

Celecoxib: ¿existe un incremento del riesgo cardiovascular frente a los AINE no selectivos?

M. LUQUE OTERO

RESUMEN

En los últimos meses se ha hablado mucho a cerca de la seguridad cardiovascular de los inhibidores selectivos de la COX-2 a raíz de los hallazgos encontrados frente a placebo en estudios en poliposis de colon a largo plazo. Esto motivó el inicio de un proceso de revisión regulatoria y la posterior modificación de sus fichas técnicas.

Teniendo en cuenta que muchos pacientes con patología osteoarticular precisan un tratamiento antiinflamatorio, se hace necesario valorar el perfil de seguridad cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tanto sean éstos selectivos o no y conocer si existe realmente un incremento del riesgo de unas alternativas sobre las otras.

Durante los últimos meses son varios los estudios retrospectivos que han atribuido un incremento del riesgo cardiovascular para los AINE clásicos.

A pesar de la limitación que supone la ausencia de datos de seguridad cardiovascular a largo plazo por parte de los AINE no selectivos, tras la revisión de los ensayos clínicos y estudios observacionales existentes hasta el momento, se puede concluir que celecoxib no se ha asociado a incrementos significativos de acontecimientos cardiovasculares en comparación con los AINE no selectivos.

Palabras clave: AINE. Coxibs. Riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Over the last few months there has been considerable discussion about the cardiovascular safety of the selective COX-2 inhibitors following the findings in long term studies comparing them to placebo in the treatment of colon polyposis. This brought about the beginning of a process of regulatory review and the posterior modification of their summary of product characteristics.

Considering that many patients with osteoarticular complaints require anti-inflammatory treatment, it has become necessary to assess the cardiovascular safety profile of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) whether or not they are selective and determine whether there is really an increase of the risk in one or the other alternative.

Over the last few months several retrospective studies have attributed increased cardiovascular risk to classic NSAIDs.

In spite of the limitations imposed by the absence of long term cardiovascular safety data for non-selective NSAIDs, after a review of the clinical trials and observational studies available to date, it is possible to conclude that Celecoxib has not been associated with any significant increase of cardiovascular events in comparison to non-selective NSAIDs.

Key words: NSAID. COXIBs. Cardiovascular risk.

Dirección para correspondencia:

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos meses se ha hablado mucho de la seguridad cardiovascular de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) con motivo primero de la retirada del mercado de rofecoxib el pasado 30 de octubre y después con la posterior revisión de seguridad realizada por dos de las mayores agencias regulatorias del mundo (EMEA y Food and Drug Administration [FDA]). Como ya es conocido, en el caso de la EMEA esta revisión ha derivado en la inclusión de determinadas contraindicaciones y precauciones en el paciente de riesgo cardiovascular en función del incremento detectado, en el caso de celecoxib, en un único estudio frente a placebo, en una indicación (poliposis) y a dosis y tiempos de exposición al fármaco diferentes a lo que mayoritariamente se emplea en sus indicaciones aprobadas¹ (estudio APC). Lo que la EMEA no ha establecido es si existe un incremento de riesgo cardiovascular con respecto al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no selectivos. Una valoración por otra parte necesaria para la práctica médica dado que los AINE no selectivos constituyen una de las alternativas terapéuticas más empleadas en el tratamiento de las enfermedades reumáticas.

Por su parte, la FDA, el pasado 7 de abril, hizo pública una nota de prensa en la que anunció cambios en las fichas técnicas de todos los AINE, tanto selectivos como no selectivos, incluidos los fármacos de compra directa en farmacia que no precisan prescripción médica. Todos estos fármacos deberán llevar advertencias sobre el potencial riesgo cardiovascular².

ENSAYOS CLÍNICOS EN ARTROSIS Y ARTRITIS REUMATOIDE

Cuando se revisan los datos clínicos de los inhibidores selectivos de la COX-2 (fundamentalmente rofecoxib y celecoxib) que desde su comercialización se encuentran disponibles, se observa que, si bien han existido algunas señales que hacían sospechar cierto incremento del riesgo cardiovascular con respecto al primero, no han existido hasta la comunicación del estudio APC¹ resultados que pudieran decir lo mismo sobre celecoxib. Sólo el metaanálisis de Mulherke, et al.³ atribuyó un incremento del riesgo frente a placebo empleando los datos del estudio CLASS, a pesar de que en el mismo artículo se reconocía que «el estudio CLASS demostró que no hubo diferencia sig-

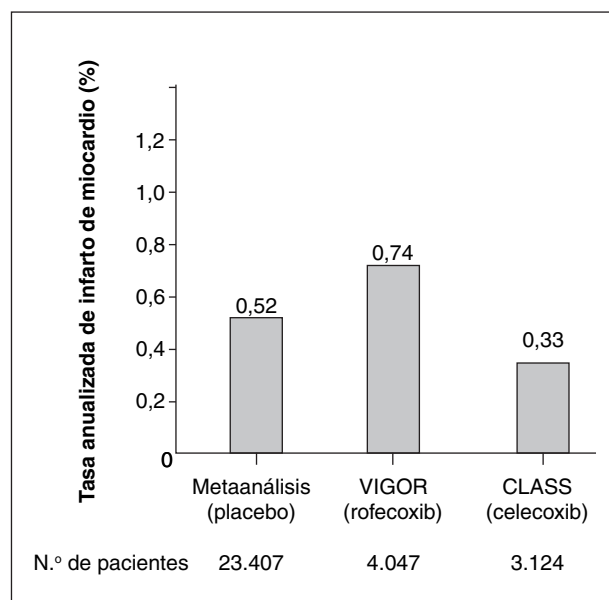


Figura 1. Tasa anual de infarto de miocardio en los pacientes no tomadores de ácido acetilsalicílico participantes en el estudio VIGOR, (rofecoxib) CLASS (celecoxib), y en el metaanálisis de estudios de prevención primaria de acontecimientos coronarios con ácido acetilsalicílico.

nificativa en episodios cardiovasculares con celecoxib en comparación con los AINE». Este metaanálisis, que entre otras cosas comparaba estudios con poblaciones muy heterogéneas, adolece de graves defectos metodológicos e instamos desde aquí al lector que quiera entrar en mayor profundidad que se dirija a las reflexiones que especialistas nacionales e internacionales realizaron en su momento^{4,5}.

Es más, empleando los mismos datos del metaanálisis, en un reanálisis posterior en el que se evaluaron solamente los sujetos que no tomaron ácido acetilsalicílico en el estudio CLASS (puesto que en los estudios de placebo no tomaban ácido acetilsalicílico), se observa que no existen diferencias significativas⁵. Incluso tiende a haber menos episodios en el estudio CLASS que en el grupo placebo del metaanálisis. Por su parte, en el estudio VIGOR de rofecoxib, en el que el uso de ácido acetilsalicílico estaba prohibido, se mantiene exactamente la misma incidencia (Fig. 1).

En el estudio CLASS⁶, que permitió el uso de ácido acetilsalicílico, se comparó celecoxib frente a ibuprofeno y diclofenaco. El tiempo de tratamiento mínimo fue de seis meses y se evaluó la seguridad a dosis supratrapéuticas de celecoxib (800 mg al día) en una población de 8.059 pacientes afectados de artrosis o artritis reumatoide. Tras 12 meses de seguimiento, no se identificaron diferencias en la inciden-

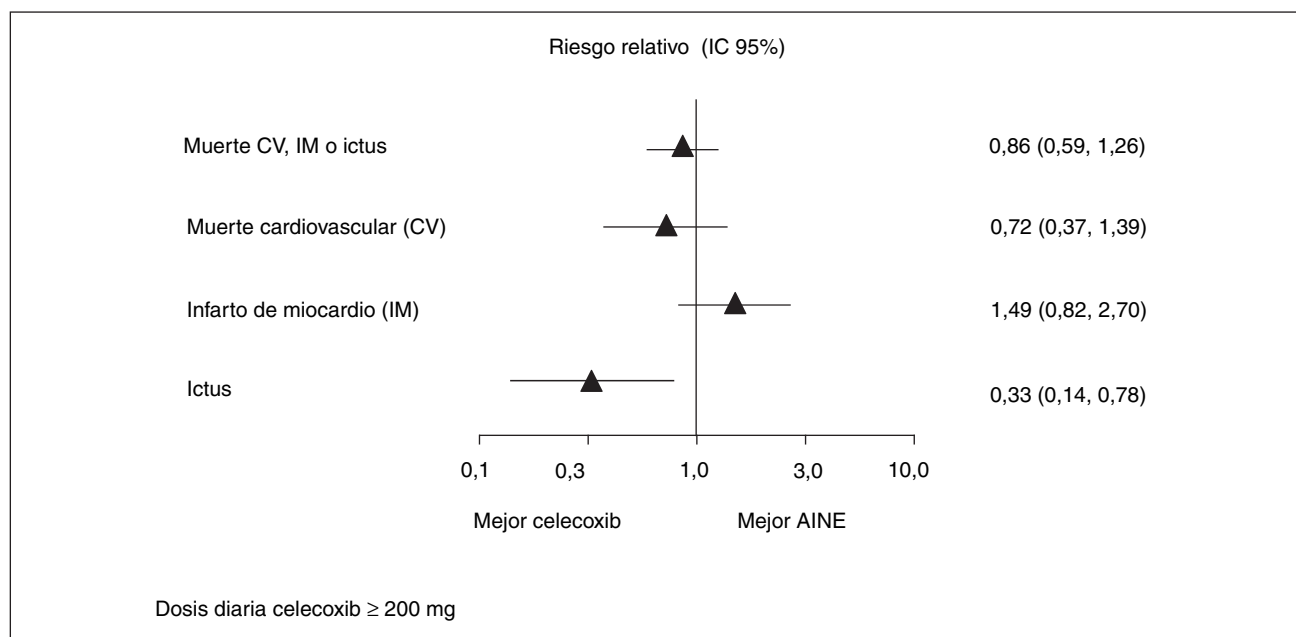


Figura 2. Riesgo relativo del tratamiento con celecoxib (24.932) o con AINE convencionales (13.538) sobre el objetivo combinado de muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM) e ictus, y sobre cada uno de estos componentes. IC: intervalo de confianza.

cia de acontecimientos cardiovasculares entre celecoxib y los AINE comparadores, con independencia de la utilización de ácido acetilsalicílico (el porcentaje de pacientes con infarto agudo de miocardio fue de 0,5% con celecoxib y de 0,2% con los AINE estudiados). En cuanto a los accidentes cerebrovasculares, la tasa fue incluso significativamente menor con celecoxib que con los AINE.

En el año 2003 se publicó un análisis de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares con celecoxib tras una revisión sistemática de los estudios en artrosis y artritis reumatoide contenidos entonces en la base de datos del fármaco⁷. Se recogieron datos de los ensayos controlados de más de cuatro semanas de duración, incluyendo dos estudios poscomercialización que incluían miles de pacientes, CLASS y SUCCESS. En total se incluyeron en el análisis 31.879 pacientes, 18.942 tratados con celecoxib, 1.794 con placebo y 12.397 con AINE convencionales (6.542 con diclofenaco, 2.330 con ibuprofeno y 2.271 con naproxeno). Al comparar las diferentes ramas de tratamiento no se encontraron diferencias significativas entre celecoxib y los AINE ni en los pacientes que no tomaban ácido acetilsalicílico (el 90% de los incluidos en los estudios) ni en los que la tomaban, si bien en estos el riesgo de eventos cardiovasculares fue varias veces superior con independencia del tratamiento recibido, probablemente motivado por un mayor riesgo basal. Este análisis no

encontró evidencias de que existiera un incremento del riesgo cardiovascular de episodios trombóticos en pacientes tratados con celecoxib, comparado con los tratados con placebo u otros AINE.

Un análisis posterior presentado a la FDA norteamericana^{8,9} para la revisión regulatoria incluyendo 24.932 pacientes tratados con celecoxib (90% pacientes con artrosis o artritis reumatoide) no encontró diferencias significativas frente a pacientes tratados con otros AINE (13.538) en la incidencia del objetivo compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus mortal y no mortal. Es más, el riesgo de padecer ictus se redujo significativamente en un 67% en los pacientes tratados con celecoxib. (Fig. 2). Tampoco se observó un incremento del riesgo en comparación con los AINE en los análisis en función de la presencia de factores de riesgo cardiovascular.

RESULTADOS DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES RETROSPECTIVOS

Dado el interés suscitado en la comunidad científica sobre la seguridad cardiovascular de los AINE en general y de los coxibs en particular, desde el año 2002 hasta la actualidad son muchos los estudios observacionales que han evaluado y comparado la seguridad cardiovascular de estos fármacos en la práctica

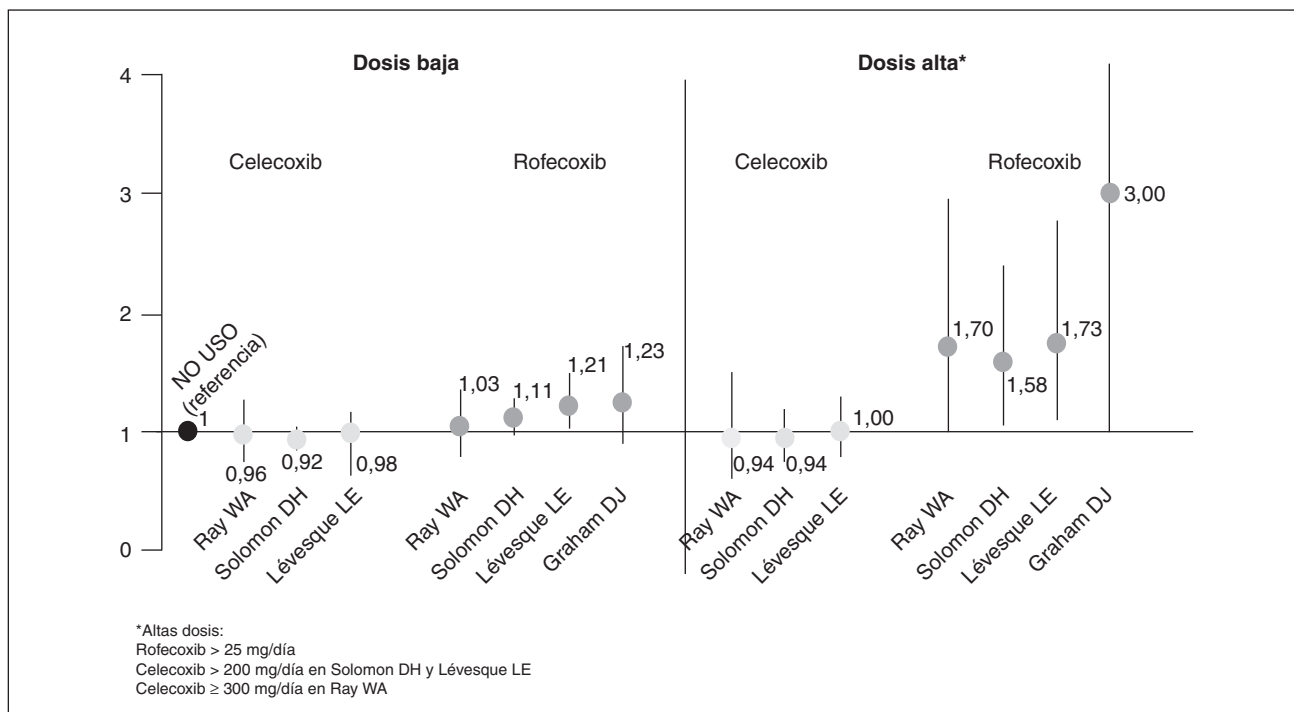


Figura 3. Riesgo relativo de infarto de miocardio con celecoxib y rofecoxib, a alta y baja dosis, y frente a la no utilización o utilización remota (no uso en los últimos dos meses) de otros AINE, en diferentes estudios epidemiológicos.

médica habitual a través de la revisión de las grandes bases de datos canadienses y estadounidenses¹⁰⁻¹⁶.

Todos estos estudios son retrospectivos, bien estudios de casos y controles o de cohortes en los que los objetivos analizados fueron las tasas de hospitalización por infarto de miocardio para diferentes AINE no selectivos y coxibs. En algunos estudios también se añadieron los fallecimientos por enfermedad coronaria o muerte súbita cardíaca.

En todos ellos, tras el ajuste de los datos por diferentes covariables (edad, sexo, comorbilidad y medicaciones concomitantes) no se observó un incremento del riesgo para celecoxib en comparación con el grupo de referencia empleado como control (sin tratamiento antiinflamatorio). Por el contrario, con rofecoxib se observó un incremento del riesgo dependiente de la dosis en aquellos estudios en los que se obtuvieron datos estratificados por dosis (Fig. 3).

Recientemente se ha publicado un nuevo estudio epidemiológico retrospectivo de casos y controles llevado a cabo en Dinamarca en el que de forma similar se evalúa el riesgo de primera hospitalización por infarto de miocardio en consumidores de AINE no selectivos y coxibs¹⁷. Los resultados de este estudio muestran un incremento del riesgo tanto para los inhibidores de la COX-2 como para los AINE no selec-

tivos incluyendo el ácido acetilsalicílico en dosis altas. El riesgo relativo ajustado en los consumidores actuales (prescripción en los últimos 30 días) se muestra en la tabla 1. En estos pacientes el menor riesgo se encontró para celecoxib y el más alto para rofecoxib y otros AINE diferentes al ácido acetilsalicílico.

Incrementos de riesgo de infarto de miocardio para AINE no selectivos como ibuprofeno o diclofenaco, también se han comunicado en el más reciente estudio caso-control llevado a cabo en el Reino Unido¹⁸.

ESTUDIOS EN PREVENCIÓN DE LA POLIPOSIS DE COLON

Recientemente sendos estudios en los que los inhibidores orales de la COX-2 eran utilizados en la prevención de la aparición de pólipos colorrectales se suspendieron por un exceso de acontecimientos cardiovasculares en comparación con placebo en los grupos que recibían tratamiento activo^{1,18}. Ello motivó el pasado año la retirada del mercado de rofecoxib.

Hay que resaltar que en estos estudios la administración de los fármacos se realizó durante un período de tiempo muy prolongado y, en el caso de celecoxib, a dosis de 400 y 800 mg diarios, superiores a las dosis

Tabla 1. Riesgo relativo ajustado de infarto de miocardio en inhibidores de la COX-2 y AINE (consumidores actuales)

	RRA	IC (95%)
No consumidores de antiinflamatorios		1 (Referencia)
Rofecoxib	1,80	1,47-2,21
Celecoxib	1,25	0,97-1,62
Otros inhibidores de la COX-2 (meloxicam, etodolac, nabumetona)	1,45	1,09-1,93
AAS a dosis altas	1,34	1,18-1,52
Naproxeno	1,50	0,99-2,29
Otros AINE diferentes al AAS	1,68	1,52-1,85

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; RRA: riesgo relativo ajustado; IC: intervalo de confianza.

medias utilizadas en las indicaciones tradicionales osteoarticulares del fármaco. Además, otro estudio en pacientes con poliposis adenomatosa esporádica (estudio pre-SAP) llevado a cabo con celecoxib a dosis de 400 mg/día y controlado por el mismo comité de seguridad que evaluaba el otro estudio de celecoxib, no encontró incremento de riesgo alguno frente a placebo tras 32 meses de seguimiento^{1,8}.

AINE NO SELECTIVOS

Es importante resaltar que los estudios comentados anteriormente sólo incluyeron al placebo como comparador y que por tanto se desconoce si un AINE no selectivo se podría comportar de forma similar a dosis terapéuticas o supratrapéuticas y durante tan largo período de tiempo, sobre todo teniendo en cuenta que todos los AINE pueden tener un efecto negativo sobre determinados factores de riesgo cardiovascular (como la hipertensión arterial). De hecho, no existen datos sobre seguridad cardiovascular de los AINE no selectivos a tan largo plazo. Sólo existen algunos datos derivados del estudio ADAPT²⁰, estudio llevado a cabo en pacientes con enfermedad de Alzheimer y que evaluaba la eficacia de celecoxib (400 mg/día), naproxeno a dosis bajas (440 mg/día) y placebo en el enlentecimiento del deterioro cognitivo de estos pacientes. Este estudio, financiado por el National Institute of Health (NIH) norteamericano, se encuentra en revisión dado que los datos a 1,5 años de seguimiento medio parece mostrar un incremento cuantitativo de acontecimientos cardiovasculares con naproxeno.

En un estudio en poliposis adenomatosa y 36 meses de seguimiento, comparando dosis de 81 y 325 mg/día de ácido acetilsalicílico frente a placebo se observa un aumento numérico y dosis dependiente de infarto de miocardio e ictus (fundamentalmente este últi-

mo), algo que no pasó desapercibido para los autores del artículo²¹. El tamaño muestral reducido y el escaso número de acontecimientos no permite extraer conclusiones definitivas.

Por último, los datos procedentes de los estudios epidemiológicos donde los AINE no selectivos también fueron evaluados, si bien no se encuentran los mismos resultados en todos y cada uno de los estudios, en algunos casos se detectó un significativo incremento del riesgo para los AINE no selectivos^{13,17}.

Según los datos disponibles, la FDA, en un memorando anexo a la nota de prensa del pasado abril expone las conclusiones que en términos de seguridad cardiovascular se han derivado del proceso de revisión y que han conducido a la decisión de instaurar advertencias de seguridad cardiovascular para todos los AINE, tanto selectivos como no selectivos. Dichas conclusiones establecen que los «datos de los ensayos clínicos a largo plazo que incluyen un AINE como comparador no demuestran que los coxibs confieran un incremento de riesgo mayor de acontecimientos cardiovasculares que los AINE no selectivos»; «que no existen ensayos clínicos a largo plazo que evalúen adecuadamente el potencial incremento de acontecimientos cardiovasculares por parte de los AINE no selectivos»; y por último «que los datos disponibles son consistentes con un efecto clase para AINE no selectivos y coxibs»²².

RELEVANCIA CLÍNICA DE LA HIPÓTESIS PROTROMBÓTICA

Paralelamente a la aparición de los diferentes datos clínicos relacionados con la seguridad cardiovascular de los coxibs, y basado en la visión de un hipotético efecto clase, se generó la hipótesis de un po-

sible efecto protrombótico en función de la selectividad sobre la COX-2 y la preservación de la actividad de la COX-1²³, dos enzimas que tiene teóricamente diferentes efectos sobre el sistema cardiovascular y sobre la agregación plaquetaria. La inhibición de la COX-1 inhibe la formación de tromboxano, una potente sustancia vasoconstrictora e inductora de la agregación plaquetaria. Ante la inhibición exclusiva de la COX-2, se produciría una reducción de la formación de prostaciclina, que posee actividad vasodilatadora e inhibidora de la agregación plaquetaria, sin afectar a la formación de tromboxano. Se podría así pensar que un predominio de la actividad vasoconstrictora y agregante podría ser el balance neto de la inhibición selectiva de la COX-2.

Sin embargo, la relevancia clínica de esta hipótesis queda por establecerse en la medida en que no contempla el papel positivo que la inhibición de la COX-2 puede ejercer a otros niveles en el proceso de aterogénesis y aterotrombosis²⁴. Tampoco hay estudios que determinen el efecto de la inhibición selectiva de la COX-2 sobre la formación de prostaciclina y tromboxanos procedentes de la propia célula endotelial.

Si realmente el concepto del desequilibrio prostaciclina/tromboxano fuera una explicación sólida, clínicamente se podría evitar el hipotético incremento de riesgo cardiovascular derivado de la inhibición selectiva mediante el bloqueo conjunto de la inhibición de la COX-1, lo que se podría conseguir con el uso concomitante de ácido acetilsalicílico. Pues bien, cuando se analizaron los resultados de los estudios clínicos en aquellos pacientes que tomaban ácido acetilsalicílico para cardioprotección y que por tanto también tenían inhibida la COX-1, se observó que no existía una disminución del riesgo cardiovascular⁸.

Por este motivo, la propia FDA, tras la revisión de los datos clínicos, ha puesto en duda no sólo la relevancia clínica de esta hipótesis protrombótica, sino que ha hecho extensible a todos los AINE el posible efecto clase²².

POSIBLES MECANISMOS DE LAS DIFERENCIAS EN EL RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A ROFECOXIB Y CELECOXIB

Aunque los efectos de ambos fármacos sobre la enfermedad osteoarticular sean similares, en algunos importantes factores de riesgo cardiovascular las di-

ferencias son notables. Sobre las presiones arteriales, factor de riesgo cardiovascular muy importante, en un estudio controlado²⁵ y bien diseñado se demostró que la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de la tensión arterial sistólica (TAS) fue significativamente inferior con celecoxib que con rofecoxib. En un grupo de hipertensos diabéticos bien controlados, el tratamiento durante 12 semanas con rofecoxib incrementó casi 5 mmHg la media de la TAS registrada durante una determinación ambulatoria de las presiones de 24 horas, hecho que no sucedió ni en los pacientes tratados con celecoxib ni en los que recibieron naproxeno²⁶. Más allá de las hipótesis que involucran las diferencias moleculares y farmacocinéticas entre los fármacos, no se conoce exactamente cuál es el motivo concreto del diferente perfil de seguridad a este nivel. Lo que sí parece claro es que el comportamiento de los diferentes coxibs sobre la tensión arterial es claramente diferente como también lo demuestra el hecho de que etoricoxib induzca una mayor tasa de hipertensión arterial²⁷.

Además del diferente efecto sobre la presión arterial, en pacientes con arteriosclerosis coronaria grave la administración de celecoxib²⁸ mejoró, en un estudio clínico la vasodilatación dependiente de endotelio y redujo las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva ultrasensible (testimonio de la inflamación vascular) y de lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada (expresión del incremento del estrés oxidativo). Por el contrario rofecoxib, en diferentes estudios clínicos no ha mostrado poseer efecto beneficioso alguno sobre la función endotelial²⁹⁻³¹. Adicionalmente, a diferencia de los coxibs con radical arilsulfonamida (celecoxib y valdecoxib), los coxibs con el radical metilsulfona en su molécula (rofecoxib y etoricoxib) han mostrado en estudios *in vitro* un efecto prooxidante sobre la LDL³². Estas diferencias en el comportamiento sobre importantes factores de riesgo cardiovascular deberían tener importancia en las diferencias de ambos inhibidores de la COX-2 sobre el desarrollo de eventos cardiovasculares.

CONCLUSIONES

Como conclusión, puede decirse que celecoxib no se ha asociado a incrementos significativos de la tasa de acontecimientos cardiovasculares, comparado con los AINE tradicionales. El hecho de que con rofecoxib pueda existir un incremento de acontecimientos cardiovasculares sugiere que pueden existir diferencias entre ambos inhibidores de la COX-2,

tanto estructurales como en cuanto a sus efectos sobre los factores de riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-80.
- Public Statement FDA 7 April 2005. FDA announces Series of Changes to the Class of Marketed Non-Steroidal Anti-Inflammatory drugs (NSAIDs). Disponible en: www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01171.html (acceso disponible 25 Mayo 2005).
- Mukherjee DM, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
- Guindo J, Castro-Beiras A, Cosin J, et al. Seguridad cardiovascular de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2. *C&AP* 2002; 3:89-9.
- Strand V, Hochberg M. The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arth Rheum Arthritis Care Res* 2002; 47:349-55.
- White W, Faich G, Whelton A, et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a Cyclooxygenase 2 specific inhibitor, frente a Ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002; 89:425-30.
- White W, Faich G, Borer JS, Makuch RW, et al. Cardiovascular thrombotic events in Arthritis Trials of the Cyclooxygenase-2 inhibitor Celecoxib. *Am J Cardiol* 2003;92:411-8.
- FDA Advisory Committee Briefing Document. Celecoxib and Valdecoxib Cardiovascular Safety. Pfizer Inc., January 12, 2005. Disponible en: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B1_03_Pfizer-Celebrex-Bextra.pdf. (acceso 25 Mayo 2005).
- FDA. Joint Meeting with the Arthritis Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. January 16, 2005. Slides. Disponible en: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4090s1.htm. (acceso disponible 25 Mayo 2005).
- Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, et al. Cox-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:1071-73.
- Mamdani M, Rochon P, Juurlink DN, 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;163:481-6.
- Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and Myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109:2068-73.
- Graham DJ, Campen D, Hui R, et al. 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 case-control study. *Lancet* 2005;365:475-81.
- Kimmel SE, Berline JA, Reilly M, et al. Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann intern Med* 2005;142.
- Levesque L, Brophy J, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med* 2005;142:1-10.
- Shaya FT, Blume SW, Blanchette CM, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition and cardiovascular effects. An observational study on a Medicaid population. *Arch Intern Med* 2005;165:181-6.
- Johnsen SP, Larsson H, Tarone RE, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs. *Arch Intern Med* 2005;165:978-84.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005;330. Available on line at www.bmj.com.
- Bresalier RS, Sandler R, Quan H, et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
- Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Suspended in Large Alzheimer's Disease Prevention Trial. Disponible en: <http://www.nih.gov/news/pr/dec2004/od-20.htm> (acceso disponible 25 Mayo 2005).
- Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891-9.
- FDA Decision Memo. Analysis and recommendations for Agency action regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. Disponible en: www.fda.gov/cder/drug/infopage/cox2/NSAID-decisionMemo.pdf (acceso disponible 25 Mayo 2005).
- FitzGerald GA. Cox-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:879-90.
- Linton MF, Fazio S. Cyclooxygenase-2 and inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:116-23.
- Whelton A, Fort JG, Puma JA, et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001;8:85-95.
- Sowers J, White WB, Pitt B, et al. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:161-8.
- Ficha técnica de Arcoxia® (Feb 2005).
- Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M, et al. Selective Cox-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003;107:15-9.
- Title LM, Giddens K, McInerney MM, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition with rofecoxib on endothelial dysfunction and inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42 (10):1747-53.
- Bogaty P, Brophy JM, Noel M, et al. Impact of prolonged cyclooxygenase-2 inhibition on inflammatory markers and endothelial function in patients with ischemic heart disease and raised C-reactive protein. *Circulation* 2004;110:934-9.
- Monakier DM, Mates M, Klustein MW, et al. Rofecoxib, a COX-2 inhibitor, lowers C-reactive protein and interleukin-6 levels in patients with acute coronary syndromes. *Chest* 2004;125:1610-5.
- Walter MF, Jacob RF, Day CA, Dahlborg R, Weng Y, Mason RP. Sulfone COX-2 inhibitors increase susceptibility of human LDL and plasma to oxidative modification: comparison to sulfonamide COX-2 inhibitors and NSAIDs. *Atherosclerosis* 2004;177:235-43.