

**Leobardo
Terán-Estrada,¹
Juan Manuel
Miranda-Limón,²
Federico
Galván-Villegas³**

Riesgo cardiovascular derivado de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa

¹Hospital General Regional 1, Morelia, Michoacán
²Departamento de Reumatología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Distrito Federal, México
³Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco

Instituto Mexicano del Seguro Social

Comunicación con:
Leobardo Terán-Estrada.
Tel: (443) 312 2880
o 312 1616,
extensión 558.
Fax: (443) 315 8346.
Correo electrónico:
leobardoteranestrada
@hotmail.com

RESUMEN

Alrededor de 30 millones de personas toman diariamente un antiinflamatorio no esteroide (AINE), cuyas indicaciones básicas son la disminución del dolor y la mejoría de la función articular. La intolerancia gastrointestinal que pueden provocar llevó al desarrollo de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COXIB), con un mejor perfil de seguridad gastrointestinal. Sin embargo, desde 1999 se ha demostrado que los COXIB producen eventos adversos cardiovasculares. Otros estudios ratificaron una mayor frecuencia de eventos adversos cardiovasculares independientemente del uso de aspirina como antiagregante. Esto ha llevado a suponer que se trata de un efecto de clase de los COXIB, por lo que antes de su utilización se sugiere evaluar el riesgo cardiovascular. Los pacientes con factores de riesgo gastrointestinal y sin riesgo cardiovascular pueden utilizar un AINE más un agente gastroprotector o un COXIB. Aun cuando algunos medicamentos, como el rofecoxib, han salido del mercado por el aumento en el riesgo cardiovascular, se siguen utilizando libremente otros COXIB. Por este motivo se hace una revisión de la seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales y de los COXIB, con el fin de conocer ventajas y limitaciones de este grupo de medicamentos.

SUMMARY

It has been estimated that 30 million people worldwide take a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) daily. The main clinical objectives of these drugs are both to reduce joint pain and to improve joint function. However, gastrointestinal adverse events lead to the development of cyclooxygenase selective inhibitors (COXIB) with a better gastrointestinal safety profile. Since 1999, COXIB shown capacity to develop cardiovascular adverse events. Subsequent discoveries confirm overall risk of cardiovascular events. The increased cardiovascular risk occurred both in patients who were taking aspirin and in those who were not. Similar results with different COXIB appears to be a class effect of the COX-2 inhibitors, so patient risk factors must be identified and used in treatment decision making. Patients with gastrointestinal risk factors and no cardiovascular risk may benefit from use of a gastroprotective agent plus a nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a COXIB. We review assays whose objective was to study cardiovascular security of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COXIB for known advantages and limitations of these drugs.

Palabras clave

- ✓ riesgo cardiovascular
- ✓ riesgo gastrointestinal
- ✓ inhibidores de la ciclooxigenasa
- ✓ antiinflamatorios no esteroides

Key words

- ✓ cardiovascular diseases
- ✓ gastrointestinal diseases
- ✓ cyclooxygenase inhibitors
- ✓ nonsteroidal anti-inflammatory agents

Recibido: 8 de agosto de 2006

Aceptado: 22 de mayo de 2007

Introducción

El uso de medicamentos antiinflamatorios es una práctica común en diferentes enfermedades reumáticas, principalmente osteoartritis, artritis reumatoide y espondiloartropatía seronegativa, en las cuales la inflamación representa un papel sustantivo en la génesis de la enfermedad. Existen características propias que permiten distinguir estos padecimientos y que a su vez condicionan diferentes riesgos de eventos adversos gastrointestinales y cardiovasculares con el tratamiento antiinflamatorio.

Desde la aparición de la aspirina hace más de 100 años se ha demostrado las ventajas de utilizar este medicamento en el control de diversos estados patológicos. Posteriormente, los avances tecnológicos y científicos han permitido que la aplicación de los antiinflamatorios no esteroides (AINE) sea más segura y que se conserve la capacidad antiinflamatoria. A pesar de ello, las complicaciones gastrointestinales de los AINE han limitado su utilización, principalmente en población mayor de 65 años de edad, en la cual son más comunes algunas enfermedades reumáticas como la osteoartritis.

Aunque los estudios endoscópicos indican que las úlceras gástricas o duodenales se presentan en 15 a 30 % de los pacientes que regularmente toman AINE, la principal preocupación clínica son los problemas gastrointestinales relevantes, como el sangrado. Se ha estimado que más de 100 mil pacientes requieren hospitalización y cada año en Estados Unidos mueren 16 500 como resultado de eventos gastrointestinales secundarios al uso de antiinflamatorios no esteroides.

La mayoría de los AINE inhibe tanto ciclooxigenasa-1 (COX-1) como ciclooxigenasa-2 (COX-2), isoenzimas que participan en la síntesis de prostaglandinas. La COX-1 se expresa constitutivamente y genera prostanoideos involucrados en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gastrointestinal y de la agregación plaquetaria, en tanto que en el sitio de la inflamación la COX-2 es inducida para generar prostaglandinas que son mediadoras de la inflamación y el dolor.¹ Los efectos antiinflamatorios de los AINE no selectivos (los que inhiben tanto COX-1 como COX-2) parecen estar mediados a través de la inhibición de COX-2, en tanto que sus efectos nocivos en el tracto gastrointestinal así como sus efectos antiplaquetarios ocurren primariamente a través de la inhibición de COX-1. Los agentes que inhiben selectivamente a COX-2 (COXIB) tienen efectos antiinflamatorios y analgésicos similares a los de los AINE no selectivos, pero inducen significativamente menos trastornos clínicos gastrointestinales.^{2,3}

Los COXIB encontraron una rápida aceptación en la práctica clínica. Aun cuando los inhibidores de COX-2, celecoxib y rofecoxib, están asociados con menor riesgo de eventos gastrointestinales que los AINE no selectivos, la seguridad cardiovascular de estos agentes ha sido cuestionada en base a los resultados de diferentes investigaciones.

Ensayos a gran escala de seguridad gastrointestinal con rofecoxib y celecoxib comprobaron que ambos fármacos reducen el desarrollo de lesiones gastrointestinales comparados con los AINE no selectivos, pero los riesgos sobre la se-

Cuadro I
Eventos vasculares y mortalidad en el estudio VIGOR

	Infarto agudo del miocardio		Mortalidad cardiovascular (%)	Evento cerebrovascular (%)	Mortalidad general (%)
	Pacientes (n)	Eventos (%)			
Rofecoxib	45	46 (0.4)*	0.2	0.2	0.5
Naproxeno	20	20 (0.1)	0.2	0.2	0.4

*Riesgo relativo de 2.38 (IC 95 % = 1.39-4, $p < 0.001$)
VIGOR = Vioxx and Gastrointestinal Outcomes Research

guridad cardiovascular ha generado serias dudas acerca del equilibrio entre seguridad y eficacia. Además del debate alrededor de su posible asociación con el infarto agudo al miocardio, los COXIB pueden ocasionar eventos adversos renales similares a los causados por los AINE no selectivos, elevando la resistencia vascular y reduciendo la perfusión renal en individuos susceptibles.

De tal manera, en los últimos años ha aumentado la controversia en ese sentido, por esa razón nuestra propuesta es revisar la bibliografía publicada al respecto en la literatura médica internacional, con el fin de que el uso racional de estos fármacos permita controlar la inflamación y disminuir la posibilidad de eventos adversos.

Rofecoxib

A partir de 1999 cuando aparecieron en el mercado los primeros COXIB, en diversos ensayos clínicos se hizo evidente que estas nuevas moléculas podrían tener efectos diferentes a los AINE en cuanto al perfil de seguridad. Esto fue notorio al conocer los resultados del estudio VIGOR (*Vioxx and Gastrointestinal Outcomes Research*),² en el cual se compararon 50 mg de rofecoxib al día contra 500 mg de naproxeno cada 12 horas en una población de aproximadamente ocho mil personas con artritis reumatoide, a las cuales no se les permitió la utilización de dosis antiagregante plaquetaria de ácido acetilsalicílico, a pesar de que un porcentaje de esa población tenía factores de riesgo cardiovascular. El punto final primario del estudio fue valorar la seguridad gastrointestinal del medicamento comparado con naproxeno. Un hecho que no debe soslayarse fue que se utilizó el doble de la dosis de rofecoxib (50 mg) que habitualmente se emplea en condiciones de la práctica clínica y que los pacientes con artritis reumatoide tienen mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular que la población general. En los resultados del estudio se observó que la dosis de rofecoxib produjo una reducción de 54 % en los eventos adversos digestivos altos. Sin embargo, también se demostró que el naproxeno se asoció a un número significativamente menor de eventos adversos cardiovasculares (infarto del miocardio no fatal, enfermedad

vascular cerebral no fatal y muerte súbita) en comparación con rofecoxib (0.8 % para rofecoxib contra 0.4 % para naproxeno, $p < 0.05$), esta diferencia se atribuyó principalmente a una incidencia elevada de infarto del miocardio en el grupo de pacientes que tomaron rofecoxib. El riesgo relativo para un evento cardiovascular fue de 2.38 (IC 95 % = 1.39-4.00, $p < 0.0001$) (cuadro I).

Celecoxib

El estudio CLASS (*Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*),³ desarrollado para analizar la seguridad gastrointestinal de celecoxib comparado con dos AINE no selectivos, incluyó aproximadamente una cantidad de sujetos similar al estudio VIGOR, sin embargo, esta población estaba compuesta por pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide, la primera de las cuales tiene menor riesgo cardiovascular comparada con la segunda. Por otra parte, en este ensayo sí se permitió la utilización de dosis bajas de aspirina como antiagregante plaquetario. Los resultados mostraron que celecoxib tenía un perfil de seguridad gastrointestinal mejor que los dos AINE no selectivos, y en relación a la seguridad cardiovascular que no había diferencia significativa entre celecoxib, diclofenaco e ibuprofeno (cuadro II). Sin embargo, este ensayo informó los datos de aproximadamente la mitad del tiempo programado (seis de 12 meses) y cuando los datos estuvieron completos se pudo evidenciar que no existía una diferencia clara en los puntos finales de seguridad gastrointestinal entre celecoxib y los AINE con los que se había comparado.⁴ Por

Cuadro II
Eventos adversos vasculares en el estudio CLASS*

	Infarto agudo del miocardio		Angor pectoris		Evento cerebrovascular	
	n	%	n	%	n	%
Celecoxib	10	0.3	24	0.6	5	0.1
AINE	11	0.3	22	0.6	10	0.3

CLASS = *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*

otra parte, al hacer una revisión del promedio anualizado de infarto del miocardio comparando los resultados del ensayo VIGOR y CLASS se observó que las cifras eran similares: 0.74 y 0.80 %, respectivamente.⁵

Después de la publicación de los estudios VIGOR y CLASS aparecieron varios ensayos que analizaban de diferente manera y en poblaciones distintas la seguridad cardiovascular de los COXIB, generando resultados que incrementaron la controversia. En este sentido, el trabajo de Konstam,⁶ un análisis agrupado de 23 estudios de fase IIb a V con rofecoxib que incluyeron a 28 mil pacientes y cuyo punto de desenlace fue el establecido por el *Antiplatelet Trialists' Collaboration* (APTC), que incluye muerte de origen cardiovascular, hemorrágica o desconocida, infarto del miocardio no mortal o enfermedad vascular cerebral no mortal, demostró que el riesgo relativo de que se cumpliera el punto de desenlace fue de 0.84 (IC 95 % = 0.51-1.38) al comparar rofecoxib con placebo; en la comparación de rofecoxib contra AINE no naproxeno el riesgo relativo fue de 0.79 (IC 95 % = 0.040-1.55), aunque esta comparación se efectuó solamente en pacientes con osteoartritis y 1.69 (IC 95 % = 1.07-2.69) al comparar rofecoxib contra naproxeno. De esta manera se concluyó que no existía ningún riesgo cardiovascular al utilizar rofecoxib comparado con placebo y con AINE no naproxeno y que la diferencia entre rofecoxib y naproxeno se podría deber principalmente al efecto antiplaquetario del naproxeno. Sin embargo, no se excluyó la posibilidad de que el riesgo elevado con rofecoxib fuese debido a que no se utilizó aspirina en la

población con artritis reumatoide y riesgo cardiovascular alto.⁷

En contra de la postura anterior se publicaron diversas evidencias que confirmaron la existencia de un riesgo cardiovascular elevado con rofecoxib. Un ensayo de casos y controles de 54 475 pacientes de más de 65 años demostró que el uso actual (la ingesta al momento de realizar el ensayo) de rofecoxib se asociaba con un riesgo relativo elevado de infarto agudo del miocardio comparado con celecoxib (razón de momios 1.24, IC 95 % = 1.05-1.46, $p = 0.011$) y con no AINE (razón de momios 1.14, IC 95 % = 1.00-1.31, $p = 0.054$). De la misma forma se demostró que el riesgo relativo se elevaba al utilizar dosis de rofecoxib mayores de 25 mg/día y que esta elevación del riesgo relativo ocurría preferentemente en los primeros 90 días de tratamiento.⁸

Esta controversia se finalizó el 30 de septiembre de 2004 cuando Merck anunció el retiro del mercado de rofecoxib debido a su elevado riesgo cardiovascular, fundamentado en los resultados del estudio APPROVE que se encontraba corriendo en 2568 pacientes con adenoma colorrectal, en quienes se compararon 25 mg de rofecoxib con placebo con el fin de prevenir la recurrencia de pólipos colónicos neoplásicos. Los criterios de exclusión del ensayo fueron hipertensión no controlada (>165/95 mm Hg) e insuficiencia cardíaca crónica, sin embargo, se pudieron incluir pacientes con riesgo cardiovascular elevado (antecedentes de infarto de miocardio) y se permitió la utilización de dosis bajas de aspirina en 20 % de la población de estudio, en un seguimiento a tres años.

Cuadro III
Eventos adversos vasculares en el estudio APPROVE

Evento adverso	Rofecoxib			Placebo			RR (IC 95 %)
	n	%	Prom. 100 paciente/año	n	%	Prom. 100 paciente/año	
Evento cardíaco	31	2.4	101.0	12	0.9	0.36	2.80 (1.44-5.45)
Infarto del miocardio	21			3			
Evento cerebrovascular	15	1.2	0.5	7	0.5	0.21	2.32 (0.89-6.74)
Isquemia cerebral	11			6			

RR = riesgo relativo

El estudio fue suspendido por razones de seguridad, después de observarse en un análisis preliminar que existía el doble de riesgo de un evento cardiovascular en los pacientes que tomaban rofecoxib comparados con los placebo (riesgo relativo de 1.96, IC 95 % = 1.20-3.19, $p = 0.007$). El riesgo relativo para un punto final del APTC fue de 2.25 (IC 95 % = 1.24-4.08, $p = 0.008$). Se presentaron 25 eventos cardiovasculares confirmados en 3315 pacientes-año en el grupo placebo (0.75 eventos por 100 pacientes-año) y 45 en 3041 pacientes-año que tomaban rofecoxib (1.48 eventos por 100 pacientes año). Los resultados reflejan un desequilibrio en la presencia de infarto del miocardio e isquemia cerebrovascular, sin embargo, estas diferencias se observaron después de 18 meses de tratamiento.

Debe señalarse que la utilización basal de dosis bajas de aspirina o bien durante más de la mitad del seguimiento, no demostró una interacción significativa entre eventos trombóticos serios y los subgrupos de análisis.⁹ El cuadro III muestra los eventos trombóticos serios confirmados.

Una situación muy parecida ocurrió con celecoxib. El estudio APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) incluyó a 2035 pacientes sometidos a polipectomía endoscópica, con el fin de comparar la reducción de pólipos adenomatosos en colon y recto, uno y tres años después del procedimiento utilizando 200 y 400 mg de celecoxib dos veces al día contra placebo, permitiendo el uso de aspirina para prevención cardiovascular. Después de un seguimiento promedio de 2.8 a 3.1 años, los enfermos que recibieron

200 mg dos veces al día mostraron una relación de riesgo de 2.3 (IC 95 % = 0.9-5.5) para muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, enfermedad vascular cerebral o falla cardíaca; en quienes tomaron 400 mg dos veces al día la relación del riesgo fue de 3.4 (IC 95 % = 1.4-7.8). La incidencia anualizada de muerte por el mismo punto final compuesto fue de 7.8 eventos por 1000 pacientes-año en el grupo de 200 mg de celecoxib dos veces al día, y de 11.4 eventos por 1000 pacientes año en quienes recibieron 400 mg dos veces al día. Similar a lo ocurrido en el estudio APPROVE, los enfermos que en condiciones basales tenían un mayor riesgo cardiovascular presentaron un mayor número de eventos adversos trombóticos independientemente del uso de aspirina.

Estos datos dieron mayor fundamento para sostener que los inhibidores de COX-2 pueden incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares serios y motivó que el ensayo fuese suspendido.¹⁰ El cuadro IV muestra los componentes individuales del punto final compuesto del estudio.

Tomando en cuenta los resultados de los diferentes estudios señalados, en la población canadiense se diseñó un nuevo ensayo de casos y controles anidado con la finalidad de establecer si el antecedente de infarto agudo del miocardio modificaba el riesgo de sufrir un nuevo infarto utilizando diferentes AINE. Se incluyeron 12 079 personas de 50 años o más, seguidas durante un promedio de 2.3 años. A través de este periodo, el infarto agudo del miocardio se presentó en 3423 enfermos. Al analizar los resultados de acuerdo al COXIB que se utilizaba, se observó

Cuadro IV
Riesgo de enfermedad vascular con celecoxib en el estudio APC

Evento adverso	Placebo n = 679 (%)	Celecoxib 200 mg/12 h n = 685 (%)	Celecoxib 400 mg/12 h n = 671 (%)	Ambas dosis de celecoxib n = 1356 (%)
Muerte cardiovascular	1 (0.1)	3 (0.4)	6 (0.9)	9 (0.7)
Infarto del miocardio	3 (0.4)	9 (1.3)	9 (1.3)	18 (1.3)
Enfermedad cerebrovascular	3 (0.4)	3 (0.4)	5 (0.7)	8 (0.6)

APC = *Adenoma Prevention with Celecoxib*

que los usuarios de rofecoxib tenían un riesgo elevado de infarto agudo del miocardio independientemente de la presencia de un infarto anterior; la relación de riesgo con rofecoxib fue de 1.59 en pacientes con infarto agudo del miocardio previo y 1.23 en pacientes quienes no lo habían sufrido. Con rofecoxib la relación de riesgo fue de 1.40 cuando existía el antecedente de infarto agudo del miocardio y 1.03 cuando no se contaba con ese antecedente. De tal manera, se concluyó que los usuarios actuales (fecha índice) de rofecoxib y celecoxib con antecedente de un infarto agudo del miocardio tenían mayor riesgo de sufrir un nuevo infarto, y en quienes no poseían ese antecedente el rofecoxib aumentaba el riesgo de sufrir un primer evento de esta naturaleza.

Con el diseño y el número de enfermos incluidos no fue posible determinar el efecto de los AINE tradicionales sobre el riesgo de infarto agudo del miocardio, por lo que se resalta nuevamente la necesidad de realizar ensayos a largo plazo con una cantidad suficiente de pacientes para estudiar este efecto.¹¹

Etoricoxib

Etoricoxib es también una molécula inhibidora de COX-2¹² que ha demostrado capacidad analgésica favorable en diferentes modelos experimentales. Los estudios en humanos sanos demostraron que no inhibe la agregación plaquetaria ni prolonga el tiempo de sangrado, tiene una vida media de 22 horas que facilita la administración cada 24 horas. Por otra parte, en diferentes estudios clínicos se ha demostrado que es tan efectivo como la indometacina para tratar la crisis aguda de gota¹³ e igualmente es efectivo en osteoartritis¹⁴ y artritis reumatoide.¹⁵

El estudio EDGE,¹⁶ diseñado para analizar la tolerancia gastrointestinal en osteoartritis, mostró un mejor perfil de seguridad digestiva de etoricoxib que diclofenaco y sin complicaciones cardiovasculares.

Este ensayo de un año de duración incluyó a 7111 pacientes con edad promedio de 64 años, de los cuales alrededor de 4 % tenía el antecedente de un evento gastrointestinal alto, 28 % tomaba aspirina desde antes de ser incluido, 45 % sufría hipertensión arterial y 37 % estaba consi-

derado como portador de alto riesgo para enfermedad cardiovascular. Todos fueron tratados con 90 mg/día de etoricoxib o 50 mg de diclofenaco tres veces al día.

No se presentaron diferencias en los promedios de eventos cardiovasculares entre etoricoxib y diclofenaco durante el desarrollo del estudio, y 14 días después de suspender el tratamiento se observó un riesgo relativo de eventos cardiovasculares de 1.07 (IC 95 % = 0.65-1.74) y de 1.02 (IC 95 % = 0.64-1.62) a los 28 días. En cuanto a enfermedad vascular cerebral se observó un promedio de 0.15 en la población que recibió etoricoxib y 0.23 en quienes fueron tratados con diclofenaco. Los promedios de infarto del miocardio (por 100 pacientes-año) fueron 0.68 para etoricoxib y 0.42 para diclofenaco.

Posteriormente se publicaron los resultados del estudio MEDAL, un ensayo de no inferioridad, donde se combinan los hallazgos de los estudios EDGE, EDGE-II y MEDAL propiamente, con el fin de hacer una estimación exacta del riesgo relativo de los eventos cardiovasculares trombóticos con etoricoxib en dosis de 60 o 90 mg al día y 150 mg de diclofenaco al día, en osteoartritis (24 913 pacientes) y artritis reumatoide (9787 enfermos). Con este fin se estableció, de acuerdo a los hallazgos previos en la literatura, un límite de no inferioridad de 1.3 con un intervalo de confianza de 95 %.

Se realizó un análisis por protocolo y por intención de tratamiento, con seguimiento de 18 meses; los eventos cardiovasculares trombóticos se presentaron en 320 pacientes que recibieron etoricoxib (1.24 por 100 pacientes-año) y 323 pacientes tratados con diclofenaco (1.30 por 100 pacientes-año), llevando a una relación de riesgo de 0.95 (IC 95 %, 0.81-1.11) comparando ambos fármacos. Por lo que se concluyó que el promedio de eventos adversos cardiovasculares a largo plazo es similar con etoricoxib y diclofenaco.¹⁷

Sin embargo, este estudio ha recibido críticas por la utilización de diclofenaco, tomando en cuenta que la *Fud and Drug Administration* considera a naproxeno como el fármaco ideal para realizar la comparación en los ensayos de inhibidores de COX-2, debido a su capacidad antiagregante plaquetaria y porque el diclofenaco ha mostrado que tiene una selectividad relativa por COX-2 similar a celecoxib y podría anticiparse su capacidad para incrementar el riesgo

cardiovascular, tomando en cuenta que comparado con naproxeno lo incrementa hasta en 70 %. Sin embargo, a pesar de lo anterior los autores señalan que se eligió a diclofenaco por ser el AINE más vendido en todo el mundo.¹⁸

Valdecoxib/Parecoxib

Valdecoxib, y su prodroga parecoxib, pertenecen al grupo de las sulfonamidas; a dosis de 5 a 10 mg una vez al día, tiene la misma eficacia que los AINE tradicionales para tratar osteoartritis sintomática de rodilla y cadera.^{19,20} En 10 ensayos aleatorizados y controlados demostró ser más efectivo que el placebo en el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide, dismenorrea y analgesia posquirúrgica. De la misma forma, fue bien tolerado y mostró la misma incidencia de eventos adversos que el placebo.

En un estudio de fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con grupo paralelo en 462 pacientes sometidos a cirugía coronaria comparando parecoxib/valdecoxib contra el cuidado analgésico ordinario, se observó que el grupo experimental recibió menos dosis de morfina o equivalentes que los pacientes en el grupo control y tuvieron una mejoría significativa en seis de los ocho dominios evaluados con el cuestionario *Brief Pain Inventory*. No se observaron diferencias en los eventos adversos en general, sin embargo los eventos adversos

serios fueron dos veces más frecuentes en el grupo parecoxib/valdecoxib (19 %, 59/311 pacientes), que en el control (9.9 %, 15/151 pacientes, $p = .015$). El principal evento adverso serio fue mayor incidencia de infección en la herida esternal en el grupo experimental (10, 3.2 %) contra el grupo control (0 %) ($p = 0.035$). Otros eventos adversos serios, entre los cuales se encontraban complicaciones cerebrovasculares, infarto de miocardio y disfunción renal, también fueron proporcionalmente más frecuentes en el grupo experimental pero no mostraron una diferencia estadísticamente significativa.²¹

El estudio *Coronary-Artery Bypass Grafting* (CABG) incluyó a 1671 pacientes quienes previamente habían sido sometidos a una derivación cardiopulmonar en forma electiva y que en los tres meses previo al estudio no presentaron accidente vascular cerebral, isquemia cerebral transitoria, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Los enfermos que en los siete días previos al estudio sufrieron un infarto agudo del miocardio fueron excluidos. Los enfermos se aleatorizaron en tres grupos: para recibir parecoxib intravenoso tres días, seguido por valdecoxib oral hasta el día 10; placebo intravenoso seguido por valdecoxib oral; y placebo durante 10 días. Los resultados pusieron en evidencia una mayor frecuencia estadísticamente significativa de eventos cardiovasculares en el grupo que recibió parecoxib/valdecoxib que en el grupo placebo (2 % contra 0.5 %, relación de riesgo de 3.7, IC 95 % =

**Leobardo
Terán-Estrada et al.
Riesgo cardiovascular
de los COXIB**

Cuadro V
Eventos adversos vasculares en el estudio CABG

Evento adverso	Placebo (n = 548)	Placebo + valdecoxib (n = 544)	Parecoxib + valdecoxib (n = 544)	Ambos inhibidores (n = 1088)	Placebo VS. placebo + valdecoxib RR (IC 95 %)	Placebo vs. parecoxib + valdecoxib RR (IC 95 %)	Placebo vs. ambos inhibidores RR (IC 95 %)
Eventos cardiovasculares	3 (0.5)	6 (1.1)	11 (2.0)*	17 (1.6)	2 (0.5-8.1) $p = 0.31$	3.7 (13.5) $p = 0.03$	2.9 (0.8-9.9) $p = 0.08$
Infarto agudo del miocardio	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)			

* $p = 0.03$
CABG = *Coronary-Artery Bypass Grafting*

1.0-13.5, $p = 0.03$). Tomando en cuenta los resultados es recomendable evitar estos medicamentos en la población sometida a derivaciones cardiopulmonares porque los riesgos del tratamiento con valdecoxib/parecoxib superan los beneficios en esta población.²² El cuadro V resume los eventos cardiovasculares y los infartos agudos de miocardio que se presentaron durante el ensayo CABG.

Lumiracoxib

El estudio TARGET (*Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial*) incluyó 18 325 pacientes mayores de 50 años, portadores de osteoartritis, quienes fueron aleatorizados para tratarse con 400 mg al día de lumiracoxib (9156), 500 mg de naproxeno dos veces al día (4754), o 800 mg de ibuprofeno tres veces al día (4415). Se incluyeron enfermos con alto riesgo cardiovascular a los cuales se les permitió utilizar dosis bajas de aspirina (75-100 mg/día) para profilaxis cardiovascular primaria o secundaria (24 % de la población, $n = 4326$). El objetivo primario del ensayo fue determinar el riesgo de desarrollar complicaciones ulcerosas altas y en forma secundaria analizar la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Los resultados demostraron que lumiracoxib disminuye tres a cuatro veces la posibilidad de presentar complicaciones ulcerosas, al compararse con AINE.²³

En relación a la seguridad cardiovascular, el grupo con lumiracoxib contra naproxeno incluyó una cantidad mayor de pacientes con antecedentes de riesgo cardiovascular (12 %) que el grupo de lumiracoxib contra ibuprofeno (8 %). En el total de enfermos no se observaron diferencias en el número de infartos del miocardio entre lumiracoxib y ambos AINE, sin embargo, los pacientes que recibieron naproxeno sin aspirina profiláctica tuvieron menos infartos del miocardio (cuatro eventos, 0.11 %) que el grupo con lumiracoxib (10 eventos, 0.28 %, $p = 0.1454$). En los pacientes que tomaban dosis bajas de aspirina, la incidencia fue similar.²⁴

Los autores explicaron estos hechos por dos mecanismos: la influencia del azar y por el efecto antitrombótico de naproxeno, sin olvidar que en condiciones basales el grupo que comparó

lumiracoxib contra naproxeno tenía mayores antecedentes de riesgo cardiovascular (12 %).

Probables razones de una mayor mortalidad cardiovascular

Después de la introducción de los COXIB en la práctica clínica, FitzGerald y colaboradores²⁵ llamaron la atención de su efecto sobre la síntesis de eicosanoides endoteliales, al poner en evidencia la disminución de los metabolitos urinarios de prostaciclina (PGI-2), sin afectar la excreción de tromboxano A2 (TXA-2) o sobre la agregación plaquetaria. Estos resultados sugirieron que al suprimir la producción endotelial de PGI-2, se permite la actividad sin oposición de la COX-1 plaquetaria que lleva a la síntesis de TXA-2 y a un probable estado protrombótico, esta situación se vio reforzada por los resultados del estudio VIGOR y los metaanálisis posteriores que generaron resultados conflictivos, como se mencionó anteriormente. Tratando de encontrar una explicación a estos hechos, FitzGerald²⁶ propone tres explicaciones no excluyentes entre sí: la capacidad protrombótica de rofecoxib, la actividad antiagregante plaquetaria del naproxeno, y el probable efecto del azar.

¿Rofecoxib era trombogénico?

La PGI-2 producida en el endotelio vascular representa una de las moléculas más importantes involucradas en la antiagregación plaquetaria, sin embargo, no solamente ella es capaz de ejercer este efecto. Debido a su naturaleza antiagregante y vasodilatadora antagoniza los efectos del TXA-2 que estimula la agregación plaquetaria y produce vasoconstricción.²⁷ Rofecoxib inhibe solamente la COX-2 por medio de la cual se produce PGI-2 sin efecto sobre COX-1 plaquetaria productora de TXA-2, generando un probable estado de desequilibrio a favor de las fuerzas protrombóticas.

Sin embargo, en ratas se demostró que es necesario inhibir COX-1 y COX-2 para que se presente daño gástrico,²⁸ probablemente porque COX-2 puede sustituir a COX-1 como productora de prostaglandinas citoprotectoras y, por otra parte, COX-1 también puede producir PGI-2.²⁹ Estas condiciones más el hecho de que existan

otra moléculas capaces de neutralizar el efecto activador/agregante plaquetario de TXA-2 como el óxido nítrico, la CD39/ecto-ADP-asa³⁰ y la molécula 1 de adhesión plaqueta-célula endotelial,³¹ permitirían suponer que existen varios mecanismos antiagregantes plaquetarios que se mantienen operantes a pesar de la inhibición de la PGI-2 endotelial, esto a su vez llevaría a pensar que la sola inhibición de PGI-2 por parte de rofecoxib no fuera lo suficientemente potente como para desencadenar un fenómeno trombótico.

¿Otros COXIB son trombogénicos?

El estudio CLASS³ reportó que los eventos adversos cardiovasculares fueron similares entre celecoxib y los AINE de comparación (ibuprofeno y diclofenaco), observándose insuficiencia cardíaca (nueve cada uno), infarto del miocardio (10 eventos cada uno) y enfermedad coronaria (nueve y siete episodios, respectivamente).

En un análisis posterior³² se calcularon los promedios anualizados de infarto del miocardio para el estudio VIGOR y CLASS, y se observó que en ambos casos el promedio era mayor para uno y otro COXIB comparados con placebo: 0.74 % ($p = 0.04$) para rofecoxib y 0.80 % ($p = 0.02$) para celecoxib.

De la misma forma un estudio retrospectivo también demostró datos de incremento del riesgo cardiovascular con celecoxib.³³

Ciertamente estos datos requieren interpretarse con mucho cuidado, tomando en cuenta que en el tipo de estudios que los generaron pueden existir sesgos importantes y variables que no pueden controlarse, o bien el efecto de éstas sobre otros puntos terminales, de tal forma que esto puede llevar a conclusiones no apegadas completamente a la realidad.

Previamente se mencionó un estudio proyectado para analizar la capacidad analgésica de parecoxib/valdecoxib en pacientes sometidos a cirugía de derivación coronaria, donde se demostró que la incidencia de eventos adversos serios fue dos veces más frecuente en el grupo que recibió parecoxib/valdecoxib (19 %, 59/311 pacientes) que en el grupo control (9.9 %, 15/151 enfermos, $p = 0.015$), observándose en primer lugar la infección de la herida esternal. Otros eventos adversos serios fueron las complicaciones

cerebrovasculares, infarto agudo del miocardio y disfunción renal, estas últimas aunque fueron proporcionalmente más altas en el grupo que recibió el COXIB no mostraron una diferencia estadísticamente significativa. Estos hechos como hemos visto fueron confirmados por un estudio posterior que demostró una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes sometidos a derivación cardiopulmonar electiva y tratados en el posoperatorio con valdecoxib/parecoxib.²²

El análisis de 40 pacientes hipertensos esenciales demostró que la inhibición selectiva de COX-2 con parecoxib, prodroga de valdecoxib, es capaz de disminuir la vasodilatación inducida por la acetilcolina en la circulación del antebrazo, situación que no ocurrió con acetilsalicilato-lisina, un inhibidor inespecífico de COX-2.³⁴ Estos hallazgos pueden explicar de alguna manera la presencia de complicaciones cardiovasculares en personas que ya tienen factores de riesgo cardiovascular previamente y que son acentuados por el mecanismo de acción de los COXIB.

En relación a los eventos cardiovasculares desencadenados por etoricoxib, previamente mencionamos el trabajo de Matsumoto¹⁵ en 816 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con etoricoxib o naproxeno y donde se confirmaron dos eventos cardiovasculares en pacientes que tomaron etoricoxib, más una crisis de isquemia transitoria y un infarto de miocardio sin onda Q.

Otro estudio muy parecido confirmó la presencia de tres eventos trombóticos cardiovasculares, *angor pectoris* y émbolos pulmonares en dos pacientes que tomaban etoricoxib y un episodio de tromboflebitis en solamente un paciente del grupo placebo.³⁵

Sin embargo, en el estudio EDGE, que incluyó una población mucho mayor y con seguimiento de 52 semanas, la incidencia de eventos cardiovasculares no fue diferente entre etoricoxib y diclofenaco. Los promedios de infarto de miocardio (por 100 pacientes-año) fueron 0.68 para etoricoxib y 0.42 para diclofenaco. En el caso de la enfermedad vascular cerebral se observó un promedio de 0.15 en la población que recibió etoricoxib y 0.23 en quienes fueron tratados con diclofenaco.¹⁶

Previamente se mencionó que el estudio TARGET,²⁴ el cual analizó la seguridad cardiovascular de lumiracoxib, mostró mayor incidencia

de infarto agudo del miocardio en el subgrupo que tomaba lumiracoxib contra quienes tomaban naproxeno y no usaban aspirina para profilaxis cardiovascular (10 eventos [0.28 %] *versus* cuatro eventos [0.11 %], respectivamente, $p = 0.1454$).

Estos datos permiten pensar que los COXIB diferentes de rofecoxib no están exentos de tener un riesgo cardiovascular mayor cuando se comparan con placebo o naproxeno en una población portadora de factores de riesgo cardiovascular previos. Ahora bien, estos efectos comunes a los COXIB permiten la especulación sobre el hecho de que los eventos adversos cardiovasculares documentados por los diferentes ensayos clínicos, puedan deberse más a un efecto de clase y no al mecanismo de acción de una molécula en particular.

¿Naproxeno es un antiagregante plaquetario?

Esta pregunta ha generado una importante cantidad de ensayos que se han planteado como objetivo el análisis de la capacidad antiagregante de este AINE. Se han publicado evidencias en uno y otro sentido, sin embargo, debido al diseño de la mayor parte de los estudios no ha sido posible llegar a una conclusión inobjetable.

Cuando se utiliza naproxeno a dosis de 500 mg cada 12 horas en forma regular, produce la inhibición de > 90 % del TXA-2 plaquetario durante el periodo de ingesta del medicamento.³⁶

Varios estudios de casos y controles han demostrado la capacidad antiagregante plaquetaria de naproxeno. En este sentido, el trabajo de Rahme³⁷ concluyó que el uso concurrente crónico de naproxeno tiene una incidencia más baja de infarto agudo del miocardio con una razón de momios de 0.64 (IC 95 % = 0.48-0.86) comparado con los usuarios concurrentes crónicos de otros AINE y sostiene que es un inhibidor más potente de COX-1 que ibuprofeno y diclofenaco.

En pacientes con artritis reumatoide, Watson³⁸ encontró que el riesgo de un evento tromboembólico cardiovascular durante el uso de naproxeno contra otros AINE arrojó una razón de momios de 0.65 (IC 95 % = 0.34-1.24), y el riesgo de infarto de miocardio con el uso actual de naproxeno comparado con el uso actual de otro AINE no naproxeno fue de 0.40 (IC 95 % = 0.13-1.20). Sugirió que los pacientes con artritis reumatoide

que actualmente usan naproxeno tienen menor riesgo de un evento tromboembólico cardiovascular, incluyendo infarto agudo del miocardio, que los enfermos que no utilizaron naproxeno.

Otro estudio de casos y controles³⁹ demostró que el naproxeno produjo 16 % de reducción del riesgo de infarto agudo del miocardio (RM = 0.84, IC 95 % = 0.72-0.98, $p = 0.03$) y sugiere que los pacientes que toman AINE no selectivos parecen tener riesgo menor de eventos cardiovasculares, hechos que coinciden con el efecto protector del naproxeno.

En sentido opuesto, Ray y colaboradores⁴⁰ no encontraron un efecto protector de naproxeno u otros AINE sobre el riesgo de enfermedad coronaria.

Los riesgos relativos para usuarios actuales y previos de AINE fue de 1.05 (IC 95 % = 0.97-1.14) y 1.02 (IC 95 % = 0.97-1.08), respectivamente; en forma específica para naproxeno fue de 0.95 (IC 95 % = 0.82-1.09), para ibuprofeno de 1.15 (IC 95 % = 1.02-1.28) y para otros AINE de 1.03 (IC 95 % = 0.92-1.16). Al comparar a naproxeno contra ibuprofeno, el riesgo relativo con el uso actual fue de 0.83 (IC 95 % = 0.69-0.98).

Un estudio observacional retrospectivo⁴¹ en población canadiense encontró que naproxeno no disminuye el riesgo de infarto agudo del miocardio a corto plazo, presentando riesgos relativos muy parecidos entre naproxeno (riesgo relativo de 1, IC 95 % = 0.6-1.7), AINE no selectivos no naproxeno (riesgo relativo de 1.2, IC 95 % = 0.9-1.4), celecoxib (riesgo relativo 0.9, IC 95 % = 0.7-1.2) y rofecoxib (riesgo relativo 1, IC 95 % = 0.8-1.4).

Finalmente, en el análisis de *Physicians' Health Study* no se encontró que se elevara el riesgo de infarto de miocardio cuando los AINE (principalmente ibuprofeno) se usaban en forma intermitente con aspirina, sin embargo, la ingesta de AINE por 60 días o más aumentó el riesgo de infarto agudo del miocardio comparado con las personas que no utilizaban estos medicamentos (riesgo relativo de 2.86, IC 95 % = 1.25-6.56).⁴² Por otra parte, una recomendación de la *Food and Drugs Administration* señala que los AINE no selectivos diferentes de naproxeno también elevan el riesgo de infarto de miocardio y tienen mayor riesgo de enfermedad vascular cerebral que los COXIB.⁴³

Conclusiones

Resulta difícil llegar a una conclusión válida con los resultados anteriores, tomando en cuenta las limitaciones propias de los diseños de los estudios y la falta de un ensayo aleatorizado y controlado con grupo control donde se analice el efecto antiagregante plaquetario de naproxeno contra aspirina, COXIB y otros AINE inespecíficos no naproxeno. Se conoce que naproxeno administrado a dosis de 500 mg cada 12 horas tiene un buen efecto antiagregante durante ese intervalo de dosis,³⁵ de tal manera que un estudio como el señalado podría aclarar con mayor exactitud algunos aspectos como la dosis-respuesta, duración de la respuesta y relaciones temporales.

Ahora bien, es muy probable que todavía no estemos frente a una situación completamente definida en relación al riesgo potencial de los COXIB, tomando en cuenta que no contamos con ensayos aleatorizados doble ciego, controlados con placebo en poblaciones sin riesgo cardiovascular, o bien, con bajo o alto riesgo, para determinar la dosis adecuada de cada fármaco, el nivel de riesgo de cada uno, el tiempo en el cual es más probable que ocurra un desenlace negativo y en qué pacientes los beneficios son mayores que los potenciales eventos adversos.

Podríamos pensar que haciendo un balance de los diversos estudios conocidos hasta la fecha, el perfil cardiovascular de los COXIB parece ser más un efecto de clase y menos probablemente de molécula, como se planteó cuando aparecieron los primeros eventos adversos con rofecoxib, de tal forma que en cada paciente necesitamos hacer un análisis completo sobre los beneficios potenciales y los riesgos que enfrentaría al momento de utilizar un COXIB. El clínico debe recordar que los AINE también elevan el riesgo de eventos adversos cardiovasculares aunque menos que los COXIB, y antes de hacer una prescripción debe analizar si el paciente requiere medidas no farmacológicas iniciales, como disminución de peso, uso de bastón, ejercicio orientado a fortalecer algunos grupos musculares, y utilizar inicialmente un analgésico con menor riesgo gastrointestinal, como paracetamol. Ahora bien, si a pesar de todas estas medidas el paciente requiere un AINE, necesitamos tomar en cuenta los factores de riesgo gastrointestinal (mayores de 65 años de edad, antecedente de

enfermedad ácido péptica o sangrado, uso simultáneo de esteroides, etcétera) y cardiovascular (enfermedad aterosclerosa, antecedente de infarto agudo del miocardio, hipertensión arterial, diabetes mellitus, etcétera) de cada enfermo en particular y sopesando ambos factores, elegir el medicamento idóneo o al menos el que represente el menor riesgo, teniendo en cuenta que los COXIB podrían tener un efecto de clase en relación con el riesgo cardiovascular.

**Leobardo
Terán-Estrada et al.
Riesgo cardiovascular
de los COXIB**

Referencias

1. Xie W, Robertson DL, Simmons DL. Mitogen inducible prostaglandin G/H synthase: a new target for nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Drug Div Res* 1992;25:249-265.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with arthritis rheumatoid. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.
3. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-1255.
4. FitzGerald GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:879-890.
5. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-959.
6. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, Gertz BJ. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001;104:2280-2288.
7. Crofford LJ. Specific cyclooxygenase-2 inhibitors: what have we learned since they came into widespread clinical use? *Current Op Rheum* 2002;14(3):225-230.
8. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, Kiyota Y, Levin R, Mogun H, Avorn J. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109(17):2068-2073.
9. Bresalier SR, Sandler RS, Hui Quan, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal

- adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-1102.
10. Solomon SD, McMurray JVV, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-1080.
 11. Brophy JM, Lévesque LE and Zhang B. The coronary risk of cyclo-oxygenase-2 inhibitors in patients with a previous myocardial infarction. *Heart* 2007;93:189-194.
 12. Agrawal NG, Porras AG, Matthews CZ, Woolf EJ, Miller JL, Mukhopadhyay S, et al. Dose proportionality of oral etoricoxib, a highly selective cyclooxygenase-2 inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2001;41:1106-1111.
 13. Schumacher HRJ, Boice J, Daikh D, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002;324:1488-1492.
 14. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, et al. Results of a randomized, dose ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology* 2002;41:1052-1061.
 15. Matsumoto AK, Melian A, Mandel DR, McIlwain HH, Borenstein D, Zhao PL, et al. A randomized controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:1623-1630.
 16. EDGE Study Group, INCONNU; Baraf HSV, FuentesalbaC, Greenwald M, Brzezicki J, O'Brien K, Soffer B, et al. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of etoricoxib versus diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol* 2007;34(2):408-420.
 17. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) Programme: a randomized comparison. *Lancet* 2006;368:1771-1781.
 18. Psaty BM, Weiss NS. NSAID trials and the choice of comparators-questions of public health importance. *N Engl J Med* 2007;356:328-330.
 19. Makarowski W, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. Efficacy and safety of the COX 2 specific inhibitor valdecoxib in the management of osteoarthritis of the hip: a randomized, double blind, placebo controlled comparison with naproxen. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:290-296.
 20. Ormrod D, Wellington K, Wagstaf AJ. Valdecoxib. *Drugs* 2002;62(14):2059-2071.
 21. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127(2):605.
 22. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;352:1081-1091.
 23. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, et al; 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;364(9434):665-674.
 24. Farkouh ME, Kirshner H, Harrington RA, Ruland S, Verheugt FW, Schnitzer TJ, et al; TARGET Study Group. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364 (9434):675-684.
 25. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:272-277.
 26. FitzGerald GA, Patrono C. The COXIBS, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-441.
 27. FitzGerald GA, Cheng Y, Austin S. COX-inhibitors and the cardiovascular system. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19 (Suppl 25):S31-S36.
 28. Wallace JL, Mc Knight W, Reuter BK, Vergnolle N. NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology* 2000;119:706-714.
 29. Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:12-20
 30. Marcus AJ, Broekman MJ, Drosoupolos JH, et al. Inhibition of platelet recruitment by endothelial cell CD30/ecto-ADPase: significance for occlusive vascular diseases. *Ital Heart J* 2001;2:824-830.
 31. Cicmil M, Thomas JM, Leduc M, Bon C, Gibbins JM. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1

- signalling inhibits the activation of human platelets. *Blood* 2002;99:137-144.
32. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-959.
 33. FitzGerald GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:879-890.
 34. Bulut D, Liaghat S, Hanefeld C, Kol R, Miebach T, Mugge A. Selective cyclooxygenase-2 inhibition with parecoxib acutely impairs endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2003;21(9):1663-1667.
 35. Collantes E, Curtis SP, Lee KW, Casas N, McCarthy T, Melian A. A multinational randomised, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *BMC Family Practice* 2002;3:10.
 36. Van Hecken A, Schwartz JI, Depre M, De Lepeleire I, Dallob A, Tanaka W, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40: 1109-1120.
 37. Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162(10):1111-1115.
 38. Watson DJ, Rhodes T, Cai B, Guess HA. Lower risk of thromboembolic cardiovascular events with naproxen among patients with rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med* 2002;162:1105-1110.
 39. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1099-1104.
 40. Ray WA, Stein CM, Hall K. Non-steroidal antiinflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002;359:118-123.
 41. Mamdani M, Rochon P, Juurlink D, Anderson GM, Kopp A, Naglie G, et al. Effect of selective cyclooxygenase 2 inhibitors and naproxen on short-term risk of acute myocardial infarction in the elderly. *Arch Intern Med* 2003;163(4):481-486.
 42. Kurth T, Glynn RJ, Walter AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation* 2003;108:1191-1195.
 43. Joint Meeting of the Arthritis Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee of the US Food and Drug Administration. Disponible en <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cder05.html> **fm**

**Leobardo
Terán-Estrada et al.
Riesgo cardiovascular
de los COXIB**