

# Revisión de los antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

Salido, M.\*  
Abásolo, L.\*  
Bañares, A.\*\*

## RESUMEN

■ Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), tienen un amplio rango de aplicación en la práctica clínica, aunque sus indicaciones se ven limitadas por la aparición de efectos adversos e interacciones, los cuales pueden ser potencialmente graves, por ello deben ser prescritos en pacientes seleccionados. Una nueva generación de AINEs, los inhibidores selectivos de la COX-2 (celecoxib y rofecoxib) han aparecido en los últimos años. Su perfil terapéutico parece mantener su eficacia analgésica y antiinflamatoria con una menor incidencia de efectos indeseables.

En este trabajo se exponen las características de estos fármacos, se relata su mecanismo de acción, así como sus efectos terapéuticos, efectos adversos, eficacia y seguridad de los mismos. Por último se discuten los pros y contras de su utilidad.

PALABRAS CLAVE: AINEs, COX-2, Revisión.

Inf Ter Sist Nac Salud 2001; 25: 46-52.

## INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen uno de los grupos de medicamentos más prescritos, con múltiples usos terapéuticos tanto en el tratamiento de dolencias musculoesqueléticas, como en otra amplia gama de indicaciones debido a sus efectos analgésico, antipirético y antiagregante plaquetario. Sin embargo, su uso se ve limitado por la posible aparición de efectos adversos, potencialmente letales, como puede ser la enfermedad ulcerosa péptica o la insuficiencia renal.

Tanto los efectos terapéuticos como su potencial toxicidad se deben a la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) y, en consecuencia, a la inhibición de prostaglandinas (PG) y tromboxanos. La enzima COX tiene 2 zonas catalíticas: la ciclooxigenasa y la peroxidasa. Los AINE inhiben la COX, pero no la actividad peroxidasa del enzima. Se conocen al menos dos isoformas distintas de la ciclooxigenasa (también llamada prostaglandina H sintetasa): COX-1 y COX-2, las cuales son similares en un 60 % y ambas catalizan la síntesis de PG a partir del ácido araquidónico. La diferencia más importante entre ellas, es su patrón de regulación y expresión tisular. La COX-1 o

## ABSTRACT

■ The non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs), have a great range of applications in the practical clinic, although their indications are going to limit for adverse effects and interactions which may be potentially severe, so they should be prescribed in selected patients. A new generation of NSAIDs, the selective inhibitors of COX-2 (celecoxib and rofecoxib) have appeared in the last years, trying to keep the same efficacy as the rest of NSAIDs with a better adverse effects profile.

In this article we show the characteristics of these drugs, we talk about their mechanism of action, their therapeutic effects, adverse effects, efficacy and safeness. Finally, we discuss about the pros and cons of their utility.

KEY WORDS: AINEs, COX-2, Review.

constitutiva, se expresa habitualmente en la mayoría de los tejidos; mientras que la COX-2 o inducible, se expresa en los focos inflamatorios, neoplasias y bajo determinadas circunstancias fisiológicas. A partir de este paradigma, se ha postulado que el desarrollo de AINEs con inhibición selectiva sobre la COX-2 podría conservar las propiedades antiinflamatorias de los AINE, minimizando sus efectos adversos, en especial los gastrointestinales y renales. Este artículo es una revisión de los inhibidores selectivos de la COX-2, de los que se han comercializado recientemente en España celecoxib y rofecoxib.

## EFFECTOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA INHIBICIÓN SELECTIVA DE LA COX-2

La COX-1 se expresa constitutivamente en la práctica totalidad de los tejidos, especialmente plaquetas, células endoteliales, tracto gastrointestinal, microvasculatura renal, glomérulos y túbulos colectores (1). Su expresión aumenta de dos a cuatro veces cuando se estimula, y los glucocorticoides no la inhiben; es responsable de la regulación del flujo sanguíneo renal, excreción de sodio y de la protección de la mucosa gástrica.

La COX-2 es indetectable en la mayoría de los tejidos en situación basal. Sin embargo, con el desarrollo de los inhibidores selectivos se ha podido comprobar que la COX-2 participa no solo en la mediación de la inflamación sino también en funciones reguladoras y

(\*) Médico Interno Residente.

(\*\*) Facultativo Especialista de Área.  
Sº de Reumatología.

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

otras circunstancias patológicas. Aparece en determinadas situaciones en riñón, cerebro (células endoteliales y neuronas corticales excitadoras), mucosa colónica en algunas neoplasias y osteoclastos. Aumenta entre 10 y 80 veces en presencia de citoquinas inflamatorias, factores de crecimiento o endotoxinas (1), a nivel de células migratorias (monocitos y macrófagos), sinoviocitos, fibroblastos, células epiteliales o endoteliales y, condrocitos. A continuación se exponen los efectos de la COX-2 fuera del foco inflamatorio y la acción de los antiinflamatorios que la inhiben selectivamente (inhibidores selectivos de la COX-2).

- **Efectos sobre la función renal.**

Las PG modulan el tono vascular y la homeostasis hidrosalina, manteniendo el flujo sanguíneo renal (2). En riñones normales, la COX-1 tiene actividad en arterias y arteriolas, en el glomérulo (endotelio y músculo liso) y en los túbulos colectores. La COX-2 se ha detectado en la mácula densa del aparato yuxtaglomerular y en la corteza adyacente a la rama ascendente del asa de Henle, que son dos áreas cruciales para la regulación del volumen intravascular. La depleción de agua y sal aumenta la expresión de COX-2 contribuyendo a la regulación del tono vascular (2).

Los inhibidores selectivos de la COX-2 disminuyen de forma transitoria el porcentaje de filtrado glomerular y promueven la retención de sodio y potasio, sobre todo en pacientes con disminución de sal y de agua. Por ello los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden producir un deterioro de la función renal en pacientes con una insuficiencia cardíaca congestiva, con depleción de volumen, con patología renal previa, tratamiento con diuréticos, hiponatremia, hipoalbuminemia, o enfermedad hepática (3, 4).

- **Efectos gastrointestinales.**

Indudablemente, el principal problema relacionado con el uso de AINE no selectivos, es el producido sobre la mucosa gástrica y en consecuencia las mayores expectativas de los inhibidores selectivos de la COX-2 se asocian con su menor toxicidad gastrointestinal. De hecho, la COX-2, no se expresa en la mucosa gástrica en condiciones habituales, aunque sí durante la fase cicatricial de la úlcera péptica. Distintos estudios iniciales *in vitro* e *in vivo* confirmaron que los inhibidores selectivos de la COX-2 aportan una seguridad gástrica notable. Así, la incubación *in vitro* de mucosa gástrica humana, en contacto con dosis terapéuticas de rofecoxib no producía inhibición significativa de la COX gástrica ni, en consecuencia, o de la síntesis de PG (6). Existe también una correlación directa entre estos hallazgos *in vitro* y otros estudios *in vivo* y así se ha podido comprobar que 25 mg diarios de rofecoxib no producen inhibición de las PG ni de tromboxano-2 a nivel gástrico (5).

En la actualidad se han publicado múltiples ensayos clínicos metodológicamente correctos (prospectivos, aleatorizados y doble ciego) en los que los dos inhibidores selectivos de la COX-2 disponibles (existen, otros en fase preclínica), han mostrado una mejor tolerancia gastrointestinal que los AINE no selectivos (6-10). Esta mejor tolerabilidad es a la vez subjetiva y objetiva; los pacientes tienen menos síntomas dispepsicos y disminuye la incidencia de perforaciones y sangrado (por endoscopia y determinación de sangre oculta en heces). Tanto celecoxib como rofecoxib se han comparado con naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco sódico y nabumetona (entre otros AINE no selectivos) aunque todavía no se han comparado con fármacos que comparten su mecanismo de acción como meloxicam y, posiblemente, nimesulida.

Como señalabamos anteriormente, la COX-2 se expresa durante la fase cicatricial de las úlceras gástricas y puede jugar un papel en la facilitación del proceso de cicatrización. Se han detectado niveles elevados de COX-2 en el seno de úlceras gástricas por *Helicobacter pylori*, orientándose hacia la posibilidad de que la inhibición de la COX-2 pueda retrasar la cicatrización de las úlceras causadas por infección por *Helicobacter pylori*.

- **Efecto sobre el sistema cardiovascular.**

La incidencia de efectos adversos cardiovasculares es similar en los pacientes tratados con placebo, AINE no selectivos ó inhibidores selectivos de la COX-2. Por otra parte, el uso simultaneo de inhibidores selectivos de la COX-2 con dosis bajas de ácido acetil salicílico es seguro y bien tolerado (11).

- **Efecto sobre el sistema nervioso central.**

Según Kaufmann y col. (12) las PG que actúan a nivel de las sinapsis neuronales podrían influir, por mecanismos desconocidos, en el desarrollo del sistema nervioso central, en el aprendizaje y en la memoria. Tradicionalmente la actividad analgésica de los AINE se ha atribuido a una acción periférica, aunque algunos estudios sugieren una acción analgésica central (13), como ocurre con su actividad antipirética (14).

Existen indicios que se orientan hacia un descenso de la incidencia y posibles beneficios terapéuticos de los AINE selectivos de la COX-2 en pacientes con enfermedad de Alzheimer (15, 16), ya que se ha observado en el cerebro de estos pacientes (en estudios post-mortem) un aumento de la producción de la COX-2 en las placas amiloides. Sin embargo aún queda por determinar el potencial efecto beneficioso frente al deterioro cognitivo y al incremento de efectos secundarios producidos en estos pacientes de edad avanzada.

- **Efectos sobre el hueso**

Las PG son reguladores potentes del metabolismo óseo y tienen efectos variables sobre este tejido. Parece

que están involucradas en la comunicación intercelular entre osteoblastos y osteoclastos. Parece que la COX-2 estaría relacionada con la producción de la PGE2 implicada en la activación de osteoclastos maduros, por lo que se piensa que puede tener un papel en enfermedades como la osteoporosis. Sin embargo teniendo en cuenta los distintos efectos sobre la actividad osteoblástica y osteoclástica de las PG, los efectos clínicos de los inhibidores selectivos de la COX-2 son inciertos y serán, sin duda, objeto de atención en próximas investigaciones clínicas.

- **Efectos en el cáncer colorrectal**

Existen indicios evidencias de que la COX-2 producida por las neoplasias epiteliales gastrointestinales contribuye al crecimiento del tumor. Los tumores colorrectales producen niveles elevados de PG (en concreto PGE2) en comparación con la mucosa colónica normal. Además este aumento de la producción se asocia con un aumento de la expresión de COX-2, mientras que la expresión de COX-1 es similar en los tejidos cancerosos y normales. Este teórico importante papel de la COX-2 en el desarrollo de neoplasias colónicas se está valorando en estudios prospectivos, de los que aún no existen datos concluyentes.

- **Efectos sobre el útero y el ovario**

Los AINE provocan una inhibición de la producción de PG endometriales, y disminuyen el dolor en la dismenorrea primaria. Existen estudios que sugieren que la COX-2 puede jugar un papel importante en la dismenorrea (17), además también se cree que puede jugar un papel en la ovulación y el embarazo. En este sentido la COX-2 se encuentra expresada en los ovocitos en desarrollo (lo que puede ser importante en la facilitación de la ruptura folicular) y en el útero (por lo que se implica en el proceso de implantación del embrión). Por todo ello se cree que los inhibidores selectivos de la COX-2 podrían, en teoría, alterar estos mecanismos.

## EFICACIA

Se han realizado ensayos clínicos con celecoxib y rofecoxib en pacientes con artrosis, artritis reumatoide, dolor dental y dolor menstrual. En el tratamiento del *dolor dental*, estos fármacos fueron tan eficaces como naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco ó ácido acetil salicílico (18).

En el tratamiento de la *artrosis* se ha publicado un estudio multicéntrico controlado placebo de seis semanas de duración en pacientes con artrosis de rodilla y cadera tratados con rofecoxib. Los pacientes del grupo de tratamiento mejoraron la escala del dolor con respecto al grupo de placebo, sin presentar diferencias significativas con el grupo de control con respecto a la suspensión por efectos secundarios. La efi-

cia fue similar para 12,5 mg y 25 mg (19). En estudios comparativos con ibuprofeno y diclofenaco frente al rofecoxib en pacientes con *gonartrosis* y *coxartrosis* se obtuvieron resultados semejantes (20, 21). En otro estudio de dos semanas de duración en pacientes con *gonartrosis* que se trataron con celecoxib (40, 100 ó 200 mg dos veces al día) mejoraron del dolor articular con respecto al placebo (22).

En pacientes con *artritis reumatoide* también se encontró mejoría en los parámetros de medición de la actividad. Se ha demostrado una eficacia antiinflamatoria y analgésica similar entre celecoxib (a dosis de 100, 200 ó 400 mg cada 12 h) y naproxeno (7), retirándose del ensayo un menor número de pacientes por falta de eficacia respecto al grupo de placebo. Asimismo se ha comprobado su eficacia en la *dismenorrea* (17) y como *antipirético* (14). Su uso en enfermedades como la *artropatía gotosa* o la *espondilitis anquilosante* aún no está suficientemente evaluado por lo que no se dispone de datos concluyentes (23).

Por tanto, con los estudios publicados hasta la fecha se puede comprobar que la eficacia analgésica y antiinflamatoria es comparable a la de los AINE no selectivos, de gran utilización en patologías de elevada prevalencia. Sin embargo su eficacia antiinflamatoria no ha sido comparada, hasta el momento, con AINE no selectivos de mayor potencia como la indometacina ni con fármacos que comparten su mecanismo de acción (p.e. meloxicam).

## INTERACCIONES

Los inhibidores selectivos de la COX-2 presentan relativamente pocas interacciones con otros fármacos. Especial atención merece la interacción con anticoagulantes y antiagregantes. La administración de celecoxib con anticoagulantes orales (warfarina) no produce ningún efecto sobre el tiempo de protrombina. Tampoco altera la farmacocinética de los warfarínicos en estudios realizados a voluntarios (24).

Se han publicado además varios estudios con celecoxib frente al naproxeno o ácido acetil salicílico: con celecoxib no existe inhibición significativa del tiempo de hemorragia, los niveles de tromboxano B2 o la agregación plaquetaria, a diferencia del naproxeno, que alteraba estos parámetros, o el ácido acetil salicílico que inhibía rápidamente la agregación plaquetaria. Tampoco el rofecoxib, a distintas dosis, ha presentado efectos sobre el tiempo de hemorragia (25).

De especial interés en el tratamiento de los procesos reumáticos de mayor impacto funcional es la interacción con esteroides y fármacos modificadores de la artritis reumatoide. El uso concomitante de 25 mg de

rofecoxib diario con 30 mg de prednisona vía oral ó una dosis equivalente de prednisolona por vía intravenosa, no altera la concentración plasmática de los esteroides (26). En pacientes tratados con metotrexato y celecoxib, no se modifica la farmacocinética ni el aclaramiento renal del metotrexato, aunque estos resultados se deben confirmar en estudios prospectivos en pacientes ancianos con daño renal, por lo que se recomienda realizar monitorización habitual de la toxicidad hepática y renal (27). Lo mismo ocurre en los pacientes tratados con ciclosporina, en los que se debe realizar controles de función renal, aunque no se ha observado un aumento de su toxicidad.

La asociación entre rofecoxib (75 mg diarios) y digoxina (0,5 mg diarios) no presenta alteración de los niveles plasmáticos en su concentración máxima o semivida, es decir no modifica el perfil farmacodinámico ni su excreción urinaria, por lo que durante su tratamiento no necesita ajuste de dosis (28).

Como hemos visto anteriormente, los inhibidores selectivos de la COX-2 provocan retención de líquidos y edemas, y por añadidura pueden disminuir el efecto hipotensor de los IECAs. Aún no existen datos sobre su posible interacción con betabloqueantes y diuréticos.

Se ha comparado la administración única de rofecoxib frente a la administración conjunta con los antiácidos de uso frecuente (hidróxido de aluminio o de magnesio y carbonato cálcico), objetivándose sólo una leve disminución de su concentración máxima, y sin cambios en su tolerancia.

No se han objetivado posibles interacciones con los anticonceptivos orales. No se recomienda su uso en la gestación, sobre todo en el tercer trimestre, ya que los antiinflamatorios en general pueden causar el cierre prematuro del ductus arterioso y desencadenar contracciones uterinas; sin embargo, no existen datos específicos en relación con los inhibidores de la COX-2.

Por último, reseñar que no interactúan con los alimentos, por lo que se pueden administrar de forma independiente a la ingesta.

## PERFIL DE SEGURIDAD

Su perfil de efectos secundarios hace de los inhibidores selectivos de la COX-2 medicamentos más seguros que los AINE convencionales en el tracto gastrointestinal, incluso en enferos con alto riesgo de patología a este nivel. Se ha observado una mejor tolerabilidad y menos efectos secundarios gastrointestinales de celecoxib frente a naproxeno (3, 7, 22) y el diclofenaco (29). Lo mismo ocurre con rofecoxib frente al ibuprofeno (6,8,9), diclofenaco (6) y nabumetona (6). Por otra

parte, sus menores interacciones con otros medicamentos, muy en especial con anticoagulantes, abren su uso a enferos polimedcados en los que existe una contraindicación del uso de los AINE convencionales. A nivel renal interfieren menos sobre los mecanismos de regulación que los antiinflamatorios convencionales y su administración en pacientes ancianos (mayores de 80 años) parece aportar un beneficio terapéutico con un adecuado perfil de tolerabilidad (32).

Se han comunicado múltiples efectos adversos derivados de su utilización, que reseñamos a continuación. Los síntomas más frecuentes son: edemas, retención de líquidos, dolor abdominal, hipertensión, pirosis, epigastralgia, diarrea, cefalea y prurito. En menor medida puede aparecer astenia, fatiga, dolor torácico, estreñimiento, úlceras bucales, vómitos, depresión, tinnitus, aumento de peso, calambres, insomnio, disnea o distintos tipos de dermatitis. Las alteraciones analíticas más frecuentes son aumentos de transaminasas y disminución del hematocrito; son menos frecuentes el aumento del BUN y de la creatinina sérica, proteinuria, disminución de la hemoglobina, aumento de la fosfatasa alcalina y leucopenia. En general, el perfil de efectos adversos de los inhibidores selectivos de la COX-2 no es muy diferente del descrito para los AINE no selectivos. Estos efectos adversos tienden a aumentar con el incremento de la dosis y duración de la terapia, especialmente en los ancianos. Por tanto se debe ajustar la dosis y el tiempo de terapia a la mínima posible que controle los síntomas.

## USO CLÍNICO RECOMENDADO

Las autoridades sanitarias en España han aprobado las siguientes indicaciones para los inhibidores selectivos de la COX-2: artrosis y artritis reumatoide para celecoxib y artrosis (exclusivamente) para rofecoxib.

En el momento actual y a la luz de lo descrito en el presente artículo se recomienda el uso de celecoxib o rofecoxib en pacientes con procesos inflamatorios musculoesqueléticos, que presenten alto riesgo de sangrado gastrointestinal o estén en tratamiento con anticoagulantes. Dado su perfil terapéutico podrían ser útiles para el alivio sintomático de dolores leves o moderados, dismenorreas y como fármaco antipirético en el mismo grupo de pacientes. Sus futuras posibilidades en el cáncer colorrectal todavía deben ser establecidas.

Se tendrá especial precaución con su administración en pacientes con patología renal previa, insuficiencia cardiaca congestiva, hiponatremia, enfermedad hepática así como el uso concomitante con diuréticos e inhibidores selectivos de la ECA.

## CONCLUSIONES

Esta exposición se centra en las características de dos nuevos antiinflamatorios disponibles en el mercado español: celecoxib y rofecoxib, inhibidores selectivos de la COX-2. Los estudios presentados reflejan una eficacia antiinflamatoria similar frente a los antiinflamatorios más frecuentemente utilizados (ibuprofeno, naproxeno o diclofenaco), presentando en todos los casos mejor tolerabilidad gástrica. A nivel gastrointestinal presentan un menor número de eventos de tipo ulceroso y de menor gravedad, incluyendo aquellos pacientes que presentan infección por *Helicobacter pylori* (aunque retrasa la cicatrización).

No existen, sin embargo, trabajos publicados que hayan comparado el uso de estos fármacos con AINE no selectivos en asociación con gastroprotección reglada. Sería deseable la realización de estudios que abordaran esta posibilidad desde una perspectiva coste / beneficio. En la tabla I se hace constar el precio / día en pesetas de celecoxib y rofecoxib y los AINE convencionales más utilizados, así como omeprazol y misoprostol, los dos fármacos indicados para su uso en gastroprotección por AINE. Es además difícil recomendar su uso en patologías degenerativas frente a analgésicos simples como el paracetamol, salvo puntualmente en sus episodios inflamatorios.

**TABLA I**  
**COSTE EN PESETAS /DÍA DE LOS**  
**ANTINFLAMATORIOS DE USO EN EL MERCADO**  
**ESPAÑOL Y SUS POSIBLES ASOCIACIONES CON**  
**GASTROPROTECTORES**

FÁRMACOS	DOSIS DIARIA	PRECIO/DÍA (en pesetas)
• Celecoxib	200 – 400 mg	224 - 448
• Rofecoxib	12,5 – 25 mg	265 - 292
• Diclofenaco	50 mg cada 8 horas	56
• Ibuprofeno	600 mg cada 6 horas	94
• Naproxeno	500 mg cada 12 horas	68
• Misoprostol	200 mg cada 6-12 horas	95 - 190
• Omeprazol	20 mg	247
• Meloxicam	7,5 – 15 mg	68 - 107

Por otra parte, aunque en el riñón interfieren en menor medida en los mecanismos de regulación que los AINE no selectivos, es imprescindible ser prudentes en los casos de depleción de volumen y sal, ya que estas circunstancias promueven la retención hidrosalina, lo cual puede desequilibrar a pacientes que estén en situaciones extremas.

Una ventaja adicional relevante es su no interacción con fármacos, en especial, digoxina y dicumarínicos.

Finalmente, a pesar de las expectativas reales desperdadas, no se puede recomendar su uso indiscriminado, ya que como fármacos de reciente introducción y, en consecuencia sin estudios prolongados, no se conocen totalmente sus efectos sobre todo a largo plazo por lo que deben realizarse estudios mas prolongados, comparativos directos con fármacos similares y de coste / eficacia que permitan establecer sus potenciales ventajas respecto a otros AINEs.

En este sentido cabe destacar que se creó un grupo de trabajo (Sociedad Española de Reumatología y la de Medicina Familiar y Comunitaria, Instituto de Salud Carlos III y la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios) el cual elaboró un documento informativo en el que se establecieron unas RECOMENDACIONES DE USO hasta que se conozcan más ampliamente otros aspectos de estos fármacos en el tratamiento de estas patologías, como son:

- su utilización, siempre como monoterapia, se restringe a personas que requieran realmente un AINE y que tengan mucho riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves por AINEs, como son: historia de ulcera péptica o hemorragia gastrointestinal, terapia concomitante con anti-coagulantes o corticoesteroides orales y edad superior a 65 años con otros factores de riesgo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abramson SB, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1-9.
2. Harris RC, Mc Kanna JA. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increase with salt restriction. *J. Clin Invest* 1994; 94: 2504-2510.
3. Andrew Whelton, MD, Gerald Schulman MD, Carl Wallemark MS. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med* 2000; 160:1465-1470.
4. Rossat J, Maillard M, Nussberger J et al. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clinical Pharmacol Ther* 1999; 66: 76-84.
5. Cryer B, Gottesdiener K, Gertz B. In vivo Effect of Rofecoxib, a new cyclooxygenase-2 inhibitor, on gastric mucosal prostaglandin and serum thromboxane b2 synthesis in healthy humans. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1907.
6. Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929-1933.

7. Simon LS, Weaver AL, Graham DY et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1999; 282: 1921-1928.
8. Laine L, Harper S, Simon T. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117:776-783.
9. Hawkey C, Laine L, Simon T. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase-2 inhibitor), ibuprofen and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (2): 370-377.
10. Grant W, Cannon JR. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (5): 978-987.
11. Daniels B, Seidenberg B. Cardiovascular safety profile of Rofecoxib in controlled clinical trials. Presented at the American College of Rheumatology, Boston, 1999.
12. Kaufman WE, Andreasson KL, Isakson PC. Cyclooxygenases and the central nervous system. *Prostaglandins* 1997; 54: 601-624.
13. Catania A, Arnold J, Macaluso A. Inhibition of acute inflammation in the periphery by central action of salicylates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 8544-8547.
14. Schwartz JI. Cyclooxygenase-2 inhibition by rofecoxib reverses naturally occurring fever in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 653-660.
15. Breitner JC, Welsh KA, Helms MJ. Delayed onset of Alzheimer's disease with nonsteroidal anti-inflammatory and histamine H2 blocking drugs. *Neurobiol Aging* 1995; 16:523-530.
16. Spangler RS. Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic disease: Implications for nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26:435-446.
17. Morrison BW, Daniels SE, Kotey P et al. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea. *Obst Gynecol* 1999; 94: 504-508.
18. Mehlisch DR, Mills J, Sandler M. Ex vivo assay of COX-2 inhibition predicts analgesic efficacy in post-surgical dental pain with MK-966. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 139.
19. Ehrich E, Schnitzer T, Kivitz A. MK-966, a highly selective COX-2 inhibitor, was effective in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip in a 6-week placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1997; 40 (Suppl 9):S85.
20. Day R, Luza A, Casteneda O. Rofecoxib, a COX-2 specific inhibitor, had clinical efficacy comparable to ibuprofen in the treatment of knee and hip osteoarthritis in a 6-week controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2000; 160(12): 1781-1787.
21. Cannon G, Caldwell J, Holt P. MK-0966, a COX-2 specific inhibitor, has clinical efficacy comparable to diclofenac in the treatment of knee and hip osteoarthritis in a 26-week controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1998; 41: S196.
22. William G, Bensen, Justus J, Fiechtner. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1095-1105.
23. Boutsen Y, Esselinckx W. Novel nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Acta Gastroenterol. Bel* 1999; 62 (4): 421-424.
24. Karim A, Tolbert D, Piergier A. Celecoxib does not significantly alter the pharmacokinetics or hypoprothrombinemic effect of warfarin in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2000; 40 (6): 655-663.
25. Lipsky PE, Isakson PC. Outcome of specific COX-2 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24:9-14.
26. Schwartz J, Mukhopadhyay S, Porras A. Influence of specific cyclooxygenase-2 inhibitor, Rofecoxib (VIOXX), on prednisone and prednisolone plasma concentrations. Presented at the European League against Rheumatism Congress, Glasgow, 1999.
27. Karim A, Tolbert DS, Hunt TH. Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, has no significant effect on methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26(12): 2539-2543.
28. Schwartz J, De Smet M, Larson P. Influence of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor MK-0966 digoxin serum concentrations. *J Clin Pharmacol* 2001; 41 (1): 107-112.
29. Goldstein JL, Agrawal NM, Silverstein F. Celecoxib is associated with a significantly lower incidence of clinically significant upper gastrointestinal (UGI) events in osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA) patients as compared to NSAIDs. *Gastroenterology* 1999; 116 (suppl): A174.
30. Bjarnason Y, Sigthorsson G, Crane. COX-2 specific inhibition with MK-096625 or 50 mg q.d. does not increase intestinal permeability. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1670.
31. Hunt R, Bowen B, James C. COX-2 Specific inhibition with MK-0966 25 or 50 mg/d over 4 weeks does not increase fecal blood loss: A controlled study with placebo and ibuprofen 800 mg tid. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1671.
32. Schnitzer TJ, Tritt K, Fleischmann R. The safety profile, tolerability, and effective dose range of rofecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. Phase II rofecoxib rheumatoid arthritis study group. *Clin Ther* 1999; 21(10): 1688-1702.
33. Brian D, Golden MD, Steven B, Abramson MD. Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. *Rheumatic Disease Clinic of North America* (Edición española) 1999.
34. Hawkey C, Laine L, Mortensen E. Treatment of osteoarthritis with Rofecoxib, a COX-2 specific inhibitor, was associated with a lower incidence of gastroduodenal ulcers compared with ibuprofen and was comparable to placebo treatment. *Gastroenterology* 1999; 116: A229.
35. Langman M, Jensen D, Watson D. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282(20): 1929-1933.

36. Kawaguchi, H, Pilbeam CC. The role of prostaglandins in the regulation of bone metabolism. *Clin Orthop* 1995; 313: 36-46.
37. Willian G, Bensen, FRCP. Treatment of Osteoarthritis with Celecoxib, a Cyclooxygenase-2 inhibitor: A randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1095-1105.
38. Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289(2): 735-741.
39. Mengle-Bam, Hubard RC, Karin. A study of the platelet effects of SC58636 a novel COX-2 selective inhibitor. *Arthritis Rheum* 1997; 40:593.
40. Brooks P, Emery P, Evans JF. Interpretación del significado clínico de la inhibición diferencial de la ciclooxigenasa-1 y la coclooxigenasa-2. *Rheumatology* 1999; 3: 779-788.
41. Yelin E, Callahan LF. The economic cost and social psychological impart of musculo skeletal condicions. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1351-1362.