

## REVISIÓN

# Ciclooxigenasa 2: ¿una nueva diana terapéutica en la aterosclerosis?

José A. Páramo<sup>a</sup>, Óscar Beloqui<sup>b</sup> y Josune Orbe<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Hematología, Laboratorio de Aterosclerosis, Centro para la Investigación Médica Aplicada (CIMA), Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra.

<sup>b</sup>Departamento de Medicina Interna, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España.



Revista Clínica Española

Artículo 13721

En la actualidad se acepta que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico de la pared arterial asociado con la presencia de diversos factores de riesgo. Desde las fases iniciales hasta la rotura de una placa aterosclerótica vulnerable, el estado de «microinflamación vascular» desempeña un papel fisiopatológico relevante. Diversos marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, citocinas, moléculas de adhesión) han demostrado un papel importante en este proceso inflamatorio. Evidencias clínicas y experimentales también indican que la ciclooxigenasa 2 (COX-2), una enzima que cataliza la generación de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, también contribuye al desarrollo de la lesión aterosclerótica. Nuestro grupo ha demostrado recientemente la asociación de la prostaglandina E<sub>2</sub> (un metabolito derivado de la COX-2 en monocitos) con factores de riesgo y el espesor íntima-media de la arteria carótida en un grupo de sujetos asintomáticos, lo que indicaría que la vía COX-2/prostaglandina E<sub>2</sub> podría desempeñar un papel en la aterosclerosis y representar una nueva diana terapéutica. Desde el punto de vista teórico, los inhibidores selectivos de la COX-2, denominados genéricamente «coxib», (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etc.), podrían ser útiles como fármacos antiinflamatorios en este proceso, sin los efectos secundarios de la aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, diversos estudios clínicos señalan que pueden inducir un aumento de complicaciones cardiovasculares, por alteración del equilibrio tromboxano/prostacilina, por lo que su uso debe restringirse, especialmente en pacientes con riesgo aterosclerótico alto.

**Palabras clave:** Ciclooxigenasa 2. Aterosclerosis. Prostaglandina E<sub>2</sub>. Inflamación. Inhibidores selectivos de la COX-2 (coxib). Riesgo cardiovascular.

### Cyclooxygenase-2: a new therapeutic target in atherosclerosis?

It is now widely accepted that atherosclerosis is a complex chronic inflammatory disorder of the arterial tree associated with several risk factors. From the initial phases to eventual rupture of vulnerable atherosclerotic plaques, a low-grade inflammation, also termed microinflammation, appears to play a key pathogenetic role. Systemic inflammatory markers (C reactive protein, cytokines adhesion molecules) also play a role in this process. Experimental and clinical evidence suggests that cyclooxygenase-2 (COX-2), an enzyme which catalyzes the generation of prostaglandins from arachidonic acid, also contributes to lesion formation. Recent reports by our group have demonstrated increased monocyte COX-2 activity and the production of prostaglandin E<sub>2</sub> in relation to cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis in asymptomatic subjects. Our findings support the notion that the COX-2/prostaglandin E<sub>2</sub> axis may have a role, raising the question as to whether its selective inhibition might be an attractive therapeutic target in atherosclerosis. COX-2 inhibitors, collectively called «coxibs» (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etc.), held a promise as anti-inflammatory drugs without the some of the side effects of aspirin or non steroid antiinflammatory agents. However, clinical studies raise several clinically relevant questions as to their beneficial role in atherosclerosis prevention, because of increased thrombogenicity and cardiovascular risk, and therefore coxibs should be restricted in atherosclerosis-prone patients.

**Key words:** Cyclooxygenase-2. Atherothrombosis. Prostaglandin E<sub>2</sub>. Inflammation. Coxibs. Cardiovascular risk.

Este estudio ha recibido el apoyo económico de FIMA-UVE (Universidad de Navarra) y del Gobierno de Navarra.

Correspondencia: Dr. J.A. Páramo.  
Laboratorio de Aterosclerosis. CIMA.  
Avda. Pío XII, 55. 31008 Pamplona, Navarra, España.  
Correo electrónico: jparamo@urunav.es

Recibido el 15-9-2005; aceptado para su publicación el 18-9-2005.

Durante la última década el conocimiento sobre la aterosclerosis ha experimentado una importante evolución. Considerada inicialmente una enfermedad por acumulación de colesterol, en la actualidad se asume que es una enfermedad inflamatoria resultado de una compleja interacción entre factores de riesgo, endotelio vascular y células sanguíneas, así como de los numerosos mensajes moleculares que se intercambian<sup>1,2</sup>.

Cuando el endotelio vascular se encuentra con ciertos productos bacterianos o factores de riesgo tan diversos como dislipemia, sustancias vasoconstrictoras implicadas en la hipertensión, productos de glucosilación asociados a la hipercolesterolemia o citocinas proinflamatorias derivadas de un exceso de tejido adiposo, las células aumentan la expresión de moléculas de adhesión, que promueven el contacto de los leucocitos de la sangre con la pared arterial. Estos leucocitos migran a través de la pared debido a la expresión de citocinas quimiotácticas reguladas por señales asociadas con factores de riesgo aterosclerótico. Una vez que residen en la íntima, los leucocitos, fundamentalmente monocitos y linfocitos T, se comunican con las células endoteliales y células musculares lisas (CML) de la pared del vaso. El mensaje intercelular que se produce depende de mediadores inflamatorios e inmunológicos, principalmente citocinas. Como consecuencia de este «fragor» inflamatorio, las CML migran desde la media hacia la íntima, proliferan y elaboran la matriz extracelular. En concierto con las células endoteliales y monocitos, las CML secretan metaloproteínasas, que modularán diversas funciones de las células vasculares, entre ellas la activación, proliferación, migración, neovascularización, remodelado, cicatrización y muerte celular, así como degradación de la matriz extracelular. La rotura de una placa aterosclerótica vulnerable favorece la trombosis, causa de los síndromes clínicos cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio<sup>3,4</sup>.

El interés creciente por el papel de la inflamación en la aterosclerosis ha promovido el desarrollo de marcadores capaces de predecir acontecimientos cardiovasculares, como la proteína C reactiva, que emerge como un potente predictor del riesgo y añade valor predictivo al que proporcionan índices de riesgo vascular global, como el de Framingham<sup>5,6</sup>. Los prostaciclinas, que incluyen prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX), pertenecen a un grupo de mediadores lipídicos derivados del ácido arquidónico vía ciclooxigenasas (COX). Participan en diversos procesos clínicos importantes, tales como la inflamación, trombosis, fiebre, reacciones alérgicas e inmunitarias, cáncer y enfermedad de Alzheimer<sup>7</sup> (fig. 1).

La importancia de las COX en el ámbito cardiovascular se ve avalada por la eficacia de las dosis bajas de aspirina (inhibidor de la COX-1) en la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares<sup>8</sup>. Esta revisión se centra en el papel fisiológico y fisiopatológico de la COX-2 en el ámbito cardiovascular y se plantea si puede representar una nueva diana terapéutica en la aterosclerosis.

### Ciclooxygenasas

En respuesta a la inflamación, los macrófagos secretan fosfolipasas, que catalizan la liberación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de membrana. Una vez liberado, el ácido araquidónico se convierte en diversos prostanoïdes por acción de las COX, también denominadas PGH-sintetasas<sup>1,2</sup>. Se conoce desde la década de los años noventa la existencia de 2 isoformas de la COX: la COX-1 y la COX-2, codificadas por los cromosomas 9 y 1, respectivamente. El gen de COX-1, 9q32-33.3, posee 22 kilobases y 11 exones<sup>11</sup>. El gen de COX-2, 1q25.2-q25.3, posee 8,3 kilobases y 10 exones<sup>12</sup>. La activación transcripcional de COX-2 es inducida por diversos mediadores inflamatorios y mitogénicos, así como por factores hemodinámicos (*shear stress*)<sup>13</sup>.

La COX-1 y la COX-2 catalizan la primera etapa en la biosíntesis de PG al convertir el ácido araquidónico en el derivado PGH<sub>2</sub>, que isomerasas específicas metabolizarán en diferentes prostanoïdes, tales como PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> y TXA<sub>2</sub>, que ejercen diversas acciones biológicas en las proximidades de su lugar de síntesis activando receptores específicos en una gran variedad de células y tejidos<sup>1,10</sup>. Asimismo, la COX-1 y COX-2 desempeñan un papel importante en la coagulación sanguínea, en la función renal y en el mantenimiento de la integridad gastrointestinal, pero también participan en procesos fisiopatológicos como la inflamación, la artritis y el cáncer. En general, la COX-1 es una enzima constitutiva que media funciones fisiológicas normales, mientras la COX-2 es una enzima inducible en respuesta a estímulos inflamatorios<sup>1,10</sup>. Frente a este concepto simplificado, emerge un nuevo paradigma que considera que la COX-2 puede ejercer efectos beneficiosos o nocivos dependiendo del tipo celular involucrado y el prostanoïde generado: los leucocitos, las CML, las células endoteliales y las plaquetas expresan PGE-sintetasa y son capaces de generar el prostanoïde proinflamatorio PGE<sub>2</sub>; las plaquetas expresan TX-sintetasa y elaboran el agente vasoconstrictor y protrombótico TXA<sub>2</sub>; las células endoteliales expresan PGI-sintetasa y sintetizan prostacilina (PGI<sub>2</sub>), un prostanoïde antitrombótico y con efectos vasodilatadores<sup>14,15</sup>. Además, se ha identificado recientemente una tercera isoforma de COX por procesamiento del ARN (*splicing alternativo*), la COX-3, cuyo papel fisiopatológico aún no se ha establecido<sup>16</sup>.

### Ciclooxygenasas y función vascular

La COX-1 y la COX-2 desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis vascular. Ambas enzimas catalizan la formación de pequeñas cantidades de PGI<sub>2</sub>. En condiciones normales, el flujo laminar va a inducir la expresión de COX-2 en células endoteliales para generar PGI<sub>2</sub> y estimular la liberación de óxido nítrico, que favorecen la integridad endotelial e inhiben la activación plaquetaria, con el consiguiente efecto antitrombótico<sup>17</sup>. En situaciones de inflamación vascular, las células endoteliales serían capaces de expresar concentraciones elevadas de COX-2, pero se produciría una situación de lesión vascular, con expresión de moléculas protrombóticas y reducción de la biodisponibilidad de óxido nítrico, además de una mayor generación de TXA<sub>2</sub>, con un efecto neto trombogénico en respuesta a estímulos proinflamatorios<sup>18-22</sup>.

### Ciclooxygenasas en la atrosclerosis

Las COX pueden expresarse en todos los elementos celulares que participan en la atrosclerosis, tales como plaquetas, células endoteliales, monocitos, neutrófilos y linfocitos<sup>23</sup>. Diversos estímulos inflamatorios y metabólicos inducen la

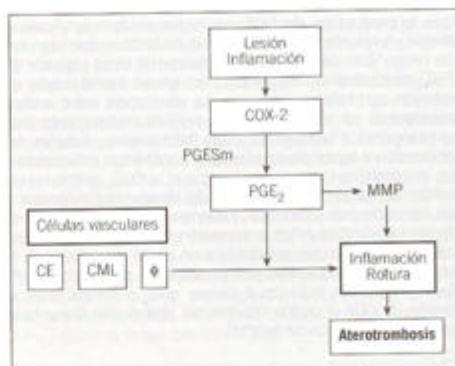


Fig. 1. Papel fisiopatológico de las ciclooxygenasas (COX). PGH<sub>2</sub>: prostaglandina H<sub>2</sub> sintetasa.

expresión de COX-2 por células vasculares, como el ligando CD40<sup>24</sup>, productos de glucosilación<sup>24</sup>, citocinas<sup>25</sup>, lipoproteínas de baja densidad<sup>26</sup>, estrés oxidativo<sup>27</sup> y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento vascular derivado del endotelio<sup>28</sup>.

En las arterias humanas, mientras que se ha observado ausencia o concentraciones indetectables de COX-2 en vasos normales<sup>29,30</sup>, existe un acentuado aumento en macrófagos y células endoteliales y, en menor medida, de CML en lesiones ateroscleróticas de carótida, aorta y coronarias<sup>31-33</sup>. Los macrófagos pueden sintetizar el derivado PGE<sub>2</sub>, un prostanoïde aterogénico que induce la expresión de metaloproteínas capaces de degradar la matriz extracelular<sup>34,35</sup>. En el «hombro» de la lesión aterosclerótica se ha demostrado la presencia de COX-2, que se colocaliza con metaloproteínas en lesiones carotídeas sintonáticas<sup>36,37</sup>. También se ha observado un incremento de la PGE-sintetasa microsomal en células vasculares, que podría favorecer la biosíntesis de PGE<sub>2</sub> y de metaloproteínas dependientes de la COX-2 en lesiones ateroscleróticas<sup>38</sup>. Los receptores activados por proliferadores de los peroxisomas gamma, cuya expresión se encuentra aumentada en macrófagos de lesiones ateroscleróticas, regularían negativamente la expresión de COX-2<sup>39</sup>.

Por consiguiente, la generación de prostanoïdes derivados de COX-2 promovería la aterosclerosis a través de diversos mecanismos, como quimiotaxis, permeabilidad vascular, migración, producción de citocinas proinflamatorias y proteólisis<sup>33,40</sup>; sin embargo, las vías específicas de señalización intracelular aún no se conocen con precisión.

Experimentalmente la deleción del receptor de prostacilina (IP) acelera la aterogénesis en el ratón<sup>41</sup> y la respuesta trombótica ante diversos estímulos<sup>42</sup>, mientras que la neutralización del receptor para el TX (TP) reduce la respuesta proliferativa ante la lesión vascular<sup>43</sup>.

### Actividad de la ciclooxygenasa 2 monocitaria y riesgo cardiovascular

Hasta el momento son escasos los datos clínicos que evalúan la relación COX-2/PGE<sub>2</sub> y el riesgo cardiovascular. En un estudio reciente en sujetos asintomáticos, nuestro grupo ha determinado la expresión de COX-2 y su actividad, medida como liberación monocitaria de PGE<sub>2</sub>, en relación con parámetros inflamatorios y de grosor íntima-media carotídeas, como expresión de aterosclerosis subclínica<sup>44</sup>. Se observó

que la producción de PGE<sub>2</sub> se incrementaba significativamente en relación con la presencia de factores tradicionales de riesgo vascular y que los sujetos en el tercilio superior de PGE<sub>2</sub> mostraban un incremento del grosor íntima-media en relación con terciles inferiores. La asociación entre ambos parámetros se mantuvo en el análisis multivariante tras ajustar para los factores de riesgo (tabaquismo, diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia) y parámetros inflamatorios (p. ej., proteína C reactiva), por lo que la PGE<sub>2</sub> podría representar un factor independiente de riesgo cardiovascular y de atrosclerosis subclínica. Finalmente, se observó una relación significativa entre la expresión de COX-2 y la producción de PGE<sub>2</sub>, lo que apuntaría a un papel importante de la enzima en la biosíntesis del prostanoide proinflamatorio<sup>46</sup>. Estos resultados inducen a pensar que, al menos teóricamente, la COX-2 podría representar una nueva diana terapéutica en la atrosclerosis<sup>46,47</sup>.

#### Ciclooxigenasa 2: ¿una diana terapéutica en la atrosclerosis?

El papel creciente de la inflamación en la patogenia de la atrosclerosis ha renovado el interés por la posibilidad de que agentes antiinflamatorios puedan ser eficaces en la pre-

vención de episodios cardiovasculares de naturaleza atrofrotrombótica<sup>48-50</sup>. Por ejemplo, la aspirina, a través de su efecto inhibitorio de la agregación plaquetaria, reduce en un 25% la incidencia de infarto agudo de miocardio y otros episodios cardiovasculares<sup>51</sup>. Dicho efecto se ha relacionado con su acción inhibitoria de la COX-1 y de la generación de TX, sin afectar la generación vascular de PGI<sub>2</sub>, con el consiguiente efecto neto antitrombótico. Con la introducción de los inhibidores selectivos de la COX-2 o «coxib», tales como celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib y valdecoxib (tabla 1)<sup>52-54</sup>, fundamentalmente en el tratamiento de la artritis, para evitar los efectos gastrointestinales adversos de la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides (AINE) clásicos (p. ej., naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco, entre otros), se pensó que también podrían ejercer un efecto beneficioso sobre la atrosclerosis<sup>48-51</sup>. Experimentalmente existen evidencias de que la inhibición selectiva de la COX-2 puede ser beneficiosa sobre la atrosclerosis en algunos modelos<sup>55,56</sup>, pero no en otros<sup>57,58</sup>, y que puede inducir cardiotoxicidad<sup>59</sup> o prevenirla<sup>60</sup>. También clínicamente existen estudios que demuestran un efecto beneficioso de los inhibidores selectivos de la COX-2 sobre la disfunción endotelial<sup>53,54</sup> y la inflamación<sup>55</sup>, mientras que otros trabajos demuestran un incremento de la incidencia de episodios cardiovasculares relacionados con trombogenicidad y otros efectos adversos inducidos por estos fármacos<sup>56-58</sup>.

#### Inhibición de la ciclooxigenasa y complicaciones cardiovasculares

La explicación para la mayor incidencia de efectos adversos de naturaleza cardiovascular asociados con el empleo de inhibidores selectivos de la COX-2 podría estar en que estos compuestos bloquean la generación de PGI<sub>2</sub> sin inhibir la formación de TXA<sub>2</sub>, lo que daría como resultado un incremento de la activación y agregación plaquetarias que favorecería la trombosis y la presencia de episodios isquémicos<sup>56,57</sup> (tabla 2). Además, la elevación de la presión sanguínea podría representar un factor de riesgo adicional<sup>58</sup>.

La evidencia clínica en la asociación de inhibidores selectivos de la COX-2 y episodios cardiovasculares procede de grandes estudios clínicos<sup>52,53,55,56,59-70</sup> (tabla 3). En el estudio VIGOR<sup>53</sup>, en el que se comparaba el rofecoxib con el naproxeno en pacientes con osteoartritis, se demostró una reducción significativa de episodios en este último grupo en relación con el tratado con inhibidores selectivos de la COX-2 (riesgo relativo de 2,38; intervalo de confianza del 95%, 1,39-4,05). El estudio Adenomatous Polyposis Prevention (APPY)<sup>59</sup> se interrumpió tras observarse un incremento del riesgo de complicacio-

TABLA 1

#### Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2: química y metabolismo

Fármaco	Química	Absorción oral (%)	Semivida (h)	Metabolismo
Celecoxib <sup>52</sup>	Sulfonamida	22-40	11	Oxidación CYP450
Rofecoxib <sup>53</sup>	Sulfonilo	92	10-17	Reducción citosólica
Etoricoxib <sup>54</sup>	Sulfonilo	100	22	Oxidación CYP450
Valdecoxib <sup>55</sup>	Sulfonamida	83	8-11	Oxidación CYP450
Lumiracoxib <sup>56</sup>	Fenacetílico	74	3-6	Oxidación CYP450

TABLA 2

#### Inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), equilibrio entre tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) y prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) y riesgo trombótico

Fármaco	Síntesis endotelial de PGI <sub>2</sub> (dependiente de COX-2)	Producción plaquetaria de TXA <sub>2</sub> (dependiente de COX-1)	Riesgo trombótico
Aspirina <sup>58</sup>	= o ↓	↓↓	↓
AINE <sup>59</sup>	↓	↓	(?) o ↑
Coxib <sup>50</sup>	—	—	—

AINE: antiinflamatorios no esteroides; coxib: inhibidores selectivos de COX-2.

TABLA 3

#### Riesgo cardiovascular en grandes estudios clínicos con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2

Estudio	Fármaco y dosis	Pacientes	Complicaciones cardiovasculares
CLASS <sup>52</sup>	Celecoxib, 400 mg Ibuprofeno, 800 mg Diclofenaco, 75 mg	8.059 con osteoartritis	Sin diferencias entre celecoxib y AINE
VIGOR <sup>53</sup>	Rofecoxib, 50 mg Naproxeno, 500 mg	8.076 con artritis reumatoide	1,1% con rofecoxib y 0,5% con naproxeno
TARGET <sup>55</sup>	Lumiracoxib, 400 mg Naproxeno, 500 mg Ibuprofeno, 800 mg	18.325 con osteoartritis	0,65% con lumiracoxib y 0,55% con AINE tras 1 año
APPY <sup>59</sup>	Rofecoxib, 25 mg Placebo	2.586 con adenoma colorectal	1,5/100 pacientes/año con rofecoxib y 0,78/100 pacientes/año con placebo
APC <sup>60</sup>	Celecoxib, 220-400 mg Placebo	2.035 con adenoma colorectal/polipactomía	2,3% con 200 mg de celecoxib y 3,4% con 400 mg murieron de causas cardiovasculares en comparación con un 1% del grupo placebo

AINE: antiinflamatorios no esteroides.

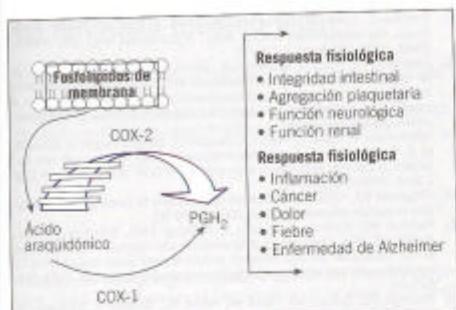


Fig. 2. Posible mecanismo de la vía ciclooxigenasa 2 (COX-2)/prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) en la aterosclerosis. CE: células endoteliales; CML: células del miocardio liso; PGESm: prostaglandina E sintetasa microsómica; MMP: metaloproteínasas.

nes aterotrombóticas descubiertas de 18 meses de tratamiento con rofecoxib, con retirada del fármaco por el laboratorio Merck en septiembre de 2004. En el estudio CLASS<sup>52</sup>, sin embargo, no se observó un aumento de episodios cardiovasculares en el grupo que recibió celecoxib en comparación con los tratados con diclofenaco e ibuprofeno, de forma similar a lo evidenciado en otros estudios realizados con este mismo fármaco y en metaanálisis<sup>53</sup>. En estudios con otros inhibidores selectivos de la COX-2, como el lumiracoxib, analizado en el estudio TARGET<sup>54</sup>, la incidencia de episodios cardiovasculares tras un año de seguimiento fue del 0,65% con el inhibidor selectivo de la COX-2 y del 0,55% con otros AINE. El estudio APC se interrumpió a los 33 meses de seguimiento al observarse un incremento de episodios cardiovasculares fatales y no fatales en el grupo que recibió celecoxib<sup>55</sup>. Estos resultados se han corroborado en metaanálisis que analizan la toxicidad cardiovascular con estos preparados<sup>52,53</sup>. En conjunto, si bien no todos los inhibidores selectivos de la COX-2 pueden mostrar un perfil de riesgo cardiovascular similar<sup>54</sup>, son numerosos los trabajos que indican un mayor riesgo de complicaciones vasculares en los pacientes tratados con inhibidores selectivos de la COX-2.

### Conclusiones

La COX-2 desempeña un papel importante en la fisiopatología cardiovascular dependiendo del tipo celular implicado y de la cantidad relativa de prostanoïdes que se generan. Estudios recientes de nuestro grupo indican que la vía COX-2/PGE<sub>2</sub> puede ser asimismo de interés en la valoración del riesgo aterosclerótico en sujetos asintomáticos (fig. 2). Sin embargo, por lo que respecta al empleo de inhibidores selectivos de la COX-2 en la prevención de la enfermedad aterosclerótica existe gran controversia en la actualidad<sup>54,55-57</sup>. Por ello, su uso deberá restringirse, especialmente en las poblaciones de riesgo alto, ya que existen algunas cuestiones pendientes de resolver, tales como: ¿cuál es la magnitud del incremento del riesgo cardiovascular relacionado con los inhibidores selectivos de la COX-2?, ¿varía el riesgo según el tipo de fármaco?, ¿es similar el riesgo cardiovascular al de AINE que no inhiben selectivamente la COX-2? Si las circunstancias clínicas aconsejan el uso de inhibidores selectivos de la COX-2 durante un período de tiempo prolongado, la administración de aspirina (80-100 mg/día) puede ser útil en la prevención de complicaciones futuras. En todo caso, se recomienda reducir la duración del trata-

miento y realizar un seguimiento atento de la presión arterial, del desarrollo de edemas, de la función renal y de la hemorragia gastrointestinal<sup>58</sup>.

Es probable que nuevas moléculas sin las limitaciones actuales de los inhibidores selectivos de la COX-2 puedan ser de interés, como los agentes capaces de inhibir simultáneamente las vías de la COX y la lipooxigenasa<sup>59</sup>. Asimismo, la inhibición de la PGE<sub>2</sub>, metabolito proinflamatorio derivado de la COX-2, podría constituir otra opción, que evitaría las consecuencias de la inhibición completa de la vía COX-2<sup>59</sup>. En conclusión, aún es prematuro considerar la COX-2 una diana terapéutica en la aterosclerosis, debido a los riesgos potenciales sobre la incidencia de episodios cardiovasculares asociados al empleo de inhibidores selectivos de la COX-2. Estudios clínicos en curso pueden proporcionar la respuesta sobre el efecto neto de la inhibición selectiva de la COX-2 sobre el riesgo cardiovascular.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liss AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233-41.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
3. Libby P, Ridker PM, Masson A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;106:1138-43.
4. Naghavi M, Libby P, Falk E, Gosselink SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I and II. *Circulation*. 2003;108:1664-7, 1772-8.
5. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813-8.
6. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1567-65.
7. Dubois RN, Abramowski SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J*. 1998;12:1063-73.
8. Patroni G, Aspirin: new cardiovascular uses for an old drug. *Am J Med*. 2001;110:625-55.
9. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem*. 1996;271:33157-60.
10. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem*. 2000;69:145-82.
11. Yokoyama C, Tanabe T. Cloning of human gene encoding prostaglandin endoperoxide synthase and primary structure of the enzyme. *Biochim Biophys Res Commun*. 1989;165:889-94.
12. Kosaka T, Miyata A, Ihara H, Hara S, Sugimoto T, Takeda O, et al. Characterization of the human gene (PTGS2) encoding prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Eur J Biochem*. 1994;221:889-97.
13. Dixon DA, Kaplan CD, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Post-transcriptional control of cyclooxygenase-2 gene expression: the role of the 3'-untranslated region. *J Biol Chem*. 2000;275:11750-7.
14. Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willis D, Chivers J, Paul-Clerc MJ, Willoughby DA. Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nat Med*. 1999;5:699-701.
15. Wu L. Cyclooxygenase and 5-lipoxygenase pathways in the vessel wall in atherosclerosis. *Med Res Rev*. 2004;24:399-424.
16. Chandrasekharan NV, Dai H, Rees RL, Evanson NJ, Tomlak J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:L3926-31.
17. Egan KM, Lawson JA, Fries S, Heller B, Radke DJ, Smith EM, et al. COX-2 derived prostacyclin corrects atherosclerosis in female mice. *Science*. 2004;306:1954-7.
18. Wu KK, Lion YJ, Cenrik K. Transcriptional control of COX-2 via cEBPs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:679-85.
19. McAdam BF, Mardini WA, Habib A, Burrie A, Lawson JA, Kapoor S, et al. Effect of regulated expression of human cyclooxygenase isoforms on eicosanoid and isocicosanoid production in inflammation. *J Clin Invest*. 2000;100:1473-82.
20. Tilley SL, Coffman TM, Koller BH. Mixed messenger: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest*. 2001;108:15-23.
21. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini WA, Kapoor S, Lawson JA, Fitzgerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase-1(COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:272-7.
22. Belton O, Byrne D, Kearney D, Leahy A, Fitzgerald DJ. Cyclooxygenase-1 and -2-dependent prostacyclin formation in patients with atherosclerosis. *Circulation*. 2000;102:940-5.
23. Ciccone F, Rocca B, Patroni G. Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:246-55.

24. Natarajan R, Naddler JL. Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1542-8.
25. Bell AR, Baldassare JJ, Molnar M, Romero R, Hertelendy T. The nuclear transcription factor NF-kappaB mediates interleukin-1beta-induced expression of cyclooxygenase-2 in human myometrial cells. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:359-66.
26. Jambon D, Depur N, Bayar P, Poiree JC, Fredenrich A, Issa-Sayegh M, et al. Effect of human native low-density and high-density lipoproteins on prostaglandin production by mouse macrophage cell line P388D1: possible implications in pathogenesis of atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 1993;1168:115-21.
27. Adderley SR, Fitzgerald DJ. Oxidative damage of cardiomyocytes is limited by extracellular regulated kinases 1/2-mediated induction of cyclooxygenase-2. *J Biol Chem*. 1999;274:5038-46.
28. Murphy LF, Fitzgerald DJ. Vascular endothelial growth factor induces cyclooxygenase-dependent proliferation of endothelial cells via the VEGF-2 receptor. *FASEB J*. 2001;15:1667-9.
29. Davidge ST. Prostaglandin H synthase and vascular function. *Circ Res*. 2001;89:650-60.
30. Pritchard KA Jr, O'Nan MK, Mano JM, Vasicic N, Bhatta UG, Young DA, et al. Induction of cyclooxygenase-2 in rat vascular smooth muscle cells *in vitro* and *in vivo*. *J Biol Chem*. 1994;269:8504-9.
31. Baker CS, Hall RJ, Evans TJ, Pomerance A, Macfie J, Cremmion C, et al. Cyclooxygenase-2 is widely expressed in atherosclerotic lesions affecting native and transplanted human coronary arteries and colocalizes with inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine particularly in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:646-55.
32. Schönebeck U, Sukhova GK, Grather P, Coulter S, Libby P. Augmented expression of cyclooxygenase-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol*. 1999;155:1281-91.
33. Linton MF, Fazio S. Cyclooxygenase-2 and inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4:116-23.
34. Corcoran ML, Steiner-Stevenson WG, DeWitt DL, Wahl LM. Effect of cholera toxin and pertussis toxin on prostaglandin H synthase-2, prostaglandin E<sub>2</sub>, and matrix metalloproteinase production by human monocytes. *Arch Biochem Biophys*. 1994;310:481-8.
35. Capollone F, Prestosa C, Frus M, Manzi M, Fazio M, De Cesare D, et al. Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E2-dependent plaque instability. *Circulation*. 2001;104:921-7.
36. Capollone F, Fazio M, Iezzi A, Zuccoli M, Pini B, De Cesare B, et al. The functionally coupled cyclooxygenase-2/prostaglandin E<sub>2</sub> as a basis of simvastatin-dependent plaque stabilization in humans. *Circulation*. 2003;107:1479-85.
37. Capollone F, Fazio M, Iezzi A, Cabaffoni G, Pini B, Cuccurullo C, et al. Balance between PGD synthase and PGE-synthase is a major determinant of atherosclerotic plaque instability in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1259-65.
38. Serhan CN, Levy B. Success of prostaglandin E<sub>2</sub> in structure-function is a challenge for structure-based therapeutics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:8609-11.
39. Inouhe H, Tanabe T, Umesono K. Feedback control of cyclooxygenase-2 expression through PPAR gamma. *J Biol Chem*. 2000;275:28028-32.
40. Fitzgerald DA, Austin S, Egger K, Cheng Y, Pratico D. Cyclooxygenase products and atherosclerosis. *Ann Med*. 2000;32 Suppl 1:21-6.
41. Kobayashi T, Tahara Y, Miyamoto M, Iguchi M, Sano H, Arii H, et al. Roles of thromboxane A<sub>2</sub> and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J Clin Invest*. 2004;114:784-94.
42. Murata T, Ushikubi F, Matsuka T, Hirata M, Yamasaki A, Sugimoto Y, et al. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature*. 1997;388:678-82.
43. Egan KM, Wang M, Lucid MB, Zukas AM, Puré E, Lawson MS, et al. Cyclooxygenases, thromboxane, and atherosclerosis. Plaque destabilization by cyclooxygenase-2 inhibition combined with thromboxane receptor antagonism. *Circulation*. 2005;111:334-42.
44. Beloqui O, Páramo JA, Orbe J, Benito A, Collina I, Monasterio A, et al. Monocyte cyclooxygenase-2 overactivity: a new marker of subclinical atherosclerosis in asymptomatic subjects with cardiovascular risk factors? *Eur Heart J*. 2005;26:153-8.
45. Patrignani P, Panari MR, Greco A, Fusco O, Natoli C, Iacobelli S, et al. Biochemical and pharmacological characterization of the cyclooxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthase. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;271:1705-12.
46. Turner ME, Dubois RN. Cyclooxygenase-2: a therapeutic target. *Annu Rev Med*. 2002;53:35-57.
47. Páramo JA, Rodríguez JM, Beloqui O, Orbe J. Monocyte cyclooxygenase-2 activity: a new therapeutic target for atherosclerosis? *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Dis*. 2005;5:303-11.
48. De Gaetano G, Donatelli MB, Cerletti C. Prevention of thrombosis and vascular inflammation: benefits and limitations of selective or combined COX-1, COX-2 and 5-LOX inhibitors. *Trends Pharmacol Sci*. 2003;24:245-52.
49. Van Heekin A, Schwartz JI, Depen M, De Lepeleira I, Dalton A, Tanaka W, et al. Comparative inhibitory activity of celecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:1109-20.
50. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*. 2001;345:433-42.
51. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 2004;126 Suppl 3:234-64.
52. 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. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA*. 2000;284:1247-55.
53. 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 rheumatoid arthritis. *VIGOR Study Group*. *N Engl J Med*. 2000;343:1520-8.
54. Fitzgerald GA. COX-2 and beyond: approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev*. 2003;2:879-90.
55. Farkouth ME, Kirshner H, Ruland S, Verheug FWA, Schnitzer TJ, Bannister GR, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic arthritis research gastrointestinal event trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:675-84.
56. Burleigh ME, Babaei VR, Oates JA, Harris RC, Gautam S, Reinhardt D, et al. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in LDL-receptor deficient mice. *Circulation*. 2002;105:1816-23.
57. Yang HM, Kim K-W, Park K-W, Youn H-J, Jeon S-L, Youn S-W, et al. Celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, reduces neointimal hyperplasia through inhibition of COX-1-dependent prostaglandin formation in low density lipoprotein receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:3559-63.
58. Olesen K, Kwong E, Medoff A, Kontny F, Sejdelot I, Amessan H, et al. No effect of cyclooxygenase inhibition on plaque size in atherosclerosis-prone mice. *Scand Cardiovasc J*. 2002;36:362-7.
59. Rot C, Zhu J, Burnett MS, Zhou YF, Zales-Gantley A, Ogurmakawa J, et al. Effect of MF-Incytic, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on atherosclerosis progression and susceptibility to cytomegalovirus replication in apolipoprotein-E knockout mice. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1812-6.
60. Dowd NP, Scully NP, Adderley SR, Cunningham AJ, Fitzgerald DJ. Inhibition of cyclooxygenase-2 aggravates doxorubicin-mediated cardiac injury *in vivo*. *J Clin Invest*. 2001;108:585-90.
61. Delgado RM III, Nawar MA, Zewail AM, Kar B, Vasanthi WK, Wu KK, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor treatment improved left ventricular function and mortality in a murine model of doxorubicin-induced heart failure. *Circulation*. 2002;109:1429-33.
62. Widlansky ME, Price DT, Gokce N, Eberhardt RT, Duffy SJ, Holbrook M, et al. Short- and long-term COX-2 inhibition reverses endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Hypertension*. 2003;42:310-5.
63. Chenevard R, Hörmann D, Béchir M, Erseleit F, Speckler L, Hermans M, et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation*. 2003;107:405-9.
64. Boigard P, Brophy JM, Noel M, Boyer L, Semard S, Bertrand F, 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: a randomized placebo-controlled study. *Circulation*. 2004;110:934-9.
65. Cateff-Lawson F, Crofford LJ. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med*. 2001;110 Suppl 3A:28-32.
66. Pitt B, Peprane C, Wilensky JT. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular events. *Circulation*. 2002;106:167-9.
67. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation*. 2005;112:759-70.
68. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bograd JS, Orenstein B, Horgan K, et al. for the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPRESS) trial investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005;352:1092-102.
69. Solomon SD, McMurry JJ, Pfeifer MA, Wittes J, Fowler R, Farn P, et al. for the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) study investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005;352:1071-80.
70. White WB, Faich G, Boer J, Makuch RW. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. *Am J Cardiol*. 2003;91:811-8.
71. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001;286:954-9.
72. Juni P, Nartney L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M, Rek D, et al. Cardiovascular events with rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004;364:2021-9.
73. Chang J, Harris RC. Are all COX-2 inhibitors created equal? *Hypertension*. 2005;45:178-80.
74. Topol EJ, Falk GW. Coxib a day won't keep the doctor away. *Lancet*. 2004;364:639-40.
75. Couzin J. Clinical trials: Nail-biting time for trials of COX-2 drugs. *Science*. 2004;306:1673-5.
76. Vancheri C. Vioxx withdrawal alarms cancer prevention researchers. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1734-5.
77. Rutledge S, DeDiba G, Krausz-Broszko K, Manzini S, Martelli N, Pecce R, et al. Licochalcone, a dual lipoxygenase-cyclooxygenase inhibitor, downregulates polymorphonuclear leukocytes and platelet function. *Eur J Pharmacol*. 2002;453:131-9.