



## Efectos adversos de los inhibidores selectivos de la COX-2. Crítica relacionada con su administración en los pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis

Ofmara Y. Carrillo Gutiérrez,\* Adriana G. Pérez Sánchez,\* Nicolás Medina Serriteño,\* Alain R. Rodríguez Orozco\*\*

### RESUMEN

A finales del año 2000 se introdujeron los nuevos antiinflamatorios no esteroides, especialmente los inhibidores selectivos de la COX-2, cuya función principal es bloquear la producción de las prostaglandinas y la inflamación tisular aguda. Los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen efectos analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios similares a los antiinflamatorios no esteroides tradicionales; se prescriben para disminuir el dolor y la inflamación en los pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis. Después de la introducción de los inhibidores selectivos de la COX-2, se indicó que producían efectos cardiovasculares, principalmente infartos. Esta revisión expone los efectos adversos que producen los inhibidores selectivos de la COX-2 cuando se administran en dosis elevadas, durante tiempo prolongado, en los pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis; además, comenta las recomendaciones actuales para su prescripción.

**Palabras clave:** AINE, inhibidores selectivos de la COX-2, artritis reumatoide, osteoartritis.

### ABSTRACT

At the end of 2000 the new age of AINEs was introduced, specially the selective inhibitors of the COX-2, whose main function is to block the production of the prostaglandins and the acute tissue inflammation. These inhibitors have analgesic, antithermal and anti-inflammatory effects similar to traditional AINEs; they are prescribed specifically to diminish pain and inflammation in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. After their introduction, it was reported that they can produce cardiovascular effects, mainly infarcts. This revision exposes the adverse effects that selective inhibitors of the COX-2 produce when elevated doses are administered, during prolonged time, in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis; in addition, it comments present recommendations for their prescription.

Los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa (COXIBS) son antiinflamatorios no esteroides con efecto específico en la COX-2. Su prescripción se ha limitado porque

producen episodios cardiovasculares trombóticos asociados con enfermedades crónicas.<sup>1</sup>

Desde hace tiempo se han investigado las alternativas de tratamiento para aliviar el dolor; sin embargo, algunos medicamentos han producido elevada toxicidad, incluso la muerte. Aun cuando existen fórmulas eficaces para evitar estas complicaciones, son frecuentes las indicaciones erróneas de los analgésicos y antiinflamatorios, sin considerar las características intrínsecas del paciente y el perfil de inocuidad de los fármacos. Entre 1960 y 1980 se desarrollaron los antiinflamatorios no esteroides (AINE) como alternativa para los padecimientos reumáticos y crónicodegenerativos. A finales del año 2000 se introdujeron los nuevos AINE, especialmente los inhibidores selectivos de la COX-2, cuya función principal es bloquear la producción de las prostaglandinas y la inflamación tisular aguda.<sup>2</sup> Tiempo después, la

\* Alumnos de la maestría en farmacología básica.

\*\* Especialista en alergia e inmunología, responsable del laboratorio de inmunología.

División de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas, Dr. Ignacio Chávez, de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

Correspondencia: Dr. Alain R. Rodríguez Orozco. Laboratorio de inmunología. División de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas, Dr. Ignacio Chávez, de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Retorno del Colegio Militar núm. 145, colonia Chapultepec Sur, CP 58260, Morelia, Michoacán, México. E-mail: arorozco@hotmail.com.mx  
Recibido: mayo, 2007. Aceptado: junio, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Fundación Interamericana para el Corazón, anunció que no habían estadísticas en México relacionadas con las complicaciones y muertes originadas por la prescripción descontrolada de los antiinflamatorios no esteroideos. En Estados Unidos se reportó que los pacientes con artritis reumatoide, que consumían un solo AINE durante tiempo prolongado, ingresaban al hospital por problemas cardiovasculares. En ese país, el riesgo de muerte por consumo de dichos fármacos ocupa el tercer lugar, seguido de los padecimientos cardiovasculares y el cáncer.<sup>3</sup> Otro de los riesgos que producen los AINE, muy poco documentado en México, es la elevada incidencia de infartos al miocardio. La prescripción de los AINE disminuye la eficacia de los antihipertensivos y aumenta los episodios cardiovasculares (infartos) en los pacientes mayores de 60 años.

Después de la introducción de los COXIBS se indicó su asociación con efectos cardiovasculares. Algunos estudios refieren que la posibilidad de sufrir algún padecimiento cardiaco (infartos) es similar entre los pacientes que no consumen medicamentos para el dolor y los usuarios de algunos COX-2.<sup>3,4</sup> Las preguntas relacionadas con la inocuidad cardiovascular de los COXIBS, por la industria farmacéutica, médica y la población, incitó a la ejecución de varios protocolos para evaluar su perfil farmacológico.

Esta revisión expone los efectos adversos que producen los inhibidores selectivos de la COX-2 cuando se administran en dosis elevadas, durante tiempo prolongado, en los pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis; además, comenta las recomendaciones actuales para su prescripción.

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

La caracterización de la estructura tridimensional de las ciclooxigenasas, mediante estudios cristalográficos y de fluorescencia, permitió conocer el mecanismo de acción de los AINE.<sup>5</sup> La función de estos últimos es bloquear la COX, mediante enlaces de hidrógeno, cuando se enlazan con la arginina polar en la posición 120. La selectividad de los AINE requiere de la isoleucina para la COX-1, y de la valina para la COX-2 en la posición 523 de cada enzima.<sup>6</sup> Se ha

demostrado que la sustitución de valina por isoleucina convierte a la COX-1 en una enzima capaz de ser inhibida por sustancias selectivas para la COX-2. Los inhibidores de la COX-2 tienen un grupo sulfonato, anillos aromáticos 1,2,3, que se acomodan para formar una especie de triángulo, y un grupo aceptor de puentes de hidrógeno, en el anillo 2, para formar el "farmacóforo", es decir, la parte de la molécula que se une al sitio activo.<sup>7</sup> La COX-2 es una enzima que se estimula en respuesta a la inflamación; se expresa en los focos inflamatorios, neoplásicos y en ciertos procesos fisiológicos; además, es responsable de la producción de prostaglandinas proinflamatorias.<sup>8</sup> La COX-2 no se detecta en la mayor parte de los tejidos en estado basal. Con el desarrollo de los inhibidores selectivos, se ha comprobado que la COX-2 no sólo participa en los procesos inflamatorios sino también en las funciones reguladoras u otros procesos patológicos; aparece en determinadas situaciones en el riñón, el cerebro, la mucosa colónica, en algunas neoplasias y en los osteoclastos.<sup>9,10</sup>

Los efectos cardiovasculares de los COXIBS son similares a los que ocasionan varios AINE: vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria, inhibición de la proliferación del músculo liso vascular y predisposición a la aterogénesis.<sup>11</sup> Los inhibidores selectivos de la COX-2 producen retención de líquidos, edemas y disminución del efecto hipotensor de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECAs);<sup>12</sup> dolor abdominal, hipertensión, pirosis, epigastralgia, diarrea, cefalea y prurito. En menor frecuencia provocan astenia, fatiga, dolor torácico, estreñimiento, úlceras bucales, vómito, depresión, tinnitus, aumento de peso, calambres, insomnio, disnea y dermatitis. Estos efectos aumentan cuando se administran dosis elevadas durante tiempo prolongado, especialmente en los ancianos; por lo tanto, se sugiere ajustar la dosis y el periodo de tratamiento, al mínimo posible, para controlar o disminuir los síntomas.<sup>13</sup>

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen efectos analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios

similares a los AINE tradicionales. Mantienen poco o ningún efecto uricosúrico y de antiagregación plaquetaria; también inhiben la síntesis de las prostaglandinas vasculares, pero no la del tromboxano plaquetario (es dependiente de la COX-2), por lo que facilitan la trombogénesis. Los inhibidores selectivos de la COX producen menor toxicidad para el aparato digestivo y su administración se realiza en dosis única. Estos fármacos modifican la función renal, pues la COX-2 se expresa principalmente en el riñón y su bloqueo se asocia con edemas, hipotensión, hipertensión e insuficiencia renal.<sup>14</sup> La excreción de sus productos activos es mínima y retarda la cicatrización de las úlceras. Aún no se ha establecido su inocuidad para los niños, pues varios estudios se detuvieron cuando se señalaron diversos efectos cardiovasculares. En los ancianos y pacientes de raza negra se sugiere iniciar con una dosis menor a la recomendada, ya que producen elevado riesgo de efectos cardiovasculares; en los pacientes jóvenes es preferible prescribir los AINE clásicos, ya que con los COXIBS es elevado el riesgo de manifestar reacciones gastrointestinales graves.<sup>14-17</sup> Varios estudios han analizado el perfil de inocuidad cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 para las enfermedades reumáticas (cuadro 1).<sup>18-23</sup> Algunas limitaciones de los ensayos clínicos señalan que numerosos pacientes abandonan los estudios, no se exploran los efectos adversos al retirar el fármaco, no se realizan exámenes de imagenología clínica y funcional de las afecciones cardiovasculares (previas al ensayo), no se estratifica el riesgo de episodios adversos relacionados con la enfermedad o con los fármacos que se consumen adicionalmente para otros padecimientos, y enfermedades agudas que se manifiestan durante el ensayo.

## FARMACOVIGILANCIA

### Inhibidores selectivos de la COX-2

La Administración Federal de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos, registró en los últimos años un promedio de 85 fármacos, de los cuales sólo tres (por año) representaron lo que se considera novedad terapéutica. El registro de nuevos medicamentos

(modificaciones en su preparación farmacéutica) debe tener diferencias en su farmacocinética, que resulten en mejoras de los esquemas posológicos y ventajas adicionales sobre algunos existentes en el mercado. Estas son estrategias comerciales de las grandes compañías farmacéuticas para establecer su presencia en el mercado internacional. El registro de un producto farmacéutico, ante la autoridad sanitaria, necesita la ejecución de varios estudios que comprueben su inocuidad y eficacia. Éstos deben ser escalonados, controlados, multicéntricos de fase III o ensayos con pocos pacientes que demuestren la inocuidad y eficacia del fármaco en la población general o en las que puedan surgir reacciones adversas. Además, es importante contar con un sistema de farmacovigilancia (doble mecanismo de inocuidad del nuevo fármaco que se introduce a México por las empresas farmacéuticas transnacionales), con el propósito de conocer las reacciones adversas para las poblaciones poco favorecidas (mujeres embarazadas, ancianos y niños) que no participan en los ensayos clínicos iniciales.

México carece de un sistema efectivo de farmacovigilancia. Esto se demuestra con la automedicación en la mayor parte de la población, pues consume un sinnúmero de pastillas para calmar sus afecciones. Es importante promover la información relacionada con los efectos adversos provenientes de otros países, con la finalidad de conocer el comportamiento del fármaco<sup>24</sup> y orientar los estudios posteriores en nuestro medio. La Academia Nacional de Medicina, las autoridades de la Secretaría de Salud y Asistencia (SSA) y la Asociación de Médicos de Latinoamérica en Artritis Reumatoide (AMELAR), informaron las complicaciones que origina la mala prescripción y el tratamiento prolongado de los medicamentos. En agosto del 2005 se realizó el Foro Nacional de Farmacovigilancia, en el auditorio de la Academia Nacional de Medicina, en el cual se analizaron los AINE (desde la perspectiva del reumatólogo y alergólogo) y los inhibidores selectivos de la COX-2 (celecoxib y rofecoxib) que se introdujeron a México en año 2003.<sup>25</sup>

Los AINE con mayor comercialización en el mercado mexicano, además del ketorolaco y el

Cuadro 1. Análisis del perfil de seguridad cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 en pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis

Autores del estudio	Tipo de estudio	Duración	Objetivo	Pacientes y fármacos involucrados	Seguridad cardiovascular	Conclusiones
Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R. (2000) <sup>18</sup>	Aleatorizado controlado	9 meses	Comparar eficacia y toxicidad gastrointestinal y efectos cardiovasculares de Rofecoxib contra Naproxeno en pacientes con artritis reumatoide	8,076 pacientes involucrados Rofecoxib 50mg diarios recibieron 4047 pacientes. Naproxeno 500 mg c/12 h recibieron 4,029 pacientes.	Riesgo relativo de efectos cardiovasculares de Rofecoxib 1.7% Naproxeno 0.7%	Se observó incremento en eventos cardiovasculares trombóticos en pacientes con historia cardiovascular que recibieron Rofecoxib.
Chan y col. (2002) <sup>19</sup>	Aleatorizado controlado	24 semanas	Reconocer efectos adversos en el aparato cardiovascular.	287 pacientes involucrados. Celecoxib 400 mg/día recibieron 144 pacientes. Diclofenaco 150 mg/día recibieron 143 pacientes.	Similar frecuencia de eventos adversos cardiovasculares en ambos grupos.	En el grupo que recibió Celecoxib algunos desarrollaron infarto agudo de miocardio.
Collantes E, Curtis SP, Lee KW, et al. (2002) <sup>20</sup>	Aleatorizado controlado multicéntrico	12 semanas	Comparar efectos adversos en el aparato cardiovascular en pacientes a los que se administró etoricoxib y a los que se les administró naproxeno.	891 pacientes involucrados (52.82% mujeres) con Artritis Reumatoide y con 6 meses tomando ácido acetilsalicílico 100 mg/día. Etoricoxib 90 mg/día recibieron 353 pacientes. Naproxeno 1000 mg/día recibieron 181 pacientes. Placebo recibieron 357 pacientes.	Hubo 52% más efectos adversos de hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva y edema periférico en el grupo que recibió etoricoxib.	Durante el estudio se desarrollaron efectos adversos como infarto al miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva en el grupo tratado con etoricoxib, y menos efectos adversos cardiovasculares en el grupo que recibió naproxeno, no hubo suficientes datos que explicaran el por que abandonaron el estudio muchos pacientes.
Kivitz A, Einsen G, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. (2002) <sup>21</sup>	Aleatorizado controlado, multicéntrico	12 semanas	Comparar efectos adversos cardiacos y cerebrales entre pacientes con artritis que recibieron celecoxib respecto a aquellos que recibieron naproxeno	1,061 pacientes involucrados con artrosis. 62.22% fueron mujeres. Recibieron Celecoxib 100 mg/día 216 pacientes. Recibieron Celecoxib 200 mg/día 207 pacientes y recibieron Celecoxib 400 mg/día 213 pacientes. Naproxeno 100 mg/día recibieron 207 pacientes y placebo recibieron 218 pacientes.	Edema periférico e hipertensión arterial se observó en el grupo que recibió celecoxib.	Se observaron estos efectos adversos en el grupo que recibió celecoxib, los efectos adversos disminuyeron al retirar el fármaco.
Simon LS, Weaver AL, Graham DY. (1999) <sup>22</sup>	Aleatorizado controlado multicéntrico	12 semanas	Comparar efectos cardiacos y cerebrales entre pacientes que recibieron celecoxib y los que recibieron naproxeno	1,149 pacientes involucrados. Celecoxib 100 mg diarios recibieron 218 pacientes. Celecoxib 200 mg diarios recibieron 218 pacientes y Celecoxib 400 mg/día recibieron 218 pacientes. Naproxeno 500 mg/día recibieron 225 pacientes y recibieron placebo 270 pacientes.	Efectos adversos como hipertensión arterial y edema periférico en el grupo que recibió celecoxib.	Hubo más efectos adversos cardiovasculares en el grupo que recibió celecoxib 100, 200 y 400 mg que en el grupo que recibió naproxeno.
Bensen W, Weaver A, Espinosa L. (2002) <sup>23</sup>	Aleatorizado controlado	12 semanas	Comparar efectos cardiacos y cerebrales entre pacientes con artritis reumatoide que recibieron Valdecoxib y los que recibieron naproxeno.	1,090 pacientes involucrados con Artritis Reumatoide de al menos 6 meses de diagnóstico. Valdecoxib 10 mg/día recibieron 209 pacientes. Valdecoxib 20 mg/día recibieron 212 pacientes y Valdecoxib 40 mg/día recibieron 221 pacientes. Recibieron 500 md/día de naproxeno 226 pacientes y placebo 222 pacientes.	Eventos Tromboembólicos; angina de pecho, infarto al miocardio, alteraciones coronarias e hipertensión arterial a las 3, 6 y 12 semanas en el grupo que tomó Valdecoxib.	No se discriminó el tipo y duración de eventos cardiacos. Hubo más efectos cardiovasculares debido a alteraciones coronarias en el grupo que tomó Valdecoxib. Respecto a la frecuencia de hipertensión arterial no hubo diferencia entre ambos grupos.

metamizol, comprenden a la aspirina, el diclofenaco, ibuprofeno y paracetamol; los nuevos AINEs comercializados en México para los que se ha sugerido se revise la información de inocuidad de su prescripción por recomendación de organismos internacionales de farmacovigilancia y asociaciones médicas incluyen: celecoxib, valdecoxib, nimesulide, meloxicam, rofecoxib y etoricoxib. Las asociaciones médicas (nacionales y extranjeras) advierten, desde el punto de vista reumatológico: que la prescripción de uno de estos fármacos debe hacerse después de establecer la rentabilidad médica (riesgo/efectividad) para cada paciente y con base en esto elegir el medicamento que mejor convenga.<sup>26,27</sup> La empresa farmacéutica Pfizer ha enviado reportes continuos de farmacovigilancia a la Comisión Federal para la Prevención de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), de la Secretaría de Salud y Asistencia (SSA) de México, con el propósito de colocar leyendas que prevengan al público sobre los distintos riesgos que producen los medicamentos antiinflamatorios de nueva generación (inhibidores específicos de COX-2).<sup>28,29</sup> A raíz de las recomendaciones de la COFEPRIS, FDA y EMEA (*European Medicines Agency*), cada año se convoca a los profesionales de salud y al público en general, a participar en las reuniones sobre el adecuado tratamiento del dolor y la inocuidad de los analgésicos que se administran. Dichas reuniones las realiza la Federación Latinoamericana de Asociaciones para el Estudio del Dolor (FEDELAT). En abril del 2005 convocó a sus presidentes a una reunión extraordinaria en Bogotá, Colombia, donde evaluaron la inocuidad de los analgésicos, en relación con la información científica y regulatoria más reciente. Para julio de ese mismo año, esta federación definió las acciones para el periodo 2005 a 2008.

La FDA recomendó hacer más estricta y ampliar la información vinculada con la inocuidad de los AINE, en particular la de los inhibidores de la COX-2, y realizar estudios básicos, clínicos y epidemiológicos. Debido al elevado riesgo de episodios trombóticos y reacciones dermatológicas graves se retiraron del mercado el rofecoxib y valdecoxib. La FEDELAT orientó a reforzar la educación médica continua, ofrecer información de calidad para la prescripción,

dosis y vías de administración para los pacientes a quienes se prescribe AINE, principalmente en los ancianos, niños, pacientes con gastropatías, antecedentes de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, hematológica, hepática y reacciones alérgicas.

Las empresas deben proporcionar información asociada con los riesgos, contraindicaciones y advertencias para su prescripción. La FDA, el 7 abril del 2005, anunció los cambios relacionados con la inocuidad de los antiinflamatorios no esteroides, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, y ordenó a Pfizer retirar el Bextra (valdecoxib) del mercado, debido a su inadecuado perfil de inocuidad, e incluir las advertencias especiales en las cajas de Celebrex (celecoxib). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) anunció acciones regulatorias contra los inhibidores de la COX-2. El 17 de febrero del 2005 concluyó que dichos medicamentos mostraron elevado riesgo de episodios cardiovasculares (infartos y trombosis cerebral) cuando se administraban dosis elevadas durante tiempo prolongado.<sup>30</sup> Se recomienda a los médicos recetar dosis bajas de los COXIBS, con el menor tiempo posible, y vigilar su comportamiento en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular o con hipertensión, dislipidemia, diabetes, tabaquismo y enfermedad arterial periférica.

## CONCLUSIÓN

Los antiinflamatorios han ocupado un lugar importante para el tratamiento de la artritis reumatoide y osteoartritis. En los pacientes con estas enfermedades debe realizarse, frecuentemente, un reajuste de la dosis, en especial de los inhibidores selectivos de la COX-2. Estos fármacos no deben considerarse antiinflamatorios de primera línea; en los pacientes que se prescriban en necesario efectuar una valoración cardiovascular previa. Es importante estudiar los mecanismos fisiológicos regulados por las prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, debido a los diversos fenómenos en los que participan y a las funciones que regulan su formación e inactivación en procesos patológicos



específicos. Los inhibidores selectivos de la COX-2, aunque han demostrado su eficacia en tratamientos prolongados, disminuyen su inocuidad cuando se prescriben dosis mayores a las recomendadas durante tiempo prolongado. Debe evitarse su prescripción en los ancianos, niños, jóvenes, pacientes hipertensos (principalmente de raza negra) o con antecedentes cardiovasculares, trombosis, anginas y arritmias. Es importante realizar nuevos estudios farmacogenéticos, farmacológicos y clínicos en los pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide que consumen COXIBs durante periodos prolongados. La reorganización en la farmacovigilancia, desde la atención primaria hasta la Secretaría de Salud, es un compromiso para el pueblo mexicano y para los que están implicados en la prescripción, distribución, comercialización e investigación farmacológica. La farmacovigilancia compromete a las autoridades sanitarias, académicos, médicos, farmacéuticos e industria farmacéutica, a ofrecer mejores opciones terapéuticas para la población.

## REFERENCIAS

- Begaud B, Chaslerie A, Carne X, Banwarth B, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with analgesics and NSAID use: a case-control study. *J Rheumatol* 1993;20(8):1443-44.
- Vladislavovna DS, Torres-Arreola LP, Reyes-Morales H. Analgésicos antiinflamatorios no esteroides en la terapia del dolor. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006;44(6):565-72.
- Clough JD, Lambert T, Millar RD. Lo último en osteoartritis. The Cleveland Clinic. Dirección URL: <<http://www.drscope.com/privados/revistas/atencuon/may97/osteor.htm>> [Consultada 03/03/07].
- Cruz-Martínez EA. Alertan expertos sobre efectos colaterales de antiinflamatorios. La Jornada. Dirección URL: <<http://www.jornada.unam.mx/2005/09/03/039n1soc.php>> [Consultada: 03/03/07].
- Montero A. Analgésicos antiinflamatorios COX-2: perspectivas terapéuticas. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2000;47:51-52.
- Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol* 1997;24:15-19.
- Soledad DM, Falivenne MA, Pérez-Fernández JM, Mihal ML. Coxibs en la artritis reumatoidea. *Rev Posgr Via Cátedra de medicina* 2004;136:6-8.
- Lanas A, Piqué JM, Ponce J. Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroides: posición de los inhibidores de la Cox-2. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:22-36.
- Luna JA, Aguilar BJ. Intoxicación por antiinflamatorios no esteroideos. *AMMVEPE* 1999;3:93-95.
- Banchero P, Giachetto G, Telechea H, Speranza N, Seade C. Seguridad de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2. *Rev Med Uruguay* 2004;20:136-44.
- Salido M, Abasolo L, Bañares A. Revisión de los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. *Inf Ter Sist Nal Salud* 2001;25:46-52.
- Luján M, López-Martínez M, Guajardo R, Castañeda JL, y col. Farmacología de los COXIB. Especificidad vs selectividad. *Rev Méd Hosp Gen Méx* 2001;64(Supl 1):140-44.
- González PR, Poza GP, Vives CR. Antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). *Alergol Inmunol Clin* 2002;17:247-54.
- Feria M. Fármacos analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos artríticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4ª ed. Barcelona: Masson, 2003;pp:375-408.
- Kaufman WE, Andreasson KI, Isakson PC, Worley PF. Cyclooxygenase and the central nervous system. *Prostaglandins* 1997;54:601-24.
- Herschman HP. Prostaglandin synthetase 2. *Biochem Biophys Acta* 1996;1299:125-40.
- Grosser T, Fries S, Fitzgerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006;116:4-15.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- Chang FK, Hung L, Suen B, Wu JC, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.
- Collantes E, Curtis SP, Lee KW, Casas N, et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Fam Pract* 2003;22:10.
- Kivitz A, Eisen G, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. Randomized placebo-controlled trial comparing efficacy and safety of valdecoxib with naproxen in patients with osteoarthritis. *J Fam Pract* 2002;51:530-7.
- Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1921-8.
- Bensen W, Weaver A, Espinosa L, Zhao WW, et al. Efficacy and safety of valdecoxib in treating the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a randomized controlled comparison with placebo and naproxen. *Rheumatology* 2002;41:1008-16.
- Valenzuela F. Seminario: El Ejercicio actual de la medicina. Novedades terapéuticas: una revisión sobre la ética de su prescripción. Dirección URL: <[http://www.facmed.unam.mx/eventos/seam2k1/2003/ponencia\\_feb\\_2k3.htm](http://www.facmed.unam.mx/eventos/seam2k1/2003/ponencia_feb_2k3.htm)> [Consulta 03/03/07].
- Rubio SE, Herrera CG, Álvarez NJ. Efecto del tratamiento a corto plazo con antiinflamatorios no esteroideos en la

- presión arterial media. Un ensayo clínico aleatorizado. *Reumatol Clin* 2006;2(1):10-14.
26. Dillon A. Guidance on the use of cyclooxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Tech Apprai Guid* 2001;27:4.
27. Periodismo de Ciencia y Tecnología. Investigación y Desarrollo. Analgésicos antiinflamatorios, el cuidado de uso. 2000. Dirección URL: <<http://www.invdes.com.mx/antiores/Septiembre2000/htm/farma.html>> [Consulta 02/03/07].
28. Domosbian D. Pfizer e información de efectos en México. "Inicia Pfizer colocación de leyendas preventivas para antiinflamatorios". 2005. Dirección URL: <<http://www.essentialdrugs.org/efarmacos/archive/200502/msg00018.php>> [Consulta 02/03/07].
29. Ferrer-Guerra JM. La artrosis y la artritis, dos enfermedades de cuidado. 2006. Dirección URL: <<http://www.klip7.cl/blogsalud/tercera/2006/03/la-artrosis-y-artritis-dos.html>> [Consulta 01/03/07].
30. La Seguridad de los Analgésicos. FEDELAT. Dolor de cara al futuro. Información Básica. 2005. Dirección URL: <<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/cox2/default.htm>> [Consulta 01/03/07].

## Congreso Internacional Inmunoterapia en Alergología

Del 3 al 5 de octubre del 2007

Balneario Santa Lucía, Camagüey, Cuba

### Temas

Asma	Pruebas cutáneas e inmunoterapia
Alergia de las vías respiratorias superiores	Métodos estandarizados para la inducción de esputo en la investigación de inflamación de la vía aérea en asma y tos crónica
Conjuntivitis alérgica	Diagnóstico <i>in vitro</i> en las enfermedades alérgicas
Alergia a insectos	Evidencias científicas de la inmunoterapia
Alergia a fármacos	Reacciones adversas a la inmunoterapia
Alergia alimentaria	
Vacunas antialérgicas. Experiencias nacionales e internacionales sobre producción y calidad	
Adyuvantes de vacunas antialérgicas	

### Informes:

Agencia de Viajes Especializados Universitur  
Tel.: 53-32-292561

[www.sci.sld.cu](http://www.sci.sld.cu)