

# Exhumando el rofecoxib: COX-2 selectivos y el riesgo cardiovascular (Revisión Bibliográfica)

Ronald González Argüello\*

## SUMMARY

**Whereas nonselective NSAIDs inhibit both COX-1 and COX-2, selective COX-2 inhibitors act primarily on COX-2. The selective COX-2 inhibitors may therefore suppress vascular production of prostacyclin without affecting the synthesis of platelet-derived thromboxane A<sub>2</sub>. This may be considered a risk factor that could arise cardiovascular events in people using COX-2 selective drugs. In this paper I do a review of the evidence.**

## INTRODUCCIÓN

No es la primera vez que en la farmacología tenemos un caso de este tipo y no creo que sea el último. Recordaran hace algunos años el

caso de la terfenadina, el antihistamínico H-1, que interactuaba con canales de potasio del corazón y podía promover arritmias polimorfas del tipo de torsade de pointes con posibles resultados fatales. Cuando nuestro Ministerio de Salud emitió un comunicado a consecuencia de uno del Food and Drug Administration (FDA) por la asociación con el fenómeno citado anteriormente, hubo una gran alarma, pero lo cierto es que la interacción con resultados potencialmente fatales, de la extinta terfenadina e inhibidores enzimáticos, se conocía desde años atrás, no era nada nuevo. Lo mismo sucede con los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa de tipo dos, popularmente conocidos como coxibs. Las sospechas de su potencial

protrombótico se tenían desde hace años, incluso antes de que entraran al mercado estudios en animales alertaban sobre el tema. La saga que se ha desarrollado en los últimos seis años terminó en un gran alboroto y escándalo, escándalo que aún prosigue. En este artículo analizaremos el desarrollo de los coxibs y su relación con un aumento en la muerte de origen cerebro y cardiovascular.

### **Función de las ciclooxigenasas en la agregación plaquetaria**

Como es conocido las plaquetas maduras solo contienen la COX-1 y esta es la fuente principal de Tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) conocido agregante plaquetario, vasoconstrictor y propulsor de la proliferación de células del músculo li-

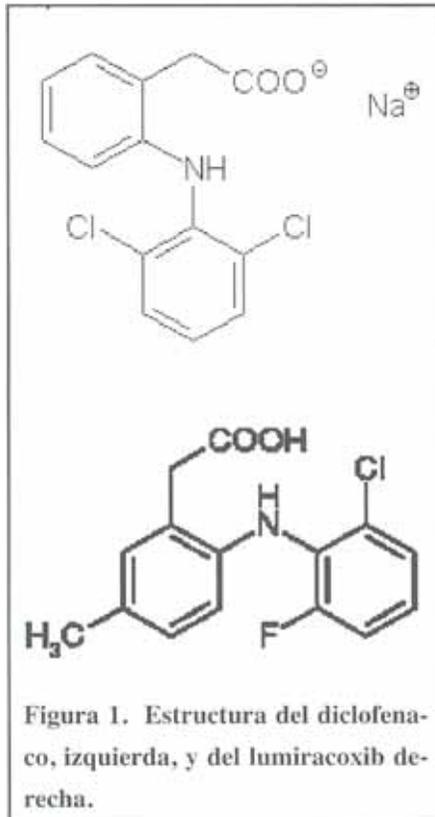
\* Depto. de Farmacología, Escuela de Medicina, UCR.

so vascular. Por otro lado, la más importante fuente de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) en el hombre sano es la que proviene de la COX-2 del endotelio y no de la COX -1, como se sospechó en un inicio (1). Esta prostaciclina es antiagregante plaquetaria, vasodilatadora e inhibidora de la proliferación de las células del músculo liso vascular, es decir con efectos opuestos al tromboxano. De tal manera que ambas prostaglandinas podrían considerarse en un equilibrio, donde lo beneficioso es la inhibición de la COX-1 plaquetaria por aspirina para así disminuir el riesgo de agregación plaquetaria y reducir los infartos entre un 30 y 40% (16). La inhibición selectiva de la COX-2 bloquearía la producción de prostaciclina, sin inhibir la de tromboxano que proviene de la COX-1, eliminando por tanto el efecto protector de la prostaciclina y predisponiendo a la agregación plaquetaria. Además de inhibir la producción de prostaciclina los coxibs pueden aumentar la presión arterial y desestabilizar la placa ateromatosa (2,4).

### Clasificación de los COXIBs

Los Coxibs se clasifican en tipo sulfonamidas como es el caso del celecoxib y el valdecoxib y tipo metilsulfona como el rofecoxib y el etoricoxib. Un "coxib" más reciente, el lumiracoxib, y el más selectivo, no pertenece a ninguno de estos grupos en realidad, sino que más bien es un derivado del parecoxib es una

ácido acético emparentado con el diclofenaco (30). Por su parte el



prodroga del valdecoxib. Es el valdecoxib acetilado para hacerlo más hidrosoluble y tener una forma inyectada del valdecoxib. De estos el celecoxib es el menos selectivo y se codea con la nabumetona y el meloxicam con respecto a su selectividad (5,31).

### TRAS LA SAGA DE LOS COXIBS

#### Rofecoxib y celecoxib

En noviembre del 2000 el New England Journal of Medicine publicó el famoso estudio VIGOR por sus siglas en inglés: Vioxx Gastrointestinal Outcomes Re-

search (3). Este estudio causó un gran revuelo en la comunidad científica mundial. Se inició con 8076 pacientes mayores de 50 años o mayores de 40 años, pero con terapia crónica de esteroides. De estos terminaron 5742 pacientes. Los pacientes del VIGOR sufrían de artritis reumatoide y no debemos olvidar que el estudio fue diseñado para estudiar la seguridad gástrica del rofecoxib, 50mg/día, contra el AINE no selectivo naproxeno en dosis usuales de 1 gramo al día. Esto pudo ser la razón para que a estos pacientes no se les permitiera tomar aspirina, en dosis bajas, durante el estudio que tuvo una duración media de 9 meses.

Pues bien, el revuelo causado por este estudio radica en que no siendo su objetivo primordial, un análisis de los datos reveló un aumento del riesgo de infarto con el rofecoxib (0,4%) en relación al naproxeno (0,1%), es decir tres veces más en el grupo que tomó rofecoxib. La algarabía de estos resultados fue aplacada con diferentes justificaciones. Se dijo que como los pacientes tenían artritis reumatoide esta enfermedad duplica el riesgo de infarto. Esto es cierto, pero los pacientes estaban distribuidos aleatoriamente en el estudio no solo en el grupo con rofecoxib. Segundo, alguien más vivo dijo que no es que el rofecoxib aumente el riesgo de infarto, lo que pasa es que el naproxeno es antiagregante plaquetario y redujo el riesgo del

mismo (18) no así el rofecoxib. Finalmente muchos fueron convencidos por el hecho de que no se les permitió a los pacientes tomar aspirina lo que por sí, aumentó el riesgo de infarto. Un 4% de los pacientes cumplían los criterios para tratamiento con aspirina, pero no se les dio. El 38% de los pacientes que infartaron pertenecían al grupo que requería aspirina como profilaxis y cuando este grupo se suprimió de los análisis la diferencia, que aun permanecía, ya no era estadísticamente significativa. Con esta explicación se calmaron los ánimos y se dijo que no existían pruebas de que los coxibs fueran más infartógenos que los AINES no Coxibs. Otro de los problemas que no permitió aclarar las dudas fue la falta de un grupo placebo para discernir sobre el efecto del naproxeno y el rofecoxib.

Unos meses antes a la aparición del VIGOR se publicó en el JAMA de septiembre de 2000 (27) el estudio CLASS (Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study). En este estudio se involucró a 8059 pacientes con artritis y osteoartritis, se les permitió tomar aspirina y se comparó celecoxib, 800mg/día con Diclofenaco 150mg/día, e ibuprofeno 2,4mg/día. Este estudio que cubría seis meses de un año de estudio total, no reveló un aumento del riesgo cardiovascular significativo en el grupo tratado con celecoxib. El

celecoxib tubo un porcentaje de infarto del miocardio de 1,6 mientras el ibuprofeno y diclofenaco de 1,2%. (30). Esto bien pudo ser porque los pacientes con riesgo alto estaban bajo tratamiento con aspirina lo que redujo el riesgo. Por otro lado, si el celecoxib es el menos selectivo (30) una dosis de 800mg/día bien pudo inhibir también la COX-1 productora de tromboxano, haciendo menos probable el riesgo cardiovascular, pero hay estudios indicando que el celecoxib a 800mg/día no inhibe la agregación plaquetaria (1). Algunos autores que tuvieron acceso al total de los datos del estudio CLASS, es decir el estudio anual, manifiestan que había una tendencia hacia un mayor riesgo cardiovascular en el grupo de celecoxib (11). Además, el beneficio de la protección gastrointestinal del celecoxib comparado con los otros AINES no se mantuvo al término del estudio. Para agosto del 2001 el JAMA publica un estudio de Mukherjee (22), era un meta análisis de cuatro estudios sobre Coxibs. Incluyó el CLASS el VIGOR y dos estudios pequeño de 1000 pacientes cada uno (085 y el 090) que compararon dosis bajas de rofecoxib (12,5mg/día) con nabumetona 19 al día. El escribió que el rofecoxib y el celecoxib tenían un porcentaje de infarto del miocardio de 0,74% y 0,80% respectivamente elevado con respecto al grupo placebo de 0,52%. El problema de este estudio, y fue criticado por eso,

es el grupo placebo que el autor seleccionó. Ninguno de los cuatro estudios anteriores tenía grupo placebo, Mukherjee utilizó el grupo placebo de otros estudios grandes comparando aspirina contra placebo en la protección cardiovascular y por tanto eran controles de otros estudios diferentes, por lo que hubo reticencia a estos resultados y la valides de su comparación (14). Mientras unos estudios no confirmaban el riesgo aumentado de accidentes vasculares con el uso de coxibs (19, 32), otros proponían profundizar los estudios para aclarar el problema (10, 14) Y algunos recomendaban no usar el rofecoxib por más de cinco días en dosis mayores de 25 mg (25).

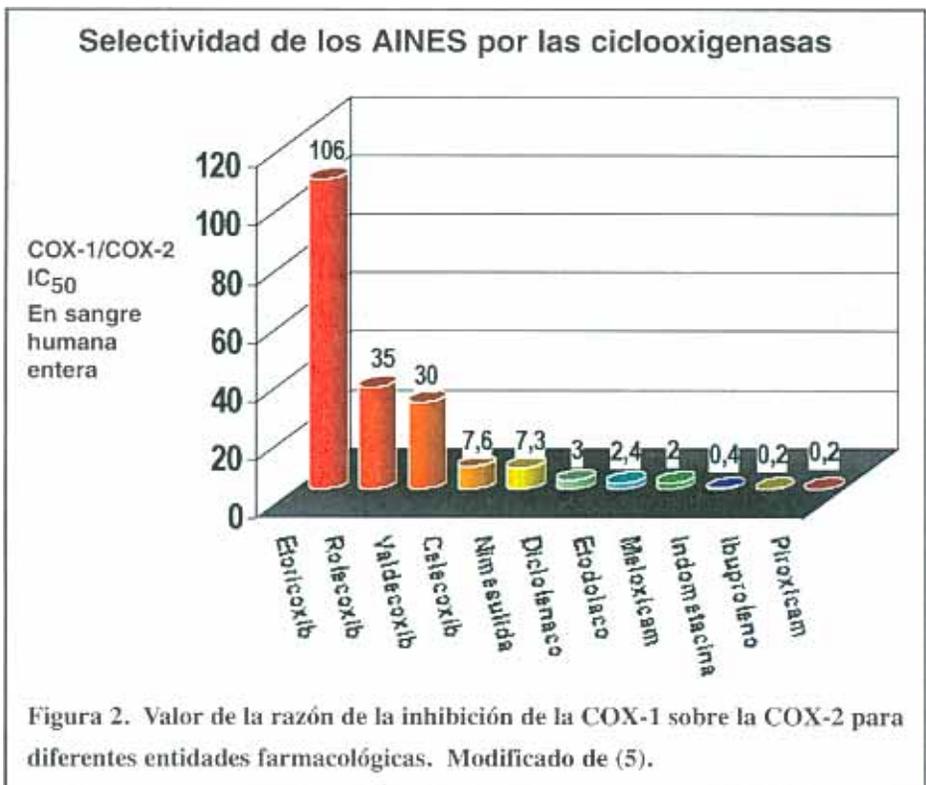
Después de tanta controversia surgieron más pruebas. En mayo del 2004, Solomon publicó un estudio en Circulation (28). Era un estudio de casos control de 54,475 pacientes mayores de 65 años, en el que demostró que el refocoxib, no así el celecoxib, aumentó el riesgo de infarto agudo del miocardio en los primeros noventa días de tratamiento. El 30 de septiembre de ese mismo año la Merck Sharp & Dohme retira el rofecoxib del mercado mundial a consecuencia de los resultados del estudio APPROVE (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) financiado por la misma compañía con el objetivo de evaluar el efecto del rofecoxib (25mg) en la poliposis adenomatosa de colon,

para cuyo tratamiento el FDA ya había aprobado el celecoxib. Este estudio que se inició en el 2001 e incluyó 2586 pacientes, estaba diseñado para una duración de 3 años, pero se terminó dos meses antes. Cerca de un 17% de los pacientes en cada grupo (vioxx o placebo) usaba aspirina en dosis bajas. Hasta después de 18 meses el riesgo de infarto y accidentes cerebro vasculares aumentó y se distanció del placebo.

En el grupo con vioxx (1287 pacientes) hubieron 46 eventos cerebro y cardiovasculares vasculares y en el grupo placebo (1299 pacientes) hubieron 26 eventos. De esos eventos 23 infartos ocurrieron con el vioxx y 12 con el placebo. Prácticamente el vioxx duplica el riesgo de infarto (4). Hay que considerar que el uso de aspirina y clopidrogel pudo reducir el riesgo de infarto, por lo que pudo haber sido mayor.

Por otro lado Lévesque publica un estudio en el *Annals of Internal Medicine* (20) con 113.927 pacientes adultos mayores, según el cual el rofecoxib en dosis altas, es decir más de 25 mg/día y con una línea base de 10,6 infartos por

1000 persona/año induce 18,3 infartos por 1000 personas/año, o sea cerca de ocho infartos más por mil personas expuesta por año. En un millón de personas expuestas por año serían 8000 infartos más que contar. Además, la aspirina a dosis bajas solo reducía el riesgo en los que tomaron dosis bajas de rofecoxib



(25mg o menos al día). Por esta misma época otro estudio confirma que el rofecoxib tiene un riesgo de infarto aumentado (17).

Los datos que se presentan señalan un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares severos con rofecoxib (13). Para el celecoxib recientemente solomón publicó su evaluación de la seguridad cardiovascular del estudio del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos llamado: Adenoma Prevention with Celecoxib (APe), mismo que fue suspendido prematuramente. Este estudio con 2035 pacientes tratados por cáncer de colon solomón llegó a la conclusión de que el celecoxib en

dosis de 400mg/día produjo 16 muertes de origen cerebro y cardiovascular (infartos, accidentes vasculares cerebrales y falla cardiaca), mientras dosis de 800mg/día provocaron 23 eventos en 671 pacientes comparado con 7 en 679 pacientes con placebo (29). Confirmando así las dudas de que el celecoxib también hace de lo suyo, en el riesgo cerebro y cardiovascular. Más reciente Psaty y otros (24) comentan un estudio de la Pfizer terminado en el 2000, pero que la empresa dio a conocer hasta enero de 2005. Era un estudio del celecoxib en el mal de Alzheimer en donde supuestamente el celecoxib presentaba efectos cardiovasculares desfavorables. La página de internet dada como referencia por los autores,

antes mencionados, lamentablemente ya no muestra el estudio (consultada 28 febrero).

Mientras el rofecoxib fue retirado voluntariamente del mercado y el celecoxib es relacionado con un aumento en el riesgo cardiovascular, que pasa con los otros coxibs. Veremos la evidencia del valdecoxib, etoricoxib y lumiracoxib.

### **Valdecoxib/parecoxib**

Con respecto al parecoxib, la prodroga del valdecoxib, existen dos estudios sobre su riesgo cardiovascular en el pos operatorio de paciente sometidos a cirugía de puentes coronarios. El primero de ellos, el 035-Coronary Artery Bypass Graft (CABG), fue sometido al escrutinio de la FDA con el fin de que aprobara el parecoxib para su uso en el pos operatorio (8). Incluyó 311 pacientes con parecoxib/valdecoxib y 151 en el grupo placebo. A los pacientes se les trató con parecoxib 40mg IV 11M cada 12 horas por 3 días y luego valdecoxib oral, 40mg/bid, por 10 días más. El grupo placebo no recibió valdecoxib/parecoxib. Además, el 90% de los pacientes de este estudio tomaba aspirina. Durante la terapia intravenosa fueron más frecuentes los efectos adversos (muerte, infarto, accidentes cerebro vasculares, trombosis pulmonar, problemas renales) que en los del grupo placebo, pero no estadísticamente significativo. Durante todo el estudio

estos efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo tratado (25%), excepto los infartos del miocardio, con respecto al placebo (15%), lo cual fue significativo. En este estudio llama la atención la alta tasa de falla renal de 4,6% en placebo contra 9,3% en el grupo tratado. Se pensó que parte de estos efectos adversos pueden ser explicados por las altas dosis de parecoxib/valdecoxib. Entonces se diseñó otro estudio con 1671 pacientes, 560 con placebo, 556 con placebo y valdecoxib y 555 con parecoxib/valdecoxib, pero los grupos de tratamiento recibieron la mitad de las dosis del estudio 035, es decir 40mg al día. También tomaron aspirina y eran pacientes con cirugía de puentes coronarios. Este estudio encontró, aún con dosis bajas, un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares cuando se usa parecoxib/valdecoxib (23). Con esto el valdecoxib/parecoxib no están recomendados para pacientes con cirugía cardiaca que tienen un alto riesgo cardiovascular. Un meta análisis de los dos estudios anteriores sugiere un aumento del riesgo relativo de 3 (12). El parecoxib fue rechazado por la FDA, mientras que el valdecoxib fue aprobado basado en estudios de pacientes de con menor riesgo cardiovascular (11).

### **Lumiracoxib**

Con respecto al lumiracoxib que solo se vende en Inglaterra y su comercialización en Estados Uni-

dos y resto de Europa se frenó hasta no tener más datos y un panorama más claro del papel y efectos cardiovasculares de los coxibs. En el TARGET que es el Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial se estudio el lumiracoxib. Es el estudio más grande que se ha realizado con un coxib evaluando su seguridad gástrica. Incluyó 18,325 pacientes mayores de 50 años con oosteroartritis, un 23% en promedio usaron aspirina y se comparó con el naproxeno 1 g/día, Ibuprofeno 2,4g/día con el lumiracoxib 400mg/día (26). El estudio arrojó que el lumiracoxib induce 3 o 4 veces menos complicaciones de úlcera que los otros AINES. Esta diferencia fue observada solo en los que no tomaban aspirina comitantemente (11). Cuando se realizó con los mismos datos la evaluación de la seguridad cardiovascular el lumiracoxib no aumento significativamente el riesgo en relación a los otros AINES, pero había una tendencia a ello como en el estudio VIGOR (6). El lumiracoxib produjo 23 infartos y los otros AINES 17. En el subgrupo de lumiracoxib e ibuprofeno fueron 5 y 7 infartos respectivamente, mientras en el subgrupo lumiracoxib y naproxeno fueron 18 y 10 infartos respectivamente. Las diferencias entre los subgrupos de estudio se justificó indicando que en el sub grupo del naproxeno un 12% de los pacientes, en promedio, tenían una historia de riesgo cardiovascular

contra un 8% en el sub grupo con ibuprofeno. Cuando se observa el subgrupo de lumiracoxib y naproxeno que no usaban aspirina ellumiracoxib y el naproxeno produjeron 10 Y 4 infarto s respectivamente. Mostrando una tendencia al alza en el grupo con lumiracoxib. Es decir, casi el doble cuando se compara con naproxeno, pero no significativo. La diferencia fue justificada por el efecto antitrombótico del naproxeno, que ya se justificó para el VIGOR, o por el azar. Para este medicamento persisten dudas sobre su seguridad cardiovascular y debe estudiar más a fondo.

### **Etoricoxib**

En el caso del etoricoxib, que se comercializa en Costa Rica, este no ha sido aprobado por la FDA en los Estados Unidos. Existen mucho menos datos de su seguridad cadiovascular, aquí mencionamos al dos estudios. Un pequeño estudio de 816 pacientes con artritis reumatoide se dividió en tres subgrupos: uno tomando 90 mg etoricoxib al día, otro con 19 de naproxeno y el otro grupo con placebo. Los pacientes con enfermedad cardiovascular fueron excluidos y a los demás se les permitió tomar aspirina. El estudio de 12 semanas de duración lo completaron 448 pacientes de los 816 originales (21). En este estudio dos eventos cardiovasculares confirmados ocurrieron en el grupo con etoricoxib (16) .

En otro estudio llamado EDGE fue presentado a la FDA para la aprobación del etoricoxib (33). Este estudio con cerca de 7000 pacientes, un 28% de los cuales tomaba aspirina, se comparó el etoricoxib 90 mg/día con diclofenaco 150mg/día. El estudio encontró un aumento en los eventos cardiovasculares en el grupo etoricoxib vs diclofenaco, 26 y 19 respectivamente. Además, se encontró un aumento en los infartos del miocardio en el grupo con etoricoxib en relación al grupo con diclofenaco, 18 y 11 respectivamente. Los accidentes cerebrovasculares fueron más frecuentes en el grupo con diclofenaco que en el etoricoxib 3 y 1 respectivamente. Los datos son pocos para sacar conclusiones libre de dudas, pero cuando compararon los resultados de la base de datos NDA (29 FDA), presentados a la FDA junto con los resultados del EDGE, encontraron 11 eventos cardiovasculares por 1522 personas/año con etoricoxib (proporción 0,72) y solo 2 en 501 (proporción 0,40) pacientes/año consumiendo ibuprofeno o diclofenaco. Concluyen los autores que los grupos con etoricoxib muestran una tendencia a tener mayores eventos cardiovasculares.

### **Otros AINES selectivos**

Con respecto a otros AINES de los llamados COX-2 preferenciales (2) y que se les ha ubicado con una selectividad similar al celecoxib (9),

estoy hablando del meloxicam y nimesulida, los estudios faltan para determinar su seguridad cardiovascular, pero si siguen la misma línea y presentan características farmacodinámicas similares al celecoxib también deben tener un riesgo cardiovascular latente. Como alguien dijo: La falta de evidencia de riesgo cardiovascular no puede ser aceptado como la evidencia en sí, sino que es simplemente la falta de estudios. La FDA citó a una reunión el 16,17 y 18 de febrero para escuchar la evidencia sobre los riesgos y beneficios de los coxib. La directora del Joint Arthritis & Drug Safety and Risk Management Advisory Comité, Anne Trontell (34), hace una serie de sugerencias como: educar a los médicos y pacientes, cambiar los fármacos a segunda línea, contraindicarlos en grupos selectos, hacer una guía medica a los pacientes, limitar la cantidad prescrita y la repetición de la prescripción, restringir la prescripción, entre otros, sin realmente especificar. El FDA parece que aún requiere de más estudios e investigación, por ahora recomienda limitar el uso de estos medicamentos. En el futuro se delimitarán y reducirán las indicaciones de estos fármacos, lo cual promoverá la investigación y comercialización de otros fármacos analgésicos nuevos como: las nitroaspirinas o los inhibidores de las COX y lipooxigenasas, amparados en el glamour que los Coxib ya no tendrán más. Aún así el efecto de los

Coxib en el cáncer merece una mayor investigación y será una de las áreas en las cuales pueden ser beneficiosos. Pero habrá que estudiar los pacientes con riesgo cardiovascular elevado y cáncer si realmente se benefician de ellos. Algo que llama la atención en el caso Coxib es que no existe y no se diseñó un estudio específico para valorar el riesgo cardiovascular, esto a pesar de las dudas y el fundamento farmacodinámico que existe. Lo que se sabe del riesgo cardiovascular de los Coxib es el resultado del estudio de los Coxib en otras indicaciones y el riesgo cardiovascular aparece como un subproducto. Esto es algo que le han criticado al FDA, pues puede solicitar tales estudios (7). La historia de los Coxibs aún no se termina de escribir y los años venideros nos indicarán el verdadero lugar y papel de los Coxibs, lo cierto es que no son medicamentos para prescribirlos abiertamente como estamos acostumbrados a hacerla.

## CONCLUSIONES

- 1- Se confirman estudios más teóricos que presentaban a la prostaciclina como cardioprotectora y su bloqueo selectivo como un riesgo de fenómenos cardio y tromboembólicos.
- 2- El problema de eventos cardiovasculares parece ser un problema de toda la familia coxib,

que involucra un mecanismo de acción similar, más que un hecho aislado de un medicamento específico. Lo que si puede ser cierto es que el grado de manifestación de estos eventos puede variar entre fármacos de la misma familia.

- 3- Los pacientes adultos mayores que son los que más se benefician del efecto gastroprotector (15) son los que también pueden tener mayores factores de riesgo cardiovascular y por tanto estar en mayor riesgo cuando usan Coxibs.
- 4- No todos los estudios tienen un riesgo estadísticamente significativo aumentado de eventos cardiovasculares, pero se observa una tendencia a un aumento de estos eventos en diferentes estudios.
- 5- Podría pensarse que el uso de bajas dosis de aspirina concomitantemente reduciría el riesgo cardiovascular de los coxibs, dando lugar a que establecer una diferencia en relación a los no coxibs en el riesgo cardiovascular sea difícil. Pero el efecto protector de la aspirina no parece ser evidente en todos los estudios tal es el caso del APPROVE o CABAG.

## RESUMEN

mientras los AINES no selectivos inhiben tanto la COX-I como la COX-2, los inhibidores selectivos

de la COX-2 actúan preferentemente sobre esta última. Los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden suprimir la producción vascular de prostaciclina sin afectar la síntesis del tromboxano A2 plaquetario. Esto puede ser considerado como un factor de riesgo que puede aumentar los eventos cardiovasculares en las personas que estén usando COX-2 selectivos. En este artículo se hace una revisión de la evidencia sobre este tema.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1-Adam B.F., Catella-Lawson F, Mardini LA., Kapoor S., Lawson J.A. y Fitzgerald. Sustemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX-2): The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. Proc. Natl. Acad. Sci. Enero 1999;96:272-277.
- 2-Aw Tai-Juan, Haas Joseph, Liew Danny y Krum Henry. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. Arch Intern Med. Marzo 14, 2005; 165:17.
- 3-Bombardier Claire, Laine Loren, Reicin Alise, Ahapiro Deborah, Varghas Gurgos R., Davis Ba., Day Richard, Ferraz Marcos, Hawkey Christopher, Hochberg Marc, Kvien Tore y Schnitzer Thomas. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatic arthritis. N Engl J Med. Noviembre 23, 2000;343: 1520-1528.
- 4-Bresnahan Robert, Sandler Robert, Quan Hui, Bolognese James, Oxenius Bettina, Horgan Kevin, Lines Christopher, Riddell Robert, Morton Dion, Lanas Angel, Konstam Marvin y Baron John. N Engl J Med. Febrero 15 2005;352:1-7.
- 5-Cochrane Deborah, Jarvis Blair y Keating Gillian. Etoricoxib. Drugs 2002;62(18):2637-2651.
- 6-Farkouh Michael, Krishna Howard, Harrington Robert, Ruland Sean, Verheugt Freek, Schnitzer Thomas, Burmester Gerd, Mysler Eduardo,

- Hochberg Marc, Doherty Michael, Ehrsam Elena, Gitton Xavier, Krammer Gerhard, Mellein Bernhard, Gimona Alberto, Matchaba Patrice, Hawkey Christopher y Chesebro James. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomized controlled trial. *Lancet*. 21 de Agosto. 2004. 364:675-684.
- 7-Drazen Jeffrey. Cox-2 Inhibitors-A lesson in unexpected problems. *New Engl J Med*. 2005;352 (accesado 22 febrero 2005 [www.nejm.org](http://www.nejm.org)).
- 8-FDA. [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B L28-CC-FDA-TabQ.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B L28-CC-FDA-TabQ.pdf). (accesado 22 febrero 2005).
- 9-Fitzgerald Garret y Patrono Carlo. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*. Agosto 9, 2001; 345(6): 433-442.
- 10-Fitzgerald Garret. Cardiovascular Pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations. *Am J Cardiol*. 2002;89 (suppl): 26D-32D.
- 11-Fitzgerald Garret. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* octubre 21, 2004;351(17): 1709-1710.
- 12-Furberg Curt, Psaty Bruce y Fitzgerald Garret. Parecoxib, valdecoxib y cardiovascular risk. *Circulation*. 2005;111:249.
- 13-Graham David, Campen David, Hui Rita, Spence Michael, Cheetham Craig, Levy Gerald, Shoor Stanford y Ray Wayne. Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested casecontrol study. *Lancet* 2005;365:475-81.
- 14-Hankey Graeme y Eikelboom John. Cyclooxygenase-2 inhibitors. are they really antithrombotic, and if not, why not? *Stroke*, 2003;34:2736-2740.
- 15-Hawkey Christopher. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Gastrotoxicity. *Gastroenterology* 2000;119:521-535.
- 16- Howard Patricia y Lafontaine Patrice. Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs and Cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:519-25.
- 17-Kimmel Stephen, Berlin Jesse, Reilly Muredach, Jaskowiak Jane, Kishel Lori, Chittams Jesse y Strom Brian. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Int Med*. 1 febrero 2005;142(3):157-164.
- 18-Konstam Marvin y Weir Matthew. Current perspective on the cardiovascular effects of coxibs. *Cleveland clinic journal of medicine*. 69(suppl 1):47-52.
- 19-Konstam Marvin, Weir Matthew, Reicin Alise, Shapiro Deborah, Sperling Rhoda, Barr Eliav y Gertz Barry. Cardiovascular thrombotic events in controlled clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104:2280.
- 20-Lévesque Linda, Brophy James y Shang Bin. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitor: A population study of elderly adults. *Ann Int Med*. 5 abril 2005; 142(7). Version on line esta disponible desde febrero: [www.annals.org/cgi/content/full/](http://www.annals.org/cgi/content/full/).
- 21- Matsumoto Alan, Melian Agustin, Mandel David, McIl Wain Harris, Borenstein David, Zhao Liang Peng, Lines Christopher y, Gertz Barry y Curtis Sean. A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheum*. 2002;29: 1623-30.
- 22-Mukherjee Debabrata, Nissen Steven y Topol Eric. Risk of cardiovascular events associated with selective cox-2 inhibitors. *JA-MA*. 2001;286:954-959.
- 23-Nussmeier Nancy, Whelton Andrew, Brown Mark, Langford Richard, Hoelt Andreas, Parlow Joel, Óbice Steven y Verburg Kenneth. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *New Engl J Med*. 2005;352 (accesado 22 febrero 2005, [www.nejm.org](http://www.nejm.org)).
- 24-Psaly Bruce y Furberg Curt. Cox-2 inhibitors-Lessons in drug safety. *New Engl J Med*. 2005;352 (accesado 22 febrero 2005 [www.nejm.org](http://www.nejm.org)).
- 25-Ray Wayne, Stein Michael, Daugherty James, Hall Kathi, Arbogast Patrick y Griffin Marie. *Lancet*. Octubre 2002. 360;1071-1073.
- 26-Schnitzer Thomas, Burrnester Berd, Mysler Eduardo, Hochberg Marc, Doherty Michael, Ehrsam Elena, Gitton Xavier, Krammer Gerhard, Mellein Bernhard, Matchaba Patrice, Gimona Alberto y Hawkey Christopher. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (TARGET), reduction on ulcer complication: randomised controlled trial. *Lancet*. Agosto 21. 2004; 364:665-674.
- 27-Silverstein F., Goldstein J., Simon L., Pincus T., Whelton A., Makuch R., Eisen G., Agrawal N., Stenson W., Burr A., Zhao W., Kent J., Lefkowitz J., Verburg K. y Geis Steven. Gastrointestinal Toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *JAMA* septiembre 13, 2000;284(10):1247-1255.
- 28-Solomon Daniel, Schneeweiss Sebastian, Glynn Robert, Kiyota Yuka, Levin Raisa, Moeggenberg Helen y Avorn Jerry. *Circulation*. 2004; 109:2068-2073.
- 29-Solomon Scott, McMurray John, Pfeffer Marc, Wittes Janet, Fowler Robert, Finn Peter, Anderson William, Zuber Ann, Hawk Ernest, y Bertagnoli Monica. *N Engl J Med*. 15 febrero 2005;352. (on line aparecerá en el número de marzo).
- 30-Topol Eric. Arthritis medicines and cardiovascular events- "House of Coxibs". *JAMA* enero 19, 2005;293(3):366-368.
- 31-Vane J. R. Y Warner T. Nomenclature for COX-2 inhibitors. *Lancet*. Octubre 21, 2000;356: 1373-1374.
- 32-White William, Faich Gerald, Borer Jeffrey y Makuch Robert. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol*. 2003; 92:411-418.
- 33- [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B 1\\_3 LAA - FD A - Tab- T. pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B 1_3 LAA - FD A - Tab- T. pdf). Accesado 3 de marzo 2005.
- 34- [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-409053\\_04- Trontell. ppt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-409053_04- Trontell. ppt). (accesado 3 marzo 2005).