>.

El estudio CLASS, fue publicado como un estudio en el que se comparaba una pauta de tratamiento prolongado durante 6 meses en pacientes que padecían de Osteoartritis o Artritis Reumatoide. Los fármacos comparados fueron Celecoxib 800 mg/día, Ibuprofeno 2400 mg/día y Diclofenaco 150 mg/día, concluyendo una incidencia menor de complicaciones ulcerosas en pacientes a tratamiento con Celecoxib, que frente a sus alternativas<sup>7</sup>.

Aunque fue publicado como un único estudio, la realidad es que es una combinación entre dos estudios cada uno comparando Celecoxib con Ibuprofeno y Diclofenaco

respectivamente. Esto ya es bastante inapropiado, pero lo realmente problemático es que la publicación original marcó la aparición de úlceras sintomáticas como el punto de parada para el estudio, pero el punto de parada determinado para los estudios que acabaron constituyendo la publicación del estudio CLASS fue la aparición de úlceras gástricas (sintomáticas o no). Además, estudiando los estudios originales los resultados indican que la incidencia de úlceras es similar entre pacientes tratados con Celecoxib e Ibuprofeno, y significativamente menor en aquellos tratados con Diclofenaco. El estudio CLASS, sin embargo, no menciona esto en ninguna parte de la publicación<sup>13</sup>.

El estudio VIGOR es incluso más problemático. Fue publicado como un estudio en el que se comparaba el efecto de una pauta farmacológica de Rofecoxib 50 mg/día o Naproxeno 500 mg/12 horas, en pacientes con Artritis Reumatoide. El estudio concluyó que los pacientes tratados con Rofecoxib desarrollaron menos efectos adversos gastrointestinales y los que aparecieron fueron de significativamente menor gravedad<sup>8</sup>.

La nota editorial del estudio VIGOR<sup>14,17</sup>, explícitamente menciona que 11 de los 13 profesionales involucrados en el estudio tienen lazos económicos con Merck y que los otros dos son empleados de Merck. Esto ya de por sí debería haber puesto en duda la validez de este estudio.

Este estudio fue realizado a petición de la empresa Merck, una colaboradora de Pfizer responsable de sintetizar Rofecoxib. En este estudio se demostró de forma incidental una cantidad significativamente mayor de eventos cardiovasculares (Infartos de Miocardio e ICTUS principalmente) en los pacientes tratados con Rofecoxib. Pero lejos de publicitar la posibilidad de que el consumo prolongado del COXIB podría aumentar el riesgo de padecer estos eventos, algo que varios artículos ya habían sugerido desde 2002<sup>16</sup>, el estudio VIGOR simplemente menciona la posibilidad de que el Naproxeno potencialmente tiene efectos cardioprotectores. De hecho, la empresa Merck publicó un número de estudios adicionales que defendían esta posición<sup>16,17,18</sup>.

Un estudio más afondo llevó a la FDA (“Food and Drug Administration”) y la EMEA (“European Medicine Agency”) a solicitar que Pfizer y Merck retiraran Rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>) y Valdecoxib (Bextra<sup>®</sup>) del mercado de manera voluntaria. En respuesta a esto unas 27.000 demandas por daños y perjuicios fueron presentadas contra estas empresas y aunque ninguna de ellas admitió culpabilidad o mala praxis todas estas litigaciones fueron resueltas mediante acuerdos que le costaron a Merck y Pfizer, 4.85 Billones y 486 Millones de dólares americanos respectivamente<sup>18</sup>.



## RECONTEXTUALIZACIÓN

Subsecuentes estudios siguiendo las revelaciones sobre cómo fueron realizados los estudios CLASS y VIGOR, demostraron que la premisa original por la cual estos fármacos fueron investigados y sintetizados puede que no fuera tan acertada. Numerosos estudios en animales y casos clínicos demuestran que los COXIBs no están tan libres de efectos adversos gastrointestinales<sup>17</sup>.

Esto no significa que los COXIBs no sean útiles, pero su mala fama en su momento junto con su aparente falta de beneficios frente a los AINEsT dio lugar a una parada en seco en todos los proyectos de investigación de este grupo farmacológico.

En la actualidad, ahora que se ha calmado el ambiente con respecto a las controversias de los primeros COXIBs, existe un impulso para recontextualizar Celecoxib (el único COXIB de 1ª Generación que sigue comercializado) para su uso en otras enfermedades y situaciones. El profármaco de Valdecoxib está comercializado ahora en Europa bajo el nombre Parecoxib en forma de un inyectable para su uso en situaciones puntuales y en pautas cortas. Adicionalmente, han surgido COXIBs de 2ª Generación como Etoricoxib o Lumiracoxib, por lo que el futuro de los COXIBs es una vez más prometedor.

## FÁRMACOS COXIBs

<b>TABLA 2</b>
<b>FÁRMACOS COXIBs</b>
Celecoxib (Celebrex <sup>®</sup> , Artilog <sup>®</sup> )
Rofecoxib (Vioxx <sup>®</sup> )
Valdecoxib (Bextra <sup>®</sup> )
Parecoxib (Dynastat <sup>®</sup> )
Lumiracoxib (Prexige <sup>®</sup> )
Etoricoxib (ARCOXIA <sup>®</sup> , ACOXXEL <sup>®</sup> , Torixib <sup>®</sup> )

## VISIÓN GENERAL

Como se ha discutido, los fármacos COXIBs (*Tabla 2*) actúan inhibiendo de forma selectiva la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Esto tiene el beneficio de retener todos los efectos antiinflamatorios de los AINEsT, reduciendo de manera significativa sus efectos adversos gastrointestinales<sup>20,21</sup>.

Como resultado de no inhibir la COX-1, la producción de Tromboxano A<sub>2</sub> por las plaquetas no se ve afectada por lo que no tienen el efecto antiagregante presente en muchos AINEsT (especialmente el AAS)<sup>20,21</sup>.

A pesar de todo, el uso de COXIBs solo está recomendados en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular y/o tromboembólicos (contraindicación absoluta), y solo durante pequeños períodos de tiempo<sup>20</sup>. También están contraindicados en pacientes que padecen de úlceras gastrointestinales o enfermedades que modifican o interfieren con la mucosa gastrointestinal, y se deben administrar con precaución en pacientes con enfermedad y/o fallo renal. El uso de COXIBs debe estar considerado siempre que un paciente requiera de terapia analgésica/antiinflamatoria, sobre todo ante la ausencia de factores de riesgo a COXIBs y presencia de factores de riesgo para AINEsT<sup>22</sup>:

1. Edad >65 años.
2. Antecedentes de sangrado gastrointestinal o úlcera péptica.
3. A tratamiento con anticoagulantes.
4. A tratamiento con corticoides.
5. Hábitos tóxicos (tabaco/alcohol).

Con más de 2 factores se debería recomendar un COXIB antes que un AINE tradicional, aunque se debe individualizar ya que en algunos pacientes con 1 factor de riesgo podría ser suficiente.

Recientemente se ha sugerido la posibilidad de utilizar los COXIBs en el tratamiento de ciertos tumores. En concreto se tratan de tumores que presentan en sus células sobreexpresión de la COX-2. Esto resulta en una inhibición de p53 (gen supresor de tumores), por lo que COX-2 tiene efectos procarcinogénicos: inhibe la apoptosis y estimula la migración celular y capacidad para la invasión tumoral (metástasis)<sup>2,10</sup>. Estos tumores están frecuentemente asociados a infecciones por el Virus del Papiloma Humano, como el cáncer de cervix<sup>21,23,24</sup>. Otro componente es la Prostaglandina-E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), uno de los principales mediadores de la inflamación, que es sintetizado fundamentalmente por la COX-2; las células neoplásicas de muchos cánceres ginecológicos presentan una serie de Receptores de Prostaglandina-E (llamados EP) que son receptores de membrana acoplados a proteínas G<sup>25</sup>. Son 4:

- EP1 → regula la capacidad para migrar e invadir de las células neoplásicas. También ayuda a que se adapten a ambientes pobres en O<sub>2</sub>.
- EP2 → favorece la síntesis de VEGF (angiogénesis) e inhibe la respuesta inmune antitumoral.

- EP3 → su función varía entre tumor y tumor por lo que su función no es del todo clara. Sin embargo, se ha demostrado que cánceres EP3+ son más agresivos y se asocian a tasas de supervivencia más bajas.
- EP4 → favorece migración, metástasis y metilación y desmetilación aberrante del ADN celular.

Esto puede que no sea exclusivo de cánceres ginecológicos y/o HPV positivos, ya que muchos tumores del organismo (colon, estómago, pulmón...) cursan con niveles elevados de PGE<sub>2</sub> y sobreexpresión de EPs, o son secundarios a repetidas agresiones de tipo inflamatorio<sup>25</sup>.

### CELECOXIB (CELEBREX®, ARTILOG®)

Celecoxib (*Figura 4*) fue el primer COXIB comercializado y el único COXIB de 1ª Generación que sobrevivió a la purga original. Se encuentra, actualmente, comercializado en España en forma de genérico y bajo los nombres comerciales Artilog<sup>®26</sup> y Celebrex<sup>®</sup>, en forma de comprimidos para administración por vía oral. Está indicado principalmente para el tratamiento de la artrosis, artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante<sup>20,27,28</sup>.

Los principales efectos secundarios del Celecoxib incluyen: diarrea, dispepsia, molestias abdominales, cefalea, aumento de la TA, edema por retención de líquidos y eritemas cutáneos<sup>27,28</sup>.

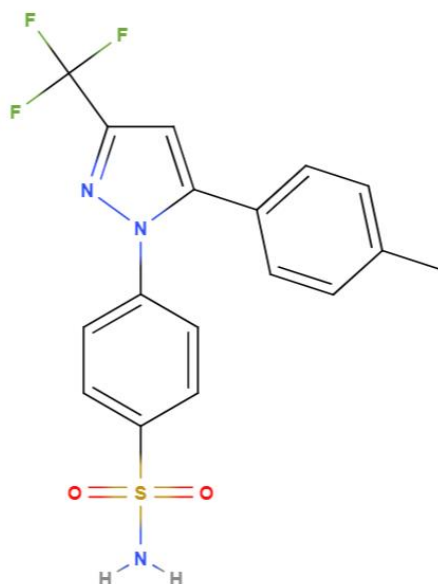


Figura 4. Celecoxib. 4-[5-(4-Metilfenil)-3-(Trifluorometil)Pirazol-1-ilo]Benzenosulfonamida. Imagen generada a través de la herramienta online MolView (26).

La absorción de Celecoxib por vía oral es lenta y tiene una vida media en el organismo de unas 10-11 horas<sup>20,28</sup>. Es metabolizado en hígado por la isoenzima CYP2C9 del Citocromo P450, resultando en 3 metabolitos distintos, todos ellos inactivos. Tanto el Celecoxib como sus metabolitos se excretan de manera exclusiva por vía renal<sup>27</sup>. Por esta razón, las dosis de Celecoxib utilizables en pacientes con insuficiencia hepática están limitadas. Además, el Celecoxib es capaz de inhibir la actividad de CYP2D6 lo que hace que interaccione con fármacos que son procesados por este enzima entre los que se incluyen el propranolol (betabloqueante), amitriptilina (antidepresivo) y risperidona (antipsicótico)<sup>29</sup>.

Se está investigando el uso de Celecoxib como fármaco profiláctico en la Poliposis Adenomatosa Familiar. En estudios en laboratorio tanto Celecoxib como Sulindac han demostrado reducir el número y tamaño de los pólipos. El efecto se vio potenciado cuando se combinan con un inhibidor del EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) como Erlotinib. Al mismo tiempo se está investigando los efectos profilácticos del AAS contra el cáncer en pacientes de Síndrome de Lynch<sup>30</sup>; abriéndose la posibilidad que otros AINEs, incluyendo COXIBs, tengan propiedades similares.

Se está investigando Celebrex<sup>®</sup> y nuevos fármacos derivados, como potenciales fármacos antitumorales en tumores con mutaciones que resultan en la sobreexpresión de COX-2<sup>2,10,21,23</sup>.

### ROFECOXIB (VIOXX<sup>®</sup>)

Rofecoxib (*Figura 5*) es un COXIB de 1ª generación comercializado bajo el nombre comercial Vioxx<sup>®</sup> desde 1999 hasta 2006 cuando fue retirado del mercado. Sus formas de presentación son en forma de comprimidos, suspensión oral y polvo para solución inyectable. Fue comercializado como tratamiento sintomático de la osteoartritis y la artritis reumatoide<sup>11,31</sup>.

Tiene importantes interacciones medicamentosas, especialmente con la Warfarina, el Litio, y los fármacos Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs) y otros antihipertensivos (betabloqueantes, diuréticos...). Sus efectos adversos destacados son: cefalea, molestias abdominales, vómitos, diarrea, dispepsia, úlceras gástricas, aumento de la presión arterial, edema, reacciones alérgicas (que pueden ser muy severas)<sup>32</sup> y eventos cardiovasculares severos<sup>33</sup>.

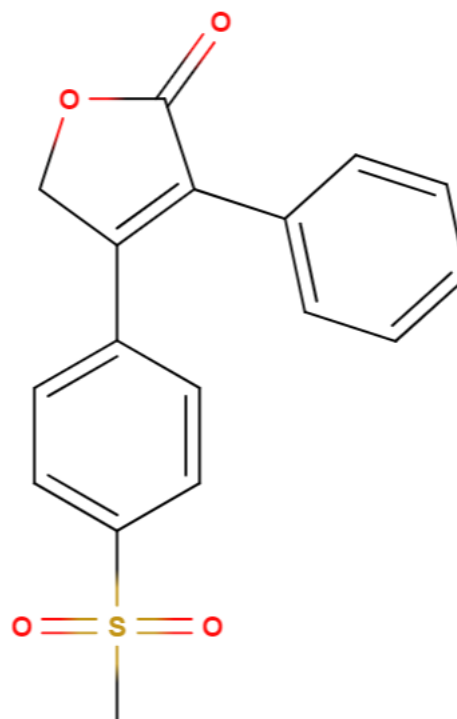


Figura 5. Rofecoxib. 3-(4-Metilsulfonylfenil)-4-Fenil-2H-Furano-5-ona. Imagen generada a través de la herramienta online MolView (26).

Rofecoxib se rápidamente por vía oral alcanzando su concentración máxima ( $C_{max}$ ) en sangre a las 3 horas y tiene una vida media en el organismo de unas 17 horas. El fármaco es metabolizado principalmente vía reducción a través de enzimas citosólicas y en menor medida por metabolismo oxidativo. Normalmente, el citocromo P450 no tiene importancia significativa en el metabolismo de Rofecoxib, pero si se induce su actividad farmacológicamente se han observado reducciones en la concentración plasmática del fármaco de hasta el 50%. Tiene 4 metabolitos en total. Su excreción es principalmente por vía hepática a través de la bilis<sup>31</sup>.

#### VALDECOXIB (BEXTRA®)

Valdecoxib (*Figura 6*) es un COXIB de 1ª Generación comercializado bajo el nombre comercial Bextra®<sup>34</sup> desde 2001 hasta 2005 cuando fue retirado del mercado. Su forma de presentación eran comprimidos, y sus principales indicaciones son el tratamiento de la osteoartritis, espondilitis anquilosante y de la artritis reumatoide, así como el alivio sintomático de la dismenorrea primaria y la gota<sup>20,34</sup>.

Sus principales efectos adversos son: sinusitis, infección del tracto urinario, insomnio, somnolencia, molestias abdominales, diarrea, náusea, dispepsia, aumento de la presión arterial, edema y reacciones alérgicas potencialmente severas<sup>34,35</sup>.

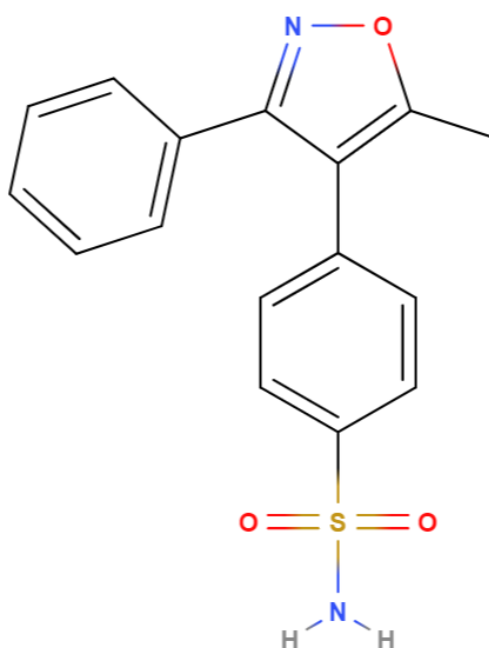


Figura 6. Valdecoxib, 4-(5-Metil-3-Fenil-1,2-Oxazol-4-il)Bencenosulfonamida. Imagen generada a través de la herramienta online MolView (26).

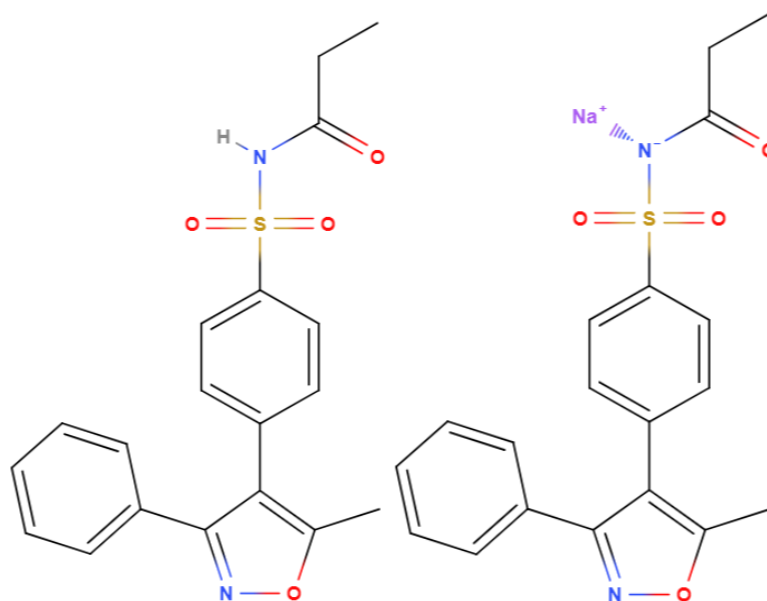
Valdecoxib se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando su  $C_{max}$  a las 3 horas y tiene una vida media en el organismo de unas 8-11 horas. Es metabolizado principalmente por el Citocromo P450 y por glucuronidación directa. Presenta varios metabolitos, uno de ellos activo que son excretados por vía renal<sup>20,34</sup>.

#### PARECOXIB (DYNASTAT®)

Parecoxib (*Figura 7*) es el profármaco de Valdecoxib. Actualmente comercializado en forma de Parecoxib Sódico (*Figura 8*) en España bajo el nombre comercial Dynastat®<sup>36</sup>. Su forma de presentación es polvo para solución inyectable. Su principal indicación es como

analgésico postoperatorio a corto plazo de manera similar al ketorolaco en situaciones donde los AINEsT no son tolerados por el paciente<sup>20,36</sup>.

Sus efectos adversos son idénticos al Valdecoxib, al ser su profármaco. Al ser un fármaco de administración parenteral la velocidad de absorción no es un factor importante. Su vida media es de unos 22 minutos, tras los cuales ha sido transformado en su totalidad a Valdecoxib que tiene una vida media de 8 horas y es metabolizado mediante los mecanismos ya explicados<sup>36</sup>.



Figuras 7 (Izquierda) y 8 (Derecha). Parecoxib, N-[4-(5-Metil-3-Fenil-1,2-Oxazol-4-il) Fenil]Sulfonil-Propanamida y Parecoxib Sódico, N-[4-(5-Metil-3-Fenil-1,2-Oxazol-4-il) Fenil]Sulfonil-Propanoillazanida Sódica. Imagen generada a través de la herramienta online MolView (26).

## ETORICOXIB (ARCOXIA®, ACOXXEL®)

Etoricoxib (*Figura 9*) es un COXIB de 2ª generación actualmente comercializado en España en forma de genérico y bajo los nombres comerciales ARCOXIA<sup>®</sup><sup>37</sup>, ACOXXEL<sup>®</sup><sup>38</sup> y Torixib<sup>®</sup><sup>39</sup>. Su forma de presentación es en comprimidos. Sus principales indicaciones de son el tratamiento de la artrosis, artritis, artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y el manejo sintomático de los ataques de artritis gotosa. También está indicado como analgésico en el dolor moderado tras cirugía dental<sup>30,31,32</sup>.

Sus efectos adversos más destacados incluyen: cefalea, mareo, molestias abdominales, diarrea, vómitos, dispepsia, úlceras gástricas, astenia, fatiga y otros de especial gravedad como reacciones alérgicas severas y eventos cardiovasculares trombóticos<sup>20,28,37,38,39</sup>. Estudios demuestran que Etoricoxib presenta un perfil de riesgo de evento cardiovascular trombótico similar al Diclofenaco por lo que es el fármaco COXIB más seguro en este respecto<sup>20</sup>.

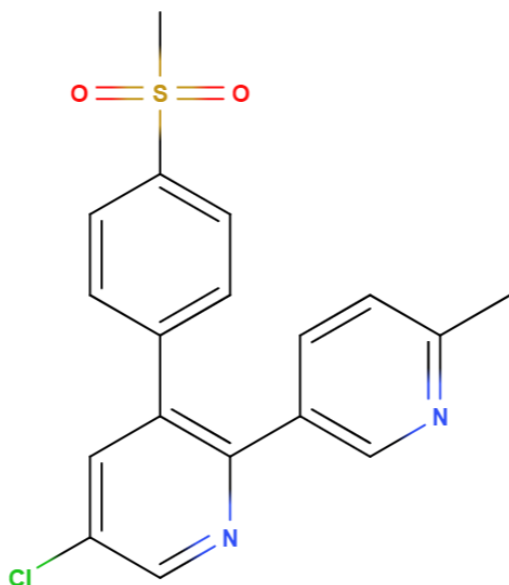


Figura 9. Etoricoxib, 5-Cloro-2-(6-Metilpiridina-3-il)-3-(4-Metilsulfonylfenil) Piridina. Imagen generada a través de la herramienta online MolView (26).

Este fármaco tiene un número de interacciones farmacológicas importantes. Combinarlo con AAS resulta en un aumento de la frecuencia y gravedad de úlceras gástricas<sup>28</sup>. Reducen el efecto de medicación antihipertensiva en especial los IECAs, Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA-II) y diuréticos<sup>28,37,38,39</sup>. Como otros AINEs, Etoricoxib reduce la excreción renal de litio, aumentando la concentración plasmática de este<sup>28,37,38,39</sup>. La combinación de Etoricoxib con fármacos inductores del citocromo P450, como la Rifampicina, pueden reducir sus concentraciones plasmáticas del fármaco en hasta un 65%<sup>28,37,38,39</sup>.

El Etoricoxib se absorbe rápidamente alcanzando su  $C_{max}$  en alrededor de 1-2 horas<sup>37,38,39</sup>. Este fármaco tiene una vida media de cerca de 24 horas por lo que es ideal para tratamientos simples de una dosis al día<sup>20</sup>. El Etoricoxib tiene un metabolismo fundamentalmente hepático, principalmente por la enzima CYP3A4 del citocromo P450, aunque en laboratorio se han encontrado otras isoenzimas que podrían estar también implicadas<sup>37,38,39</sup>. Este metabolismo resulta en metabolitos, 5 de los cuales han sido identificados, todos ellos con débil actividad inhibidora de la COX-2. Su excreción es fundamentalmente renal<sup>28</sup>.

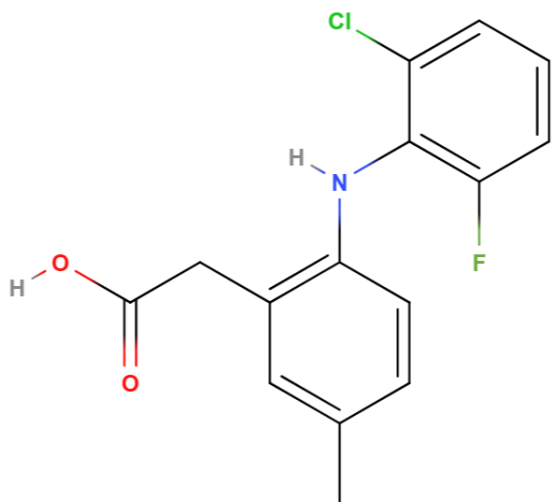


Figura 10. Lumiracoxib, Ácido 2-[2-(2-Cloro-6-Fluoroanilino)-5-Metilfenil] Acético. Imagen generada a través de la herramienta online MolView (26).

forma de comprimidos y sus principales indicaciones son el tratamiento artritis reumatoide y osteoartritis<sup>40,41</sup>.

## LUMIRACOXIB (PREXIGE®)

Lumiracoxib (*Figura 10*) es un interesante fármaco dentro de los COXIBs. Fue patentado en 1997 y aprobado para su comercialización en 2003<sup>11</sup>, bajo el nombre Prexige®. En 2007 la Comisión Europea recomendó la retirada de Lumiracoxib del mercado debido a una cantidad importante de casos de fallo hepático (algunos de ellos fulminantes y mortales) asociados al consumo de este fármaco<sup>11,40</sup>. A pesar de esto este medicamento sigue siendo comercializado en México y algunos países de Latinoamérica<sup>41</sup>. Se ve presentado en

Aunque comparte efectos adversos con muchos de los otros COXIBs, suele ser mejor tolerado y además no presenta muchas de las interacciones medicamentosas que presentan otros miembros de este grupo farmacológico. Esto se debe a que Lumiracoxib es, en realidad, un análogo derivado del Diclofenaco (*Figura 11*): un átomo de cloro ha sido sustituido por flúor y tiene un grupo metilo adicional<sup>42</sup>.

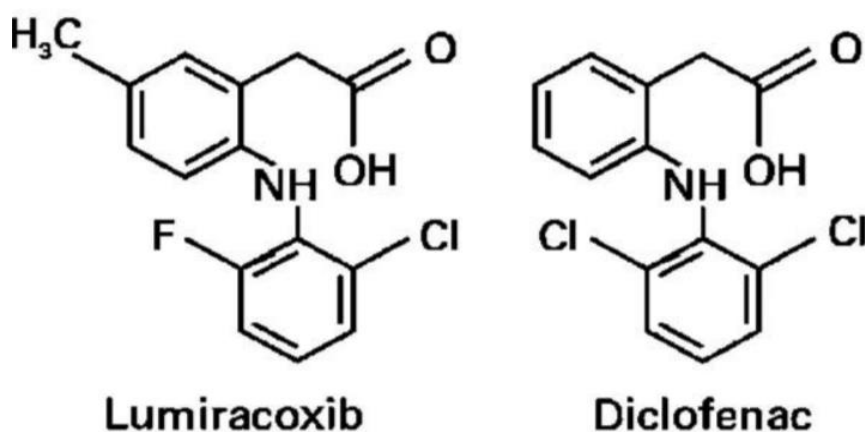


Figura 11. Se demuestran la similitud entre las estructuras moleculares del Lumiracoxib y el Diclofenaco. Imagen tomada del artículo de libre acceso "Preclinical pharmacology of Lumiracoxib: a novel selective inhibitor of cyclooxygenase-2" (42).



Lumiracoxib se absorbe rápidamente alcanzado su  $C_{max}$  en menos de 2 horas. Lumiracoxib se metaboliza principalmente a través de oxidación e hidroxilación espontánea que da lugar a 5 metabolitos conocidos, ninguno de ellos farmacológicamente activo. Estos metabolitos a su vez son metabolizados en el hígado por isoenzimas CYP del complejo P450. Los subsecuentes metabolitos son excretados en igual medida por vía renal y fecal<sup>43</sup>.

## EFFECTOS ADEVEROSOS DE LOS COXIBS

---

### MUCOSA GASTROINTESTINAL

Los COXIBs fueron desarrollados con el objetivo de obtener unos AINEs con menor potencial gastro-lesivo que los comercializados hasta aquel momento. Desde entonces, varios estudios han demostrado que la prevalencia de lesiones a nivel del estómago e intestino delgado (especialmente duodeno) es equivalente entre los COXIBs y los AINEs convencionales<sup>17</sup>. Esto no es completamente cierto, sin embargo. La razón por la que se llegó a esta conclusión es que la mayoría de los artículos al respecto estudian poblaciones a tratamiento crónico con AINEs como las de los estudios CLASS<sup>13</sup> y VIGOR<sup>14</sup> con el fin de obtener datos legítimos lo cual, irónicamente, dio lugar a un sesgo.

Estudios en ratones demostraron que la inhibición de la COX-1 resulta en lesiones de la mucosa gastrointestinal por una variedad de razones: disrupción de la capa de moco y la producción de esta, aumento de la secreción ácida y descenso de la producción de bicarbonato, disminución de la proliferación celular, disminución del aporte vascular... No así la inhibición de COX-2: los COXIBs no presentan características farmacológicas o bioquímicas capaces de producir un daño directo sobre la mucosa gastrointestinal<sup>44</sup>.

Esto no quiere decir que la COX-2 no esté involucrada en el daño de la mucosa: muchas de las PGs sintetizadas por COX-2 juegan un papel activo en la reparación de la mucosa gástrica, por lo que su inhibición previene la curación de estas heridas; se hipotetiza que esta es la razón por la que *Helicobacter pylori* inhibe la expresión de esta isoenzima<sup>20</sup>. La COX-1 es una enzima “constitutiva” del estómago e intestino delgado, mientras que COX-2 es “inducida”. La inhibición de la COX-1 es una de muchas agresiones que pueden participar en la formación de lesiones en la mucosa gastrointestinal, y es raro que lo haga de manera aislada. De la misma manera COX-2 es responsable de responder ante este daño, y su fallo podría considerarse otra agresión.

Los participantes en los estudios CLASS, VIGOR y otros; suelen ser pacientes con artropatías a tratamiento crónico con AINEs. Muchos de ellos llevaban siendo tratados años con estos fármacos, y aunque el daño que causarían fuera limitado mediante la administración de Inhibidores de la Bomba de Protones (IBPs) o Misoprostol (análogo de la PGE<sub>1</sub>) esto no significa que no existiera en primer lugar. La sustitución de este tratamiento por COXIBs no resultaría en un empeoramiento de estas lesiones, pero prevendría su curación y con el tiempo esta mucosa ya dañada acumularía agresiones adicionales de otros orígenes y de ahí los resultados de estos estudios. Otros estudios comparando COXIBs, con AINEsT (como Ibuprofeno) y placebo sobre una muestra sana no expuesta previamente a estos fármacos demostró que los COXIBs dan resultados similares al placebo incluso a dosis muy elevadas<sup>45</sup>.

## CARDIOVASCULARES Y TROMBOEMBÓLICOS

Los COXIBs aumentan el riesgo de padecer Infarto de Miocardio y procesos tromboembólicos. Esto se asocia a la inhibición de la COX-2 que reduce la síntesis de Prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) que es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria<sup>2</sup> presente en el endotelio vascular, sin afectar al Tromboxano A<sub>2</sub> plaquetario mediado por COX-1 y que es el mayor estimulante de la agregación plaquetaria descubierto hasta la fecha y la razón por la que se prescribe Aspirina crónica a bajas dosis tras un evento cardiovascular<sup>46</sup>. Lejos de prevenir la agregación plaquetaria como algunos AINEsT (Aspirina), los COXIBs la promueven.

Adicionalmente, los AINEs se asocian también a una serie de complicaciones cardiovasculares conocidas, pero de los cuales los mecanismos por los que son producidos no son bien entendidos. Estos efectos son más evidentes cuanto más selectivo sea el fármaco por la COX-2<sup>46</sup>:

1. Aumento de la presión arterial.
2. Desestabilización de las cifras de la presión arterial (subidas y bajadas repentinas).
3. Aceleración de los procesos de aterogénesis.
4. Descompensación de pacientes con insuficiencia cardíaca.

5. Aparición de nuevas Arritmias (sobre todo Fibrilación Auricular).

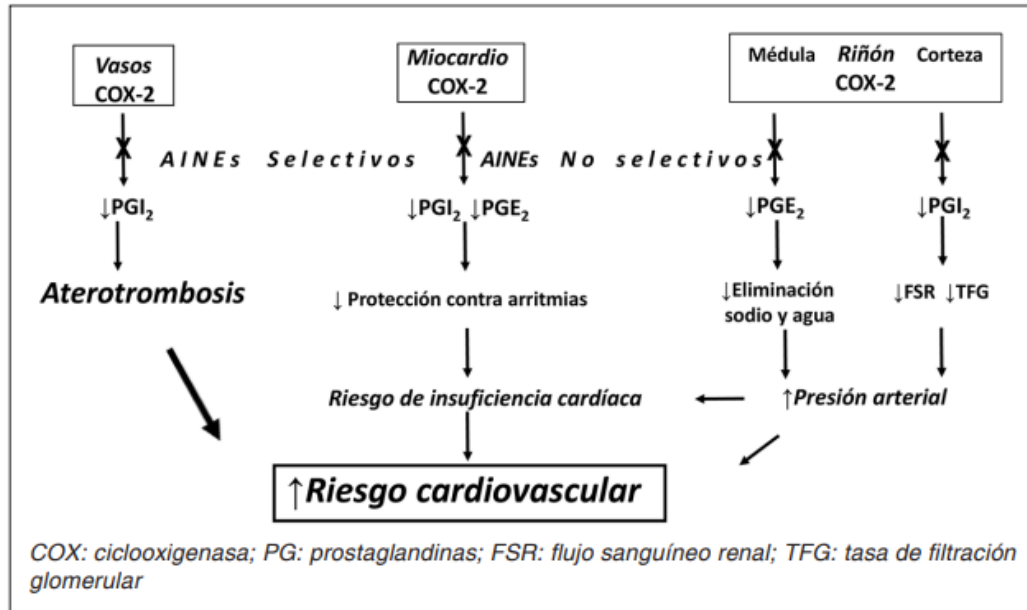


Figura 12. Esquema de los efectos de la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa sobre el sistema cardiovascular. Imagen tomada del artículo de libre acceso “Riesgo cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos” (47).

La principal teoría que justifica estos efectos es la del déficit de producción de Prostaglandinas, en concreto PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub>. La PGI<sub>2</sub> afecta a la vascularización actuando como vasodilatador e inhibiendo la agregación plaquetaria, su déficit podría estar relacionado con la aceleración de los procesos de aterogénesis descritos en estos pacientes; al mismo tiempo, se sabe que es muy importante a nivel renal donde la COX-2 se expresa de manera “constitutiva” y en donde un déficit de PGI<sub>2</sub> resultaría en un aumento de la vasoconstricción de las arteriolas de la corteza renal disminuyen el flujo sanguíneo y, como resultado, disminuyendo la Tasa de Filtración Glomerular resultando en un aumento de la TA a nivel sistémico<sup>1,47</sup>.

Si bien la PGI<sub>2</sub> tiene relevancia a nivel de la corteza renal, la PGE<sub>2</sub> es importante en la médula donde regula la excreción/reabsorción de Na<sup>+</sup> y agua y afecta a la secreción de renina, contribuyendo al aumento de la TA al igual que la PGI<sub>2</sub>. Al mismo tiempo, en el miocardio PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> juegan un papel importante en el bienestar de las fibras musculares del corazón y participan en el mantenimiento de una correcta contractilidad, su déficit aumenta el riesgo de arritmias, así como de insuficiencia cardíaca<sup>47</sup>.

Todo este conjunto de interacciones resulta en un aumento global del riesgo cardiovascular para el paciente (sobre todo a nivel aterotrombótico), razón por la que los COXIBs están contraindicados en individuos que presentan factores de riesgo cardiovascular previos (Figura 12).

## HEPÁTICOS

Los COXIBs son potencialmente hepatotóxicos, aunque los mecanismos por los cuales provocan el daño no son muy bien entendidos y son similares a los encontrados en otros AINEs. Excepciones a esto son el Lumiracoxib que fue retirado del mercado precisamente por el gran número y gravedad de las complicaciones que causaba a nivel hepático, muchas de ellas con repercusiones mortales<sup>11,40</sup>. Otra excepción es el Celecoxib, cuya estructura molecular presenta un grupo Sulfa y como tal presenta reacciones inmunoalérgicas cruzadas con el grupo de las Sulfonamidas (otros AINEs)<sup>48</sup> en las cuales son características lesiones hepatocelulares y colestasis. En general estas reacciones son extremadamente raras y cesan con la interrupción del fármaco<sup>49</sup>.

## RENALES

Los COXIBs tienen, de manera adicional, efectos a nivel renal que condicionan una subida de la Tensión Arterial (TA). Esto se debe a que COX-2 es responsable de sintetizar las PGs I<sub>2</sub> y E<sub>2</sub>, responsables de regular la TA vía la modulación del flujo de sangre por el glomérulo renal, así como la reabsorción de Na<sup>+</sup>. Los AINEsT presentan este efecto en cierta medida, pero es más evidente con los COXIBs<sup>2,10,20</sup>, esto se debe a que la COX-2 se expresa de manera “constitutiva” a nivel de los riñones a diferencia de la mayoría de los tejidos del organismo. Los efectos de la inhibición de la COX-2 parecen variar dependiendo de la estructura en la que se encuentren<sup>45,50</sup>:

1. Mácula Densa: COX-2 interviene en la secreción de Renina (*Figura 13*) en respuesta a un déficit de Na<sup>+</sup>, por lo que su inhibición impide su salida a la sangre.
2. Asa de Henle ascendente: produce una molécula llamada 20-HETE, un potente vasoconstrictor, que es modulado por la acción de la COX-2 a nivel de la microvascularización de la corteza renal. La inhibición de la COX-2 resulta en una sobreproducción de 20-HETE y como consecuencia: retención de líquidos.

Aunque esta relación sigue estando en estudio, el consenso actual es que la mayoría de los efectos adversos a nivel renal de los AINEs son el resultado de la inhibición de la COX-2 ya sea de manera selectiva o no. El uso de los distintos COXIBs en individuos con insuficiencia renal es limitado, por lo que se desconoce específicamente sus efectos sobre estos pacientes, aunque se prefiere no utilizarlos a menos que sea imprescindible debido a lo anteriormente descrito<sup>27</sup>.

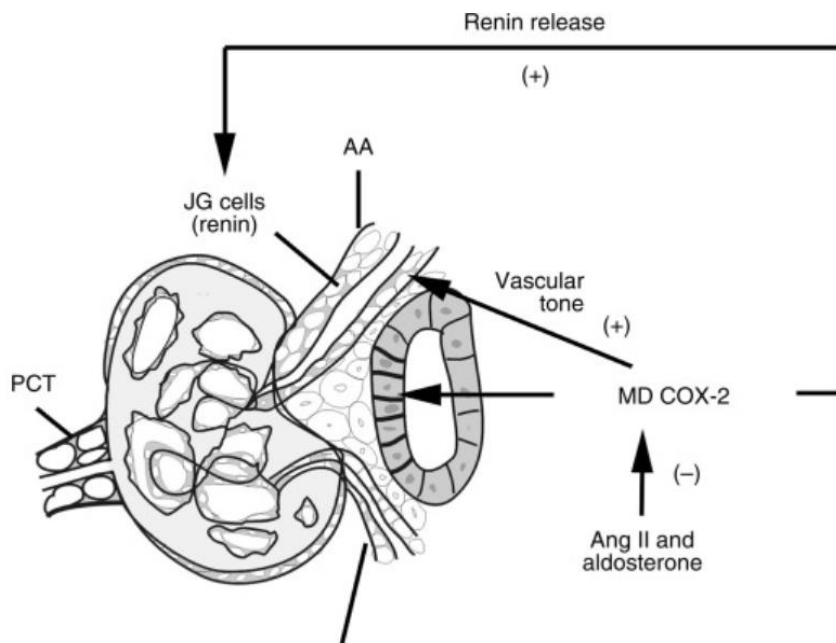


Figura 13. Interacciones entre la COX-2 y la secreción de Renina. Imagen tomada del artículo de libre acceso “Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney” (50).

## HIPERSENSIBILIDAD Y REACCIONES ALÉRGICAS

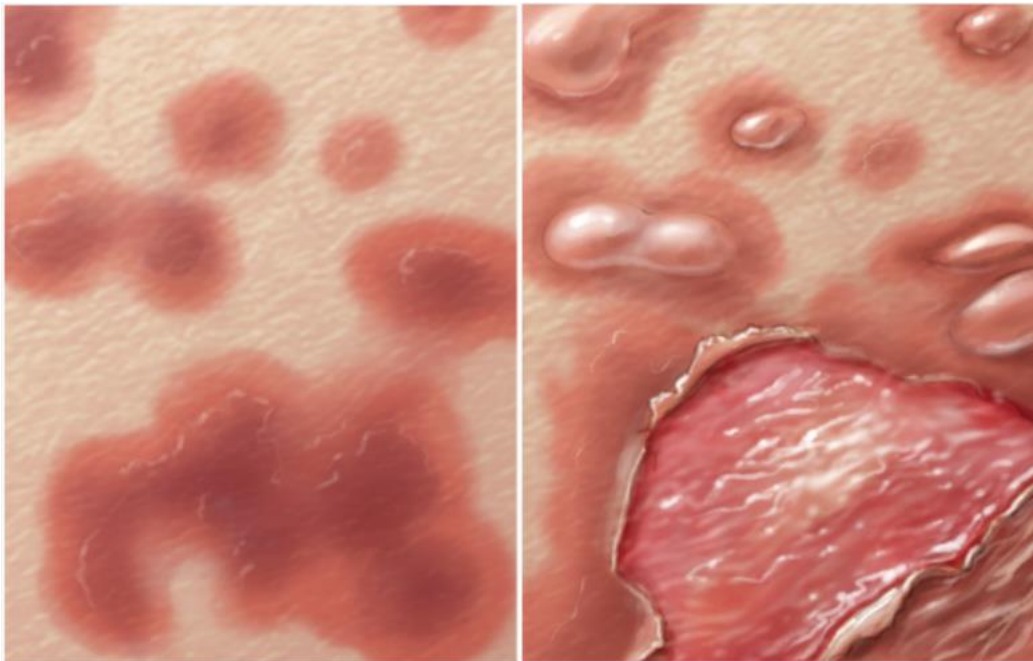
Como cualquier sustancia a la que el cuerpo humano es expuesta, la administración de COXIBs supone el riesgo de sensibilización y subsecuente reacción mediada por hipersensibilidad de los mecanismos inmunológicos propios del organismo. Aunque las reacciones alérgicas son relativamente infrecuentes en este grupo farmacológico no son inexistentes y se presentan en todas las formas habituales: eritema, prurito, habones, angioedema y hasta shock anafiláctico en casos de especial severidad.

Destaca en los COXIBs la posibilidad de reacciones alérgicas por reactividad cruzada, en concreto con antibióticos del grupo de las Sulfonamidas y cualquier otro fármaco que contenga un grupo sulfonamida ( $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) en su estructura molecular. Entre ellos están: Furosemida, Hidroclorotiazida, Sumatriptán...<sup>51</sup>.

La importancia de la hipersensibilidad hacia los COXIBs radica en que se ha identificado como uno de los desencadenantes de unos cuadros dermatológicos potencialmente

letales conocidos como el Síndrome de Steven-Johnson (“*Steven-Johnson Syndrome*”, SJS) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (“*Toxic Epidermal Necrosis*”, TEN)<sup>52,53</sup> o Síndrome Necrótico Epidérmico Tóxico (“*Toxic Epidermal Necrotic Syndrome*”, TENS). Estos cuadros presentan la misma sintomatología y se diferencian entre sí por la extensión de las lesiones<sup>53</sup>.

Tanto el SJS como el TEN (originalmente conocidos conjuntamente como el síndrome de Lyell<sup>53</sup>) son cuadros dermatológicos que cursan con: eritema maculo-papuloso, acantólisis, Nikolsky positivo, náuseas y vómitos, diarrea y fatiga<sup>52,53,54</sup>. El diagnóstico diferencial de estos cuadros se hace fundamentalmente con el Síndrome de la Piel Escaldada (desencadenado por un antecedente de infección estafilocócica), el Eritema Multiforme (mucho más frecuente, menor extensión de las lesiones y distribución de predominio acral de las mismas) y manifestaciones dermatológicas de enfermedades autoinmunes<sup>52</sup>. Se diferencian entre sí por la extensión de las lesiones: el SJS afecta <10% de la superficie corporal y el TEN a >30%. Cuadros intermedios se denominan Sobreposición SJS/TEN<sup>52,53</sup>.



Figuras 14 y 15. Progresión de las lesiones cutáneas de SJS/TENS. Ilustración por Nicholas Reback. Imagen tomada de la página CoreEM (54).



Estos cuadros comienzan con síntomas prodrómicos similares a los del catarro común o la gripe: fiebre, cefalea, tos, malestar general, mialgias... Estos síntomas son inespecíficos y en absoluto alarmantes por lo que a menudo pasan desapercibidos. Los siguientes síntomas en aparecer son eritema y en muchos casos disuria; el SJS/TEN no respeta mucosas por lo que a menudo nos encontramos con casos de uretritis secundaria a este cuadro. Las lesiones iniciales son máculas eritematosas con zonas centrales más oscuras e incluso ligeramente elevadas de naturaleza pruriginosa (*Figura 14*). Estas lesiones progresan y el Signo de Nikolsky se hace aparente, resultando en pápulas, erosiones y úlceras extremadamente dolorosas (*Figura 15*). Aunque la distribución de estas lesiones es de predominio central (*Figura 17*), las pieles más finas como los párpados son extremadamente vulnerables y se ven afectadas rápidamente; esto se acompaña de conjuntivitis (85%) por la disfunción palpebral resultante (*Figura 18*). Las

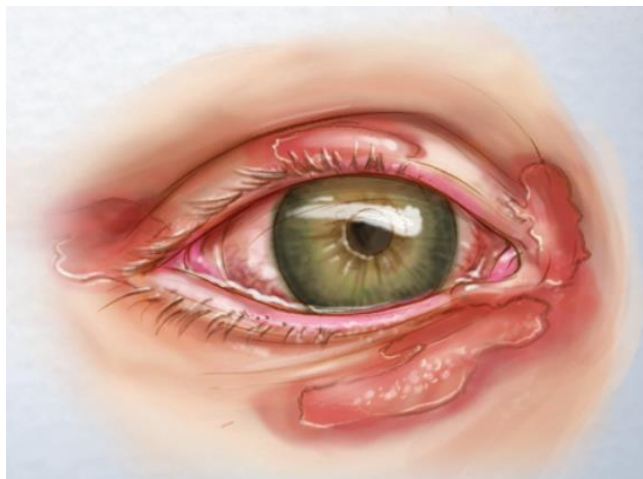


**Figura 16.** Afectación de la mucosa labial y bucal en SJS/TENS. Ilustración por Nicholas Reback. Imagen tomada de la página CoreEM (54).



**Figura 17.** Distribución de las lesiones cutáneas en SJS/TENS. Ilustración por Nicholas Reback. Imagen tomada de la página CoreEM (54).

mucosas se ven afectadas de manera similar, lo cual es fácilmente apreciable al examinar boca, genitales o ano (*Figura 16*)<sup>54</sup>.



**Figura 18. Conjuntivitis secundaria a SJS/TENS. Ilustración por Nicholas Reback. Imagen tomada de la página CoreEM (54).**

El resultado de estas lesiones es dolor extremo generalizado que se exagera con el uso de cualquier zona afectada, y ya que estos cuadros afectan a todas las mucosas esto incluye al comer, orinar y defecar. Son cuadros extremadamente graves con elevada mortalidad: 10% para el SJS y 30-50% para el TENS. De estas muertes el 50% serán por sepsis y el otro 50% por fallo multiorgánico, ambos secundarios a la pérdida de piel lo que facilita el paso de microorganismos y la pérdida de agua y electrolitos<sup>54,55</sup>. Los supervivientes pueden

quedar con múltiples secuelas como deformidades o ceguera. El tratamiento es similar el que utilizamos en los grandes quemados y consiste en<sup>54</sup>:

- Tratamiento de soporte:
  - Repleción hidroelectrolítica por vía venos periférica (si los miembros están muy afectados usar vía central)
  - Considerar nutrición parenteral en función de la extensión de las lesiones de la mucosa orofaríngea.
- Intubación si las mucosas de la vía respiratoria alta se han visto afectadas de manera importante.
- Retirar el agente (o agentes) desencadenante.
- Tratamiento avanzado de las heridas.
- Control del dolor (a menudo es necesario recurrir a opioides).
- Tratamiento quirúrgico multidisciplinar entre cirugía plástica, ginecología, urología, oftalmología... Para evitar estenosis cicatriciales.

Aunque existen otros desencadenantes de estos cuadros (como infecciones), más del 80% de ellos son causados por reacciones de hipersensibilidad retardada (entre unos días a 8 semanas) a fármacos<sup>53</sup>. Existían ciertas dudas de si era realmente un mecanismo alérgico, pero recientemente se han demostrado aumentos de no solo la Granulolisina (mediador de la apoptosis de los queratinocitos, inducida por otras causas como algunas infecciones virales) sino también del Ligando de Fas (FasL) un marcador fuertemente asociado con reacciones alérgicas medicamentosas<sup>52</sup>. Por tanto, se puede concluir que los casos de SJS/TEN asociados



con los COXIBs son el resultado de una reacción alérgica medicamentosa causada por un mecanismo de Hipersensibilidad Tipo IV.

## CASO ÍNDICE: REACCIÓN ALÉRGICA AL CELECOXIB<sup>56</sup>

---

En 2022, un varón de 66 años acude a consulta del Departamento de Alergología en el Hospital de Conxo (parte del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, CHUS) debido a la aparición de una erupción eritematosa y pruriginosa (*Figuras 19 y 20*) tras haber consumido Celecoxib que se le había prescrito como tratamiento de sus artralgias. El cuadro cesó espontáneamente sin ningún tratamiento después de unos días tras interrumpir la toma de Celecoxib.

Como antecedentes destaca un cuadro similar 3 meses antes tras la toma de Etoricoxib, aunque el paciente no refirió ningún problema previo asociado a la toma de AINEs. En su momento, el paciente había asociado el cuadro al contacto con una especie de oruga con vello con propiedades irritativas conocida como Procesionaria (*Thaumetopoea pityocampa*<sup>57</sup>) por lo que no se estudió esta exposición a COXIBs en su momento.



Figura 19. Imagen tomada con permiso del paciente del artículo “Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor Hypersensitivity - COXIB Allergy” (56).



Figura 20. Imagen tomada con permiso del paciente del artículo “Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor Hypersensitivity - COXIB Allergy” (56).

Una vez transcurridos 6 meses desde la reacción frente a Celecoxib se realizó un *prick-test* con este fármaco que resultó negativo tanto para Celecoxib como Etoricoxib. Las pruebas de provocación oral fueron, sin embargo, positivas y el paciente desarrolló una erupción cutánea 4 horas tras la ingesta de Etoricoxib. En ocasiones distintas se realizaron pruebas de provocación oral con Trimetoprim Sulfametoxazol (negativa) y Celecoxib (positiva) demostrando evidencia de reacción cruzada con otros COXIBs y ausencia de esta con fármacos delo grupo de las sulfonamidas (existen casos publicados de reacción cruzada entre sulfonamidas y COXIBs como el Celecoxib: “Alergia Sulfa”).

Este caso es importante porque en España (al igual que en otros países) los COXIBs son usados como una alternativa segura ante pacientes que refieren intolerancia o alergia a AIENsT pero estos fármacos no están libres de ser responsables de este tipo de efectos adversos.

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

---

### CASOS CLÍNICOS

El primer artículo es “*Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literatura*”<sup>58</sup> un artículo publicado en 2010 que presenta una serie de casos de SJS, Sobreposición de SJS/TEN y TEN en pacientes que recibieron tratamiento con AINEs. Entre estos casos encontramos 3 casos asociados con Celecoxib, uno asociado a Rofecoxib y otros a Valdecoxib. Estos 5 casos descritos son mujeres entre 41 y 81 años. La sintomatología comenzó entre 24 horas y 3 semanas.

Este artículo incluye un resumen de un estudio de seguimiento de los COXIBs. Se llevo a cabo los primeros 2 años tras su comercialización oficial (marzo 2004), y que reflejaba una serie de casos de SJS/TENS en pacientes tratados con Celecoxib, Valdecoxib y Rofecoxib (4 de ellos fatales). Este artículo fue recuperado y es discutido más adelante su información recogida en la *Tabla 5*, que se estudiará más adelante.

El segundo artículo es “*Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – a retrospective study*”<sup>59</sup> un artículo publicado en 2020 que presenta una serie de casos de reacciones alérgicas en individuos sometidos a provocación oral con distintos AINEs, entre ellos 3 casos de Etoricoxib. La sintomatología comenzó en menos de una hora y

consistió en angioedema en uno de ellos y una reacción alérgica moderada. La edad y el sexo de los casos no fue especificada pero los participantes incluían 31 varones y 73 mujeres entre 14 y 78 años.

Este artículo menciona una elevación significativa del número de casos de hipersensibilidad a AINEs en el sexo femenino (70% de los casos aproximadamente), algo que es descrito a menudo en artículos al respecto pero que no ha sido estudiado en detalle. Este trabajo no es una excepción y esta proporción es perfectamente perceptible. También alega una mayor proporción de casos en poblaciones que sufren de asma y/o poliposis nasal.

El tercer artículo es “*Etoricoxib-induced fixed drug eruption: Report of seven cases*”<sup>60</sup> que como su nombre indica consiste en una serie de 7 casos de reacción alérgica a Etoricoxib en pacientes con antecedentes de tolerancia hacia AINEsT publicado en 2020. Estos casos incluyen 3 varones y 4 mujeres entre 35 y 77 años. Todos los casos presentaron un cuadro de erupción cutánea no especificada que apareció entre 12 y 72 horas después de ser expuestos al fármaco, confirmada mediante *patch-test*. En cuanto a los AINEsT a los que fueron expuestos, previo a la provocación se realizó un *patch-test* contra estas sustancias dando siempre negativo y, adicionalmente, ninguno de los AINEs a los que habían sido expuestos presentan el grupo Sulfamida responsable de la reactividad cruzada de la “Alergia Sulfa”. La *Tabla 3* contiene la descripción detallada de los síntomas presentados por los sujetos.

TABLA 3. Casos Clínicos descritos en “ <i>Etoricoxib-induced fixed drug eruption: Report of seven cases</i> ” (60).			
Edad	Sexo	AINEs Tolerados	Síntomas
35	M	Ibuprofeno Ketoprofeno	Eritema. Angioedema labial y genital.
56	V	Paracetamol	Máculas eritematosas generalizadas. Edema en partes acras de las extremidades superiores. Angioedema facial y genital.
67	M	N/A	Máculas eritematosas en cara y cuello.
75	V	Metamizol	Máculas eritematosas en espalda.
64	M	Naproxeno Paracetamol	Máculas eritematosas en extremidades superiores, tercio superior del pecho y cuello.
59	V	N/A	Máculas eritematosas en cuello, cara y cuero cabelludo.
62	M	N/A	Máculas y pápulas eritematosas generalizadas. Angioedema facial y labial.

El cuarto artículo es “*Serious Skin Reactions and Selective COX-2 Inhibitors - A Case Series From Prescription-Event Monitoring In England*”<sup>61</sup> publicado en 2013. Es un estudio retrospectivo que acumula una serie de casos de reacciones cutáneas graves posiblemente asociadas con alergia a COXIBs. El artículo presenta un total de 11 casos de reacciones potencialmente asociadas con el consumo de COXIBs, de ellas 8 son especialmente creíbles (4 mujeres y 4 varones). Estos 8 casos incluyen 3 casos asociados a Celecoxib, 3 a Valdecoxib, 1

a Etoricoxib y otro a Rofecoxib. Las reacciones registradas incluyeron 4 casos de SJS. La sintomatología apareció antes de 2 meses en un período entre 3 y 47 días.

El resto de los artículos consisten en una serie de informes de casos sobre fármacos concretos. El primero describe 2 casos de reacciones graves a la administración de Celecoxib (Celebrex®): una mujer de 73 años que presentó exantema maculopapular y fallo multiorgánico 5 días después de comenzar el tratamiento y un hombre de 72 años que presentó Exantema Maculo-papuloso y citólisis hepática 10 días después de comenzar el tratamiento<sup>62</sup>. Un caso de urticaria vasculitis alérgica en un varón de 76 años a la que se le había administrado Rofecoxib en las 24 horas anteriores<sup>63</sup>. Un caso de toxicodermia no especificada en un varón de 40 años 9 días después de consumir Celecoxib<sup>64</sup>. Un caso de TEN en una mujer de 55 años 2 días después de consumir Celecoxib<sup>65</sup>. Un conjunto de 6 casos de reacciones dermatológicas en pacientes expuestos a Celecoxib (sexo y edad no especificados) que tardaron una media de 11 días en manifestarse y cursaron en su mayoría con exantema y angioedema<sup>66</sup>. Todos estos casos encontrados aparecen reflejados en la *Tabla 4*.

TABLA 4. Resumen de los casos encontrados.					
FÁRMACO	SEXO	EDAD	REACCIÓN	LATENCIA	REFERENCIA <sup>1</sup>
Celecoxib	Mujer	81	SJS <sup>2</sup>	7 días	[58]
Celecoxib	Mujer	41	SJS	1 día	[58]
Celecoxib	Mujer	85	SJS	18 días	[58]
Celecoxib	Mujer	60	SJS	4 días	[61]
Celecoxib	Varón	35	Ulceración epidérmica,	9 días	[61]
Celecoxib	Mujer	80	Angioedema	13 días	[61]
Celecoxib	Mujer	73	Exantema maculo-papuloso, fallo multiorgánico	5 días	[62]
Celecoxib	Varón	72	Exantema papuloso, citólisis hepática	10 días	[62]
Celecoxib	Varón	40	Toxicodermia no identificada	9 días	[64]
Celecoxib	Mujer	55	TEN <sup>3</sup>	2 días	[65]
Rofecoxib	Mujer	62	SJS	21 días	[58]
Rofecoxib	Mujer	54	SJS	11 días	[61]
Rofecoxib	Varón	76	Vasculitis alérgica	<24 horas	[63]
Valdecoxib	Mujer	55	SJS	8 días	[58]
Valdecoxib	Mujer	65	SJS	8 días	[61]
Valdecoxib	Mujer	51	Eritema multiforme	47 días	[61]
Valdecoxib	Varón	58	Dermatitis exfoliativa	46 días	[61]
Etoricoxib	N/A	N/A	Angioedema	<24 horas	[59]
Etoricoxib	N/A	N/A	Sintomatología alérgica leve-moderada	<24 horas	[59]
Etoricoxib	N/A	N/A	Sintomatología alérgica leve-moderada	<24 horas	[59]
Etoricoxib	Mujer	35	Eritema	12-72 horas	[60]
Etoricoxib	Varón	56	Eritema	12-72 horas	[60]
Etoricoxib	Mujer	77	Eritema	12-72 horas	[60]
Etoricoxib	Varón	75	Eritema	12-72 horas	[60]
Etoricoxib	Mujer	64	Eritema	12-72 horas	[60]
Etoricoxib	Varón	59	Eritema	12-72 horas	[60]
Etoricoxib	Mujer	62	Eritema	12-72 horas	[60]
Etoricoxib	Varón	55	SJS	3 días	[61]
CASOS DUDOSOS					
Celecoxib	Varón	74	Eritrodermia	147 días	[61]
Celecoxib	Mujer	47	Exfoliación (Nikolski+?)	214 días	[61]
Rofecoxib	Varón	65	Eritema Multiforme	212 días	[61]

<sup>1</sup>Número de referencia del artículo en la bibliografía, <sup>2</sup>Síndrome de Steven Johnson, <sup>3</sup>Necrólisis Epidérmica Tóxica.

## POSIBLES CASOS CLÍNICOS

El cuarto artículo<sup>61</sup> incluye 3 casos clínicos de reacciones cutáneas graves con una asociación temporal muy débil con el consumo de los fármacos sospechados (Celecoxib y Rofecoxib) porque las manifestaciones no aparecieron hasta 147-224 días después de la última administración de los medicamentos. Estos casos también aparecen reflejados en la *Tabla 3*.

## INFORMACIÓN RECUPERADA DE BASES DE DATOS

El artículo “*Comparison of Reporting of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Association with Selective COX-2 Inhibitors*”<sup>67</sup> publicado en 2012 contiene información de una base de datos de la FDA que refleja la incidencia de efectos adversos disponibles hasta finales de marzo de 2004. Este artículo se centra en la incidencia de SJS y TEN: 43 de Celecoxib, 17 de Rofecoxib y 63 con Valdecoxib (*Tabla 5*). Este artículo es interesante porque demuestra que la incidencia de estos cuadros es muy superior en individuos expuestos a los COXIBs que en la población en general especialmente en aquellos expuestos a Valdecoxib en los que estos cuadros son 25 veces más frecuentes.

<b>TABLA 5.</b>			
<b>Elaborada en base a datos obtenidos del artículo “<i>Comparison of Reporting of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Association with Selective COX-2 Inhibitors</i>” (67).</b>			
	CELECOXIB	ROFECOXIB	VALDECOXIB
Nº de Casos	43	17	63
Pacientes a Seguimiento	40.600.000	32.300.000	16.500.000
Casos por Millón de Personas Año <sup>1</sup>	5.7	2.7	49

<sup>1</sup>La cifra general de casos por millón de personas año de SJS/TENS es de 1.9.

Tenemos también en “*Adverse cutaneous reactions to selective cyclooxygenase 2 inhibitors: experience of an Italian drug-surveillance center*”<sup>68</sup> menciona 17 (4 varones y 13 mujeres) casos de alergia a COXIBs manifestada en forma de exantema máculo-papuloso, angioedema y, en un caso, vasculitis leucocitoclástica.

Y, por último, “*Cyclo-oxygenase selectivity and chemical groups of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the frequency of reporting hypersensitivity reactions: a case/noncase study in Vigibase*”<sup>69</sup> es un artículo exponiendo información archivada entre 1978 y 2016 sobre casos en los que se sospecha de hipersensibilidad a AINEs. Estos datos contienen 13.299 casos (4.049 varones y 9.180 mujeres). De estos, 3.689 están asociados a COXIBs.

## ANÁLISIS DE LOS DATOS

Los COXIBs, como otros AINEs, demuestran un número de casos de hipersensibilidad considerablemente mayor en el sexo femenino. Además, estas reacciones son más prevalentes en edades más avanzadas, especialmente en mayores de 55 años (*Figura 21*). Sin embargo, es difícil extraer conclusiones de esto porque los datos de Rofecoxib y Valdecoxib son de los inicios de los COXIBs cuando eran fundamentalmente recetados como tratamiento crónico para artropatías, enfermedades más frecuentes a estas edades, antes de que fueran retirados del mercado de ahí la ausencia de casos en menores de 45 años en los artículos revisados. Esto puede estar causando un sesgo.

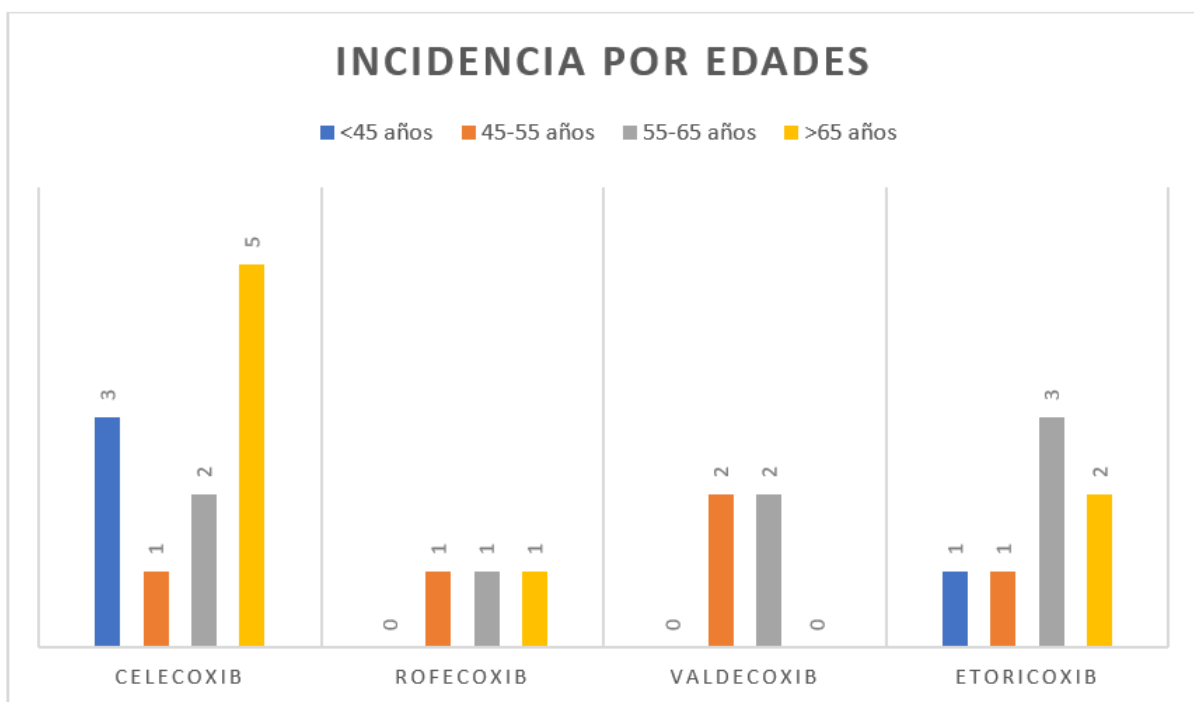


Figura 21. Imagen de elaboración propia.

La prevalencia de casos de SJS y TENS frente a otras reacciones alérgicas e incluso anafilaxia es alarmante en este grupo de fármacos. Es posible que estemos ante un sesgo de información, ya que este tipo de eventos justifica la publicación de un artículo mucho más que una reacción más “banal”. A pesar de esto, lo cierto es que el artículo “*Comparison of Reporting of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Association with Selective COX-2 Inhibitors*”<sup>67</sup> pone de manifiesto una prevalencia más elevada de estos cuadros en pacientes a tratamiento con estos fármacos por lo que sería importante indagar al respecto. Dentro de los casos recopilados, el Etoricoxib representa una importante cantidad de ellos y, sin embargo, solo presenta un caso de SJS.

## CONCLUSIONES

---

Los COXIBs, a pesar de haber tenido un inicio tumultuoso han demostrado ser fármacos generalmente seguros y efectivos cuando se usan apropiadamente. Su uso como alternativa segura ante reacciones alérgicas a otros AINEs, sin embargo, es preocupante ya que no están exentos de estos efectos adversos ni mucho menos. De hecho, el artículo “*Comparison of Reporting of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Association with Selective COX-2 Inhibitors*” claramente demuestra una asociación entre los COXIBs y episodios alérgicos dermatológicos graves y potencialmente letales como SJS y TEN.

A pesar de todo los COXIBs son excelentes fármacos que son infrautilizados en la práctica clínica habitual y que deberían ser recomendados más frecuentemente, sobre todo en pacientes complejos cuyas patologías y medicación concomitante hacen que la aparición de los efectos adversos de los AINEsT mucho más probable. Es importante que los médicos estén bien informados sobre las características de los COXIBs, su ventajas e inconvenientes, así como sus contraindicaciones y efectos adversos con el fin de que sean prescritos de manera correcta y segura.

La investigación en el campo de los COXIBs debería de ser de suma importancia. No solo en lo que respecta la síntesis de nuevos fármacos de este grupo sino también a la aplicación de los ya existentes. Esclarecer la relación entre la alergia a AINEs y el sexo femenino dada su evidente predilección por este grupo sería interesante dada la prevalencia del uso de estos fármacos a nivel general, así como profundizar en la posibilidad de usar COXIBs a bajas dosis como agentes antineoplásicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Committee on Pain Management and Regulatory Strategies to Address Prescription Opioid Abuse; Phillips JK, Ford MA, Bonnie RJ, editors. ***Pain Management and the Opioid Epidemic: Balancing Societal and Individual Benefits and Risks of Prescription Opioid Use***. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017 Jul 13. 2, Pain Management and the Intersection of Pain and Opioid Use Disorder. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK458655/>
2. Katzung B.G, Vanerah T.W. ***Basic & Clinical Pharmacology***. 14th ed. New York, EE.UU.: McGraw-Hill; 2021.
  - Katzung B.G, Vanerah T.W, Martin K, Hwa J. ***CHAPTER 18 - The Eicosanoids: Prostaglandins, Thromboxanes, Leukotrienes, & Related Compounds***. In: *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th ed. New York, EE.UU.: McGraw-Hill; 2021. p. 321–38.
  - Katzung B.G, Vanerah T.W, Negm A.A, Furst D.E. ***CHAPTER 36 - NSAIDs, Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used in Gout***. In: *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th ed. New York, EE.UU.: McGraw-Hill; 2021. p. 642–66.
3. Arakawa, Tetsuo M.D., Ph.D.; Higuchi, Kazuhide M.D., Ph.D.; Fukuda, Takashi M.D., Ph.D.; Fujiwara, Yasuhiro M.D., Ph.D.; Kobayashi, Kenzo M.D., Ph.D.; Kuroki, Tetsuo M.D., Ph.D.. ***Prostaglandins in the Stomach: An Update***. *Journal of Clinical Gastroenterology* 27():p S1-S11.
4. Ayoub SS, Flower RJ, Seed M. ***Cyclooxygenases methods and protocols***. New York, NY: Humana Press; 2016.
5. Raffa RB, Beyzarov EP, Rawls SM, Netter FH. ***Analgesicos y anestésicos***. In: ***Netter Farmacología Ilustrada***. Barcelona, España: Elsevier; 2008. p. 90.
6. Zarghi A, Arfaei S. ***Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships***. *Iran J Pharm Res*. 2011 Fall;10(4):655-83. PMID: 24250402; PMCID: PMC3813081.
7. Mengle-Gaw LJ, Schwartz BD. ***Cyclooxygenase-2 inhibitors: Promise or peril? Mediators of Inflammation***. 2002 May 29;11(5):275–86. DOI: 10.1080/09629350290000041
8. Cronstein B.N. ***Cyclooxygenase-2-selective inhibitors: Translating pharmacology into clinical utility***. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2002;69(SUPPLEMENT 1). DOI: 10.3949/ccjm.69.suppl\_1.si13
9. Ayoub SS. ***Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action***. *Temperature (Austin)*. 2021 Mar 16;8(4):351-371. DOI: 10.1080/23328940.2021.1886392. PMID: 34901318; PMCID: PMC8654482



10. Garg, G. R. (2015). *Autacoids*. In S. Gupta (Ed.), *Review of Pharmacology* (9th ed., pp. 115–121). essay, Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.
11. Fischer János. *Analogue-based drug discovery*. Ganellini CR, editor. Hoboken, NJ: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2006.
12. Green GA. *Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2*. Clin Cornerstone. 2001;3(5):50-60. DOI: 10.1016/s1098-3597(01)90069-9. PMID: 11464731.
13. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. *Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. JAMA. 2000 Sep 13;284(10):1247-55. DOI: 10.1001/jama.284.10.1247. PMID: 10979111.
14. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ; VIGOR Study Group. *Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group*. N Engl J Med. 2000 Nov 23;343(21):1520-8, 2 p following 1528. DOI: 10.1056/NEJM200011233432103. PMID: 11087881.
15. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehsam E, Gitton X, Krammer G, Mellein B, Matchaba P, Gimona A, Hawkey CJ; TARGET Study Group. *Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial*. Lancet. 2004 Aug 21-27;364(9435):665-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16893-1. PMID: 15325831.
16. El-Malah AA, Gineinah MM, Deb PK, Khayyat AN, Bansal M, Venugopala KN, Aljahdali AS. *Selective COX-2 Inhibitors: Road from Success to Controversy and the Quest for Repurposing*. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Jul 3;15(7):827. DOI: 10.3390/ph15070827. PMID: 35890126; PMCID: PMC9318302.
17. Malhotra S, Shafiq N, Pandhi P. *COX-2 inhibitors: a CLASS act or Just VIGORously promoted*. MedGenMed. 2004 Mar 23;6(1):6. PMID: 15208519; PMCID: PMC1140734.
18. 1. Prakash S, Valentine V. *Timeline: The rise and fall of Vioxx* [Internet]. NPR; 2007 [citado 2022, 22 de Diciembre]. Recuperado de: <https://www.npr.org/2007/11/10/5470430/timeline-the-rise-and-fall-of-vioxx>
19. Topol E.J. *Failing the public health--rofecoxib, Merck, and the FDA*. N Engl J Med. 2004 Oct 21;351(17):1707-9. DOI: 10.1056/NEJMp048286. Epub 2004 Oct 6. PMID: 15470193.
20. Tripathi, K. D. (2019). *Chapter 14: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Antipyretic-Analgesics*. In *Essentials of Medical Pharmacology* (7th ed., pp. 205–206). essay, Jaypee Brothers Medical Publishers.

21. Saha B, Adhikary A, Ray P, Saha S, Chakraborty S, Mohanty S, Das K, Mukherjee S, Mazumdar M, Lahiri L, Hossain DM, Sa G, Das T. **Restoration of tumor suppressor p53 by differentially regulating pro- and anti-p53 networks in HPV-18-infected cervical cancer cells.** *Oncogene.* 2012 Jan 12;31(2):173-86. DOI: 10.1038/onc.2011.234. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21765464.
22. 6. Groning Roque E, Morón Rodríguez FJ. **Capítulo 4: Dolor.** In: *Farmacología Clínica.* Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2009. p. 75–80.
23. Zappavigna S, Cossu AM, Grimaldi A, Bocchetti M, Ferraro GA, Nicoletti GF, Filosa R, Caraglia M. **Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents.** *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 9;21(7):2605. DOI: 10.3390/ijms21072605. PMID: 32283655; PMCID: PMC7177823.
24. Sobolewski C, Legrand N. **Celecoxib Analogues for Cancer Treatment: An Update on OSU-03012 and 2,5-Dimethyl-Celecoxib.** *Biomolecules.* 2021 Jul 16;11(7):1049. DOI: 10.3390/biom11071049. PMID: 34356673; PMCID: PMC8302000.
25. Ye Y, Wang X, Jeschke U, von Schönfeldt V. **COX-2-PGE2-EPs in gynecological cancers.** *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Jun;301(6):1365-1375. DOI: 10.1007/s00404-020-05559-6. Epub 2020 May 3. PMID: 32363546; PMCID: PMC7246249.
26. Bergwerf H, Jan de Voogd W. Herramienta online: **Molview.** MolPad; Disponible en: <https://molview.org>
27. Ministerio de Sanidad - Gobierno de España. **Ficha Técnica de Artilog 200 mg (Celecoxib).** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) - CIMA. Recuperado el 28 diciembre, 2022, de: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63891/FT\\_63891.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63891/FT_63891.pdf)
28. Saraf S. **Chapter 5.** In: *NSAIDs (Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs): An Overview.* Hyderabad, India: PharmaMed Press; 2008. p. 148–54. ISBN: 978-81-88449-39-3.
29. Finkel R., Harvey R., Clark M. A., Whalen K., Rey J. A., Palacios Martínez J.R. **Sección VIII - Antiinflamatorios y Autacoides.** In: *Farmacología.* 5a ed. Barcelona, España: Lippincott William & Wilkins; 2012. p. 835–837.
30. National Cancer Institute. Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®) - PDQ cancer information summaries [Internet]. United States Government; 2023 [citado 2023, 14 de Abril]. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK126744/>
31. Merck & Co., Inc. **Vioxx® (rofecoxib tablets and oral suspension)** - Food and Drug Administration [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. Merck & Co., Inc.; 2004 [Citado 2022, 28 de diciembre]. Recuperado de: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2004/21647\\_vioxx\\_lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/21647_vioxx_lbl.pdf)
32. AEMPS. **Vioxx® - Composición Forma Farmacéutica y contenido del envase.** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios – CIMA. 2001. Recuperado el 28 diciembre, 2022, de: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/docs/rofecoxib\\_prospecto.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/docs/rofecoxib_prospecto.pdf)

33. Food and Drug Administration (FDA). *Vioxx® - Food and Drug Administration*. U.S. Food and Drug Administration. 2016. Recuperado el 28 diciembre, 2022, de: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/021042s033,021052s0241bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021042s033,021052s0241bl.pdf)
34. Comisión Europea, U. E. *VALDECOXIB (BEXTRA®) - Características del Producto y Prospecto*. Comisión Europea - Sanidad. 2003. Recuperado el 28 diciembre, 2022, de: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/200501269150/anx\\_9150\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2005/200501269150/anx_9150_es.pdf)
35. U.S. National Library of Medicine. *Valdecxib*. National Center for Biotechnology Information (NCBI). PubChem Compound Database. Recuperado el 29 diciembre, 2022, de: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/119607#section=Structures>
36. AEMPS. *Dynastat (Parecoxib) FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO*. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios - CIMA. Recuperado el 28 diciembre, 2022, de: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/02209005/FT\\_02209005.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/02209005/FT_02209005.pdf)
37. AEMPS. *ARCOXIA (Etoricoxib) - Ficha Técnica*. Agencia Española del Medicamento - CIMA. Recuperado el 29 diciembre, 2022, de: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64929/FT\\_64929.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64929/FT_64929.pdf)
38. AEMPS. *ACOXCEL (Etoricoxib) - Ficha Técnica*. Agencia Española del Medicamento - CIMA. Recuperado el 29 diciembre, 2022, de: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71587/FT\\_71587.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71587/FT_71587.pdf)
39. AEMPS. *Torixib (Etoricoxib) - Ficha Técnica*. Agencia Española del Medicamento - CIMA. Recuperado el 29 diciembre, 2022, de: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/80672/FT\\_80672.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/80672/FT_80672.pdf)
40. Ema, E.U. *Lumiracoxib*. European Medicines Agency. 2021, 12 de enero. Recuperado el 4 de enero, 2023, de: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lumiracoxib>
41. Shi S, Klotz U. *Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors*. Eur J Clin Pharmacol. 2008 Mar;64(3):233-52. DOI: 10.1007/s00228-007-0400-7. Epub 2007 Nov 13. PMID: 17999057.
42. Esser R, Berry C, Du Z, Dawson J, Fox A, Fujimoto RA, Haston W, Kimble EF, Koehler J, Peppard J, Quadros E, Quintavalla J, Toscano K, Urban L, van Duzer J, Zhang X, Zhou S, Marshall PJ. *Preclinical pharmacology of lumiracoxib: a novel selective inhibitor of cyclooxygenase-2*. Br J Pharmacol. 2005 Feb;144(4):538-50. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706078. PMID: 15655513; PMCID: PMC1576032.
43. Rordorf CM, Choi L, Marshall P, Mangold JB. *Clinical pharmacology of lumiracoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor*. Clin Pharmacokinet. 2005;44(12):1247-66. DOI: 10.2165/00003088-200544120-00004. PMID: 16372823.
44. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. *Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*. Gastroenterology. 2018 Feb;154(3):500-514. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.10.049. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29221664.

45. Hawkey CJ. *COX-1 and COX-2 inhibitors*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001 Oct;15(5):801-20. DOI: 10.1053/bega.2001.0236. PMID: 11566042.
46. Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L. *Cardiovascular Risks of Diclofenac Versus Other Older COX-2 Inhibitors (Meloxicam and Etodolac) and Newer COX-2 Inhibitors (Celecoxib and Etoricoxib): A Series of Nationwide Emulated Trials*. *Drug Saf*. 2022 Sep;45(9):983-994. DOI: 10.1007/s40264-022-01211-1. Epub 2022 Jul 31. PMID: 35909207.
47. Prozzi GR, Cañas M, Urtasun MA, Buschiazzo HO, Dorati CM, Mordujovich-Buschiazzo P. *Riesgo cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos [Cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs]*. *Medicina (Buenos Aires)*. 2018;78(5):349-355. Spanish. PMID: 30285927.
48. Moreno Otero R. *Hepatotoxicidad por fármacos*. *Revista Española de Reumatología*. 2002 Mar;1:60-71. Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-hepatotoxicidad-por-farmacos-13040344>
49. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Celecoxib - LiverTox* - NCBI Bookshelf. United States Government; 2017 [citado 2023, 13 de Marzo]. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548579/>
50. Khan KN, Paulson SK, Verburg KM, Lefkowitz JB, Maziasz TJ. *Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney*. *Kidney Int*. 2002 Apr;61(4):1210-9. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00263.x. PMID: 11918727.
51. Knowles S, Shapiro L, Shear NH. *Should celecoxib be contraindicated in patients who are allergic to sulfonamides? Revisiting the meaning of 'sulfa' allergy*. *Drug Saf*. 2001;24(4):239-47. DOI: 10.2165/00002018-200124040-00001. PMID: 11330653.
52. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. *Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis*. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Feb;54(1):147-176. DOI: 10.1007/s12016-017-8654-z. PMID: 29188475.
53. Oakley, A. M., & Krishnamurthy, K. *Stevens Johnson Syndrome - StatPearls* - NCBI Bookshelf. National Library of Medicine - National Center for Biotechnology Information. 2022, 21 de agosto. Recuperado el 9 de enero, 2023, de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459323/>
54. Bree Tse A. *Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis* [Internet]. Core EM. 2019 [citado 2023, 1 de Abril]. Recuperado de: <https://coreem.net/podcast/episode-162-0-stevens-johnson-syndrome-toxic-epidermal-necrolysis/>
  - Ilustraciones tomadas originalmente de: Ergen EN, Hughey LC. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *JAMA Dermatol*. 2017 Dec 1;153(12):1344. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.3957. PMID: 29238841.
55. National Center for Advancing Translational Sciences. *Stevens-Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis - about the disease*. Genetic and Rare Diseases

- Information Center. 2021, 8 de noviembre. Recuperado el 9 de enero, 2023, de: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7700/stevens-johnson-syndrometoxic-epidermal-necrolysis>
56. Romero-Sánchez L, López-Freire S, González-Fernández T, Méndez-Brea P. *Hipersensibilidad selectiva a inhibidores de la ciclooxigenasa-2 [Selective cyclooxygenase-2 inhibitor hypersensitivity]*. Rev Alergia México. 2023 Jan 4;69(2):101-104. Spanish. DOI: 10.29262/ram.v69i2.1026. PMID: 36928252.
  57. Agrologica. *Thaumetopoea Pityocampa*. Agrologica. Recuperado el 14 de enero, 2023, de: <https://www.agrologica.es/informacion-plaga/procesionaria-pino-thaumetopoea-pityocampa/>
  58. Ward KE, Archambault R, Mersfelder TL. *Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literature*. Am J Health Syst Pharm. 2010 Feb 1;67(3):206-13. DOI: 10.2146/ajhp080603. PMID: 20101062.
  59. Angeletti F, Meier F, Zöller N, Meissner M, Kaufmann R, Valesky EM. *Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - a retrospective study*. J Dtsch Dermatol Ges. 2020 Dec;18(12):1405-1414. DOI: 10.1111/ddg.14292. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32989835.
  60. Martínez Antón MD, Galán Gimeno C, Sánchez de Vicente J, Jáuregui Presa I, Gamboa Setién PM. *Etoricoxib-induced fixed drug eruption: Report of seven cases*. Contact Dermatitis. 2021 Mar;84(3):192-195. DOI: 10.1111/cod.13659. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32666601.
  61. Layton D, Marshall V, Boshier A, Friedmann P, Shakir SA. *Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England*. Drug Saf. 2006;29(8):687-96. DOI: 10.2165/00002018-200629080-00005. PMID: 16872242.
  62. Marquès S, Milpied B, Foulc P, Barbarot S, Cassagnau E, Stalder JF. *Toxidermies graves au célécoxib (Celebrex) [Severe cutaneous drug reactions to celecoxib (Celebrex)]*. Ann Dermatol Venereol. 2003 Nov;130(11):1051-5. French. PMID: 14724542.
  63. Defuentes G, Lecoules S, Coutant G, Algayres JP. *Vascularite cutanée liée au rofécoxib [Rofecoxib-related cutaneous vasculitis]*. Presse Med. 2005 Aug 27;34(14):1007-8. French. DOI: 10.1016/s0755-4982(05)84101-6. PMID: 16225254.
  64. Verbeiren S, Morant C, Charlanne H, Ajebbar K, Caron J, Modiano P. *Toxidermie au célécoxib (Cerebrex(R)) avec test épicutané positif [Celecoxib induced toxiderma with positive patch-test]*. Ann Dermatol Venereol. 2002 Feb;129(2):203-5. French. PMID: 11937958.
  65. Goeschke B, Braathen LR. *Acute generalized exanthematic pustulosis: a case and an overview of side effects affecting the skin caused by celecoxib and other COX-2 inhibitors reported so far*. Dermatology. 2004;209(1):53-6. DOI: 10.1159/000078588. PMID: 15237269.

66. Murr D, Bocquet H, Lelouet H, Fischer RM, Revuz J, Cosnes A. *Toxidermies au célécoxib: 6 cas [Adverse cutaneous reaction to celecoxib: 6 cases]*. Ann Dermatol Venereol. 2003 May;130(5):519-21. French. PMID: 12843828.
67. La Grenade L, Lee L, Weaver J, Bonnel R, Karwoski C, Governale L, Brinker A. *Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors*. Drug Saf. 2005;28(10):917-24. DOI: 10.2165/00002018-200528100-00008. PMID: 16180941.
68. Atzori L, Pinna AL, Pau M, Aste N, Zucca M, Ferreli C. *Adverse cutaneous reactions to selective cyclooxygenase 2 inhibitors: experience of an Italian drug-surveillance center*. J Cutan Med Surg. 2006 Jan-Feb;10(1):31-5. DOI: 10.1007/7140.2006.00012. PMID: 17241570.
69. Bakhriansyah M, Meyboom RHB, Souverein PC, de Boer A, Klungel OH. *Cyclooxygenase selectivity and chemical groups of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the frequency of reporting hypersensitivity reactions: a case/noncase study in Vigibase*. Fundam Clin Pharmacol. 2019 Oct;33(5):589-600. DOI: 10.1111/fcp.12463. Epub 2019 Apr 22. PMID: 30860620; PMCID: PMC6850345.