



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN  
CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:  
**ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DEL RIESGO  
CARDIOVASCULAR Y GASTROINTESTINAL DE  
LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS  
INHIBIDORES SELECTIVOS Y NO SELECTIVOS  
DE CICLOOXIGENASA**

Presentada por Antonio Martín González para optar  
al grado de  
doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Luis Hermenegildo Martín Arias  
Rosario Sanz Fadrique

## AGRADECIMIENTOS

*A ti Laura, por haberme dado el impulso necesario para embarcarme en este proyecto y por tu apoyo incondicional durante todo este tiempo.*



## ORGANIZACIÓN DE LA TESIS

De acuerdo con la normativa vigente,

RESOLUCIÓN de 3 de diciembre de 2012, del Rector de la Universidad de Valladolid, por la que se acuerda la publicación de la normativa para la presentación y defensa de la tesis doctoral en la Universidad de Valladolid (publicado en BOCYL 243 de 19 de diciembre), esta Tesis Doctoral se presenta como compendio de publicaciones.

Se incluyen 3 artículos publicados en revistas científicas con factor de impacto y cuyas referencias aparecen en orden cronológico según fecha de publicación:

Martín Arias LH, Martín González A, Sanz Fadrique R, Vázquez ES. Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and classical and selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Pharmacol*. 2019;59:55–73.

Martín Arias LH, Martín González A, Sanz Fadrique R, Vázquez ES, Sáinz M. Cardiovascular and gastrointestinal safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a case/non-case study. *Int J Clin Pharm*. 2018;40:928-935.

Martin Arias LH, Martin Gonzalez A, Sanz Fadrique R, Salgueiro Vazquez E. Gastrointestinal safety of coxibs: systematic review and meta-analysis of observational studies on selective inhibitors of cyclo-oxygenase 2. *Fundam Clin Pharmacol*. 2019;33:134-47.

## RESUMEN

### Objetivos:

Revisar la evidencia publicada sobre el uso de los AINE y evaluar el riesgo de efectos adversos cardiovasculares y gastrointestinales tanto de los COXIB como de los AINE no selectivos.

Estudiar la influencia de la dosis utilizada y del riesgo cardiovascular (CV) basal de los pacientes en la toxicidad CV de los COXIB.

Estudiar el efecto de la dosis, edad y medicación concomitante en el riesgo gastrointestinal (GI) de los COXIB.

Analizar el riesgo CV y GI de los AINE por principio activo.

### Método:

Revisar los estudios epidemiológicos publicados hasta el momento y analizar sus resultados a través de una técnica metaanalítica y, por otro lado, revisar las bases de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) y del Uppsala Monitoring Centre (VigiBase) y proceder a su análisis a través de un estudio caso/no caso. Dicha investigación ha dado lugar a la publicación de los siguientes 3 artículos:

- *Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies.*

Método: búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline y Embase, seleccionando los estudios observacionales de cohorte y casos y controles que mostraban el riesgo CV en forma de riesgo relativo, odds ratio, hazard ratio o incidence rate ratio asociado a AINE frente a no expuestos. Se calculó el riesgo relativo ponderado y el intervalo de confianza 95% para todos los AINE conjuntamente y de forma individual.

- *Gastrointestinal safety of coxibs: systematic review and meta-analysis of observational studies on selective inhibitors of cyclooxygenase 2.*

Método: búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline y Embase, seleccionando los estudios observacionales de cohorte, casos y controles, casos y controles anidados y de casos cruzados que mostraban el riesgo GI como riesgo relativo, odds ratio, hazard ratio o incidence rate ratio asociado a COXIB frente a no expuestos. Se calculó el riesgo relativo ponderado y el intervalo de confianza 95% para todos los COXIB conjuntamente y de forma individual.

- *Cardiovascular and gastrointestinal safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a case/non-case study.*

Objetivo: analizar una posible desproporcionalidad entre las reacciones adversas cardiovasculares y gastrointestinales notificadas relacionadas con el uso de COXIB y AINE no selectivos en FEDRA y Vigibase. Método: existe desproporcionalidad si se cumplen simultáneamente: proportional reporting ratio (PRR)  $\geq 2$ , límite inferior del intervalo de confianza 95% del reporting odds ratio (ROR)  $> 1$ , Chi cuadrado ( $\chi^2$ )  $\geq 4$  y número notificaciones fármaco-reacción  $> 3$ .

#### Resultados y conclusiones:

##### I. Riesgo cardiovascular

- Nuestro metaanálisis mostró riesgo CV significativo tanto con los COXIB como con los AINE clásicos, siendo muy similar en ambos grupos, lo cual no parece confirmar que exista una clara ventaja en los AINE clásicos respecto a los COXIB en su uso en pacientes con riesgo CV.
- Dicho riesgo CV con los COXIB parece ser corroborado por la desproporcionalidad encontrada en las bases de datos FEDRA y Vigibase, mientras que con los AINE clásicos no se ha encontrado desproporcionalidad.
- El riesgo CV de los COXIB sería elevado incluso a dosis bajas y en sujetos con riesgo CV basal bajo.
- Por principios activos, el riesgo parece ser más elevado con rofecoxib, seguido de diclofenaco, etoricoxib, ibuprofeno, naproxeno y celecoxib.

## II. Riesgo gastrointestinal

- Nuestro metaanálisis mostró riesgo GI con los COXIB, pero inferior al de los AINE clásicos.
- La desproporcionalidad entre los COXIB y acontecimientos gastrointestinales graves en Vigibase respaldaría la existencia del posible riesgo GI con los COXIB, lo cual no confirmaría una clara ventaja en el uso de estos fármacos respecto a los AINE clásicos en pacientes con riesgo GI.
- El riesgo GI de los COXIB podría ser menor si se utilizan junto con un tratamiento gastroprotector. Por otro lado, la administración concomitante de fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes podría aumentar el riesgo GI.
- El riesgo GI de los COXIB sería significativo independientemente de la dosis utilizada y de la edad de los pacientes.
- Entre los COXIB, el riesgo podría ser especialmente elevado para etoricoxib, casi el doble que con los AINE clásicos. También es elevado para rofecoxib y celecoxib.

# ÍNDICE

	<i>Pág</i>
Abreviaturas	9
1. Introducción	11
1.1. Mecanismo de acción de los AINE	12
1.2. Clasificación de los AINE	19
1.2.1. Inhibidores selectivos de la COX-2	22
1.3. Acciones farmacológicas de los AINE	27
1.3.1. Acción analgésica	28
1.3.2. Acción antitérmica	30
1.3.3. Acción antiinflamatoria	31
1.3.4. Acción antiagregante plaquetaria	32
1.4. Efectos adversos de los AINE	33
1.4.1. Riesgo gastrointestinal	34
1.4.1.1. Fisiopatología	34
1.4.1.2. Pruebas científicas	37
1.4.2. Riesgo cardiovascular	41
1.4.2.1. Fisiopatología	41
1.4.2.2. Pruebas científicas	43
1.5. Situación actual	53
1.5.1. Riesgo gastrointestinal de los AINE	53
1.5.2. Riesgo cardiovascular de los AINE	61
1.5.3. Consumo de los AINE	73

1.6. Justificación	78
1.7. Objetivo	81

2. Método	82
2.1. Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and classical and selective cyclooxygenase-2 Inhibitors: a meta-analysis of observational studies	85
2.2. Cardiovascular and gastrointestinal safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a case/non-case study	104
2.3. Gastrointestinal safety of coxibs. Systematic review and meta-analysis of observational studies on selective inhibitors of cyclooxygenase 2	112
3. Conclusiones	126
4. Bibliografía	129

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAS: ácido acetil salicílico

ACV: accidente cerebrovascular

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

AIT: accidente isquémico transitorio

AMPc: adenosin monofosfato cíclico

ATP: adenosin trifosfato

COX: ciclooxigenasa

COXIB: inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2

CV: cardiovascular

DDD: dosis diaria definida

ECC: ensayo clínico controlado

ECV: eventos cardiovasculares

EMA: Agencia Europea del Medicamento

ETE: evento tromboembólico

FDA: Food and Drug Administration

FEDRA: Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas

GI: gastrointestinal

H: horas

IAM: infarto agudo de miocardio

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva

IC<sub>50</sub>: concentración que inhibe el 50%



IC 95%: intervalo de confianza del 95%

IECA: inhibidor de la enzima convertora de angiotensina

IL-1: interleucina-1

LDL: low density lipoprotein

Mg: miligramos

N: número de pacientes

NNT: número de pacientes necesario a tratar

NF- $\kappa$ B: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

NS: no significativo

OMS: Organización Mundial de la Salud

OTC: over the counter

PG: prostaglandina

PGI<sub>2</sub>: prostaciclina

RA: reacción adversa

RR: riesgo relativo

SNC: sistema nervioso central

T<sub>max</sub>: tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática máxima

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa

TX: tromboxanos

TXA<sub>2</sub>: tromboxano A<sub>2</sub>

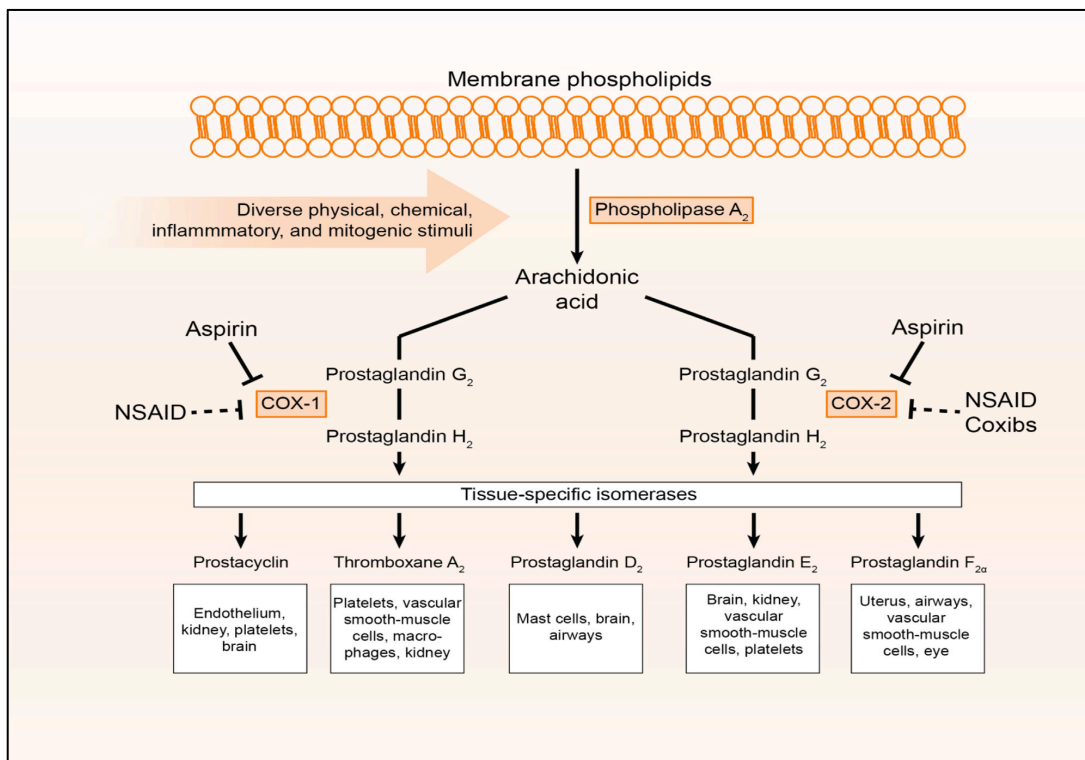
12-HETE: ácido 12-hidroxi-eicosatetraenoico

## *1. INTRODUCCIÓN>>>*

## 1.1. Mecanismo de acción de los AINE

Los antiinflamatorios no esteroideos o AINE son un conjunto de fármacos cuyo prototipo es el ácido acetil salicílico (AAS) y que presentan acción antiinflamatoria, analgésica, antitérmica y antiagregante plaquetaria. Estos efectos terapéuticos, de la misma manera que sucede con algunas de las reacciones adversas relacionadas con los AINE, son el resultado de su efecto inhibitorio sobre las ciclooxigenasas (COX), enzimas que convierten el ácido araquidónico de las membranas celulares en diferentes eicosanoides como es el caso de las prostaglandinas (PG) y de los tromboxanos (TX) [1]. Algunos de estos eicosanoides participan, en cierta medida, en los mecanismos patogénicos de la inflamación, el dolor y la fiebre, por lo que la inhibición de su síntesis sería responsable de la actividad terapéutica de los AINE.

Figura 1. Metabolismo del ácido araquidónico y prostaglandinas.



Adaptado de Anwar *et al* [2].

Los eicosanoides se forman por acción de las prostaglandina-sintasa 1 y 2, enzimas que convierten el ácido araquidónico libre que proviene de las membranas celulares por la actividad de la enzima fosfolipasa A<sub>2</sub>, en PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub> (figura 1). Este proceso implica una primera reacción de ciclooxygenación seguido de una peroxidación, por lo que a estas sintasas se les denomina habitualmente ciclooxygenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2, respectivamente). La PGG<sub>2</sub> y la PGH<sub>2</sub> poseen una semivida de eliminación muy corta y son rápidamente metabolizadas para dar lugar a los cinco eicosanoides activos más importantes: la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), el tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) y las PG E<sub>2</sub>, D<sub>2</sub> y F<sub>2α</sub>. Actúan sobre receptores específicos ubicados en diferentes tejidos participando así en la regulación de procesos homeostáticos como la protección gástrica, vasodilatación, inhibición o estimulación de la agregación plaquetaria, relajación o constricción de la vía aérea y la estimulación de la contracción uterina. También participan en el aumento de la filtración glomerular y de la excreción de agua y sodio, en el aumento de la temperatura corporal, de la actividad de osteoblastos y osteoclastos y en la disminución de la presión intraocular (tabla 1).

Tabla 1. Principales funciones de los eicosanoides

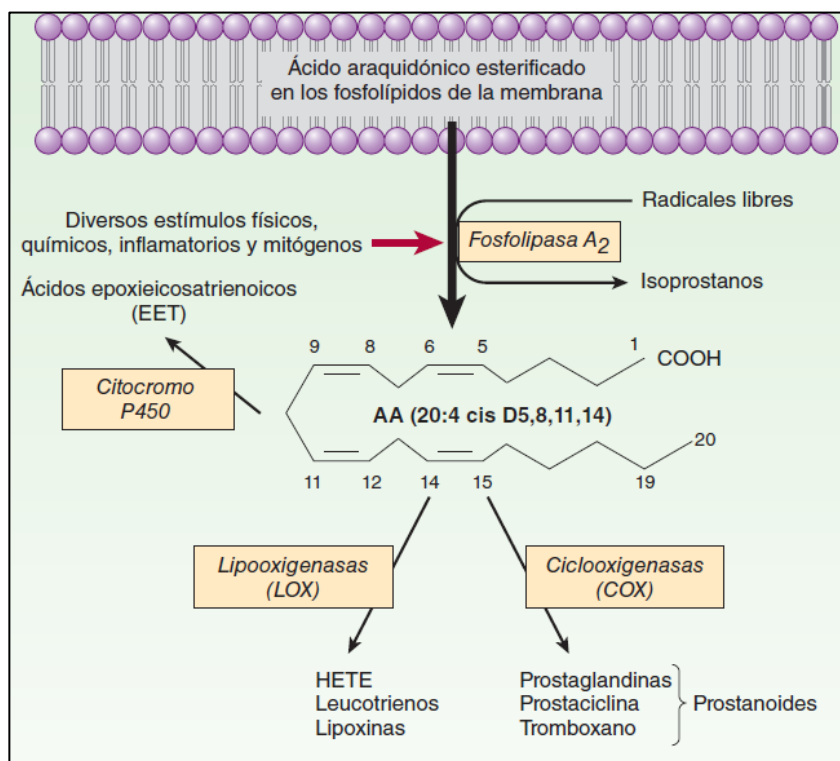
Eicosanoide	Lugar síntesis	Acciones biológicas
TXA <sub>2</sub>	Plaquetas	Induce: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ agregación plaquetaria</li> <li>➤ vasoconstricción</li> <li>➤ proliferación de linfocitos</li> <li>➤ broncoconstricción</li> </ul>
PGI <sub>2</sub>	Corazón, células endoteliales vasculares	Induce: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ vasodilatación</li> <li>➤ producción de AMPc</li> </ul>

Tabla 1. Continuación

		<p>Inhibe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ agregación de plaquetas y leucocitos</li> <li>➤ proliferación de células T</li> <li>➤ migración de linfocitos</li> <li>➤ secreción de IL-1a e IL-2</li> </ul>
PGE <sub>2</sub>	Riñones, bazo, corazón	<p>Induce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ vasodilatación</li> <li>✓ producción de AMPc</li> <li>✓ efectos de la bradicinina e histamina</li> <li>✓ contracción uterina</li> <li>✓ agregación plaquetaria</li> <li>✓ mantiene abierto el conducto arterioso en el feto</li> </ul> <p>Inhibe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ proliferación de células T</li> <li>✓ migración de linfocitos de IL-1α e IL-2</li> </ul>
PGD <sub>2</sub>	Mastocitos, eosinófilos, cerebro	<p>Induce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ respuestas inflamatorias por eosinófilos y basófilos, principalmente</li> <li>✓ broncoconstricción</li> </ul>
PGF <sub>2α</sub>	Riñones, bazo, corazón	<p>Induce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ vasoconstricción</li> <li>✓ broncoconstricción</li> <li>✓ contracción del músculo liso</li> </ul>

Es necesario destacar, por un lado, que los eicosanoides son sólo una parte de los mediadores celulares que participan en la modulación de una determinada función o proceso patológico y, por otro lado, que los AINE no inhiben el conjunto de la cascada que tiene su origen en el ácido araquidónico. Consecuentemente, tras inhibir las COX, el metabolismo del ácido araquidónico se podría desplazar a la ruta de la lipoxigenasa dando lugar a los leucotrienos, otros mediadores inflamatorios también de la familia de los eicosanoides (figura 2). De esta forma, aunque algunos AINE como diclofenaco e indometacina podrían inhibir esta vía [3], no lo harían así el resto, por lo que se podría entender la influencia limitada que tienen los AINE en el proceso inflamatorio.

Figura 2. Metabolismo del ácido araquidónico a través de las vía de la ciclooxigenasa y de la lipoxigenasa.



Adaptado de *Katzung BG, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica. 13 ed. McGraw-Hill Education. 2015*

\*AA: ácido araquidónico.

Inicialmente se pensó que los AINE actuaban a través de la inhibición de una sola forma de la COX, lo que explicaría tanto sus efectos terapéuticos en el proceso de inflamación como sus efectos adversos en la mucosa gástrica [4,5]. El descubrimiento, en 1991, de la existencia de dos isoformas de la COX (COX-1 y COX-2) con localización y funciones diferentes, permitió nuevas perspectivas terapéuticas mediante el diseño de AINE con selectividad hacia una isoforma u otra.

La COX-1 es una enzima constitutiva, es decir, está presente de forma habitual en la mayoría de los tejidos [6,7] y es responsable de la síntesis de PG implicadas en el control homeostático de múltiples funciones fisiológicas (protección de la mucosa gástrica, agregación plaquetaria, función renal y homeostasis vascular) [8]. De esta forma, la función de la COX-1 sería claramente fisiológica y su inhibición sería el principal factor contribuyente de la patología gástrica y renal [7,9]. Sin embargo, modelos en ratones COX-1 *knock-out* no han demostrado estas patologías, aunque si se apreció una reducción en la respuesta inflamatoria, lo que demuestra la influencia que tiene la COX-1 en la cascada inflamatoria.

Por su parte, la COX-2 es una isoforma inducible que, en condiciones basales, se encuentra ausente o en concentraciones muy bajas en las células a excepción del sistema nervioso central, conducto deferente y corteza renal donde sus concentraciones son elevadas en consonancia con su implicación en la neurotransmisión, reproducción y fisiología renal [10]. La expresión de la COX-2 es rápidamente inducida por factores endógenos y exógenos como la endotoxina bacteriana, citoquinas como la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y diversos factores de crecimiento, lo que hace que tenga un papel esencial en la inflamación, el dolor y la fiebre [4,5,7].

La expresión de la COX-2 es inhibida por todos los AINE y también por los glucocorticoides, lo que no sucede con la COX-1. Este hecho evidenciaría la implicación de la COX-2 en los procesos inflamatorios [4,7,11]. Sin embargo, la situación en la realidad parece ser algo más compleja. Se ha observado la presencia de COX-1 en concentración más elevada de lo habitual en los lugares de inflamación lo que implicaría que la COX-1 podría ser también una enzima inducible, aunque en menor grado que la COX-2 [11,12]. En este mismo sentido, se

ha podido comprobar que la COX-2 es una enzima constitutiva en algunos tejidos, especialmente a nivel renal [13], de manera que su inhibición en sujetos sanos da lugar a la retención de agua, sodio y potasio [14,15].

La mayoría de los AINE comercializados inhiben, a concentraciones terapéuticas, ambas isoformas de forma no selectiva, con preferencia variable hacia una u otra isoforma. Esta inhibición es reversible, salvo en el caso del AAS que inhibe de forma irreversible las COX por unión covalente y acetilación de la serina en posición 529 en la COX-1 o en posición 516 en la COX-2. Sin embargo, no todos los AINE presentan la misma afinidad por la enzima COX pudiendo observarse diferencias entre el AAS, inhibidores no selectivos (AINE clásicos o tradicionales) e inhibidores selectivos COX-2 (COXIB). Esta diferente afinidad podría considerarse como una variable continua ya que se ha observado un solapamiento en dicho efecto entre alguno de los COXIB, como celecoxib, y alguno de los AINE clásicos, como diclofenaco (tabla 2).

Tabla 2. Selectividad COX-2/COX-1, calculada a partir de las  $IC_{50}$ \* medidas en ensayos de sangre total de diversos AINE de uso clínico.

AINE	Relación COX-2/COX-1
COXIB	
Lumiracoxib	0.006
Rofecoxib	0.007
Etoricoxib	0.009
Valdecoxib	0.03
Celecoxib	0.13



Tabla 2. Continuación

AINE clásico	
Diclofenaco	0.33
Etodolaco	0.41
Meloxicam	0.5
Indometacina	2.5
Ketorolaco	3.0
Naproxeno	3.8
Ácido acetilsalicílico	4.4
Piroxicam	5.0
Ibuprofeno	5.0

\*IC<sub>50</sub>: concentración que inhibe el 50%. Un valor del cociente inferior a 1 indica una inhibición preferente de COX-2. Modificada de *Fitzgerald et al* [12]; *Patrono* [16].

Teóricamente, la inhibición de la COX-1 sería responsable de los efectos adversos de los AINE sobre la mucosa gastrointestinal, mientras que los beneficios terapéuticos dependerían de la inhibición de la isoforma COX-2. De esta forma, los AINE que poseen una relación COX-2/COX-1 inferior a la unidad tendrían una actividad antiinflamatoria adecuada y con menos efectos adversos, tanto en estómago como en riñón, que los fármacos con una relación COX-2/COX-1 mayor de uno [7].

Sin embargo, como ya hemos visto previamente, la situación no es tan simple y tanto la eficacia como los efectos adversos de los AINE podrían estar condicionados por múltiples factores como la variabilidad genética interindividual de las COX y de las enzimas

metabolizadoras de los AINE, las concentraciones plasmáticas alcanzadas y la semivida de eliminación de cada AINE, la proporción de ácido araquidónico derivado hacia la vía de la lipoxigenasa cuando la vía de la ciclooxygenasa está inhibida, de las interacciones de los AINE con otros fármacos y de las características del paciente (edad, sexo y comorbilidades clínicas).

## 1.2. Clasificación de los AINE

Los AINE son un conjunto heterogéneo de compuestos desde el punto de vista de su estructura química (tabla 3). Desde el punto de vista de su utilidad en la práctica clínica, resulta más interesante conocer aquellos AINE que componen cada grupo más que conocer la estructura química de cada uno de ellos en sí misma, puesto que, en aquellas circunstancias en la que se requiera un cambio de AINE bien por no alcanzar el objetivo terapéutico o bien por motivos de seguridad, sería conveniente elegir uno de un grupo químico diferente.

Tabla 3. Principales grupos de AINE.

Grupo farmacológico	Fármaco prototipo
<u>Ácidos</u>	
<i>Acético</i>	
Fenilacético	Diclofenaco
Indolacético	Indometacina
Pirrolacético	Ketorolaco
<i>Antranílico</i>	Ácido mefenámico

Tabla 3. Continuación

---

*Enólicos*

Oxicams

Piroxicam

Meloxicam

Pirazolidindionas

Fenilbutazona

Pirazolonas

Metamizol

*Nicotínico*

Clonixina

*Propiónico*

Ibuprofeno

Naproxeno

*Salicílico*

Ácido acetilsalicílico

**No ácidos***Paraaminofenoles*

Paracetamol

**Inhibidores de COX-2***Metilsulfona*

Rofecoxib

Etoricoxib

*Sulfonamida*

Celecoxib

*Ácido acético*

Valdecoxib

Lumiracoxib

---

Adaptada de Flórez et al [17].

Posiblemente, una clasificación más práctica sería dividirlos según la semivida plasmática. De esta forma, se considera un AINE de semivida corta cuando ésta es menor de 6 horas y larga si es mayor de 6 horas (tabla 4). Los AINE de semivida corta tienen la ventaja de alcanzar niveles plasmáticos antes y, en ocasiones, permiten reducir la dosis total del fármaco. Los AINE de semivida larga presentan una posología más cómoda puesto que permiten en muchos casos una única dosis diaria, aunque su mayor permanencia en el organismo podría aumentar el riesgo de interacciones con otros fármacos, así como la aparición de efectos secundarios.

Tabla 4. Clasificación de los AINE según la semivida plasmática

<b>Fármaco</b>	<b>Semivida corta (&lt;6 horas)</b>	<b>Semivida larga (&gt;6 horas)</b>
<i>Salicilatos</i>	Ácido acetilsalicílico, acetilsalicilato de lisina	Diflunisal
<i>Pirazolonas</i>	Propifenazona	Fenilbutazona, metamizol
<i>Ácidos propiónicos</i>	Flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno	Naproxeno
<i>Ácidos acéticos</i>	Aceclofenaco, diclofenaco, indometacina, ketorolaco	Nabumetona, sulindaco
<i>Ácidos antranílicos</i>	Ácido mefenámico	---
<i>Oxicams</i>	Lornoxicam	Meloxicam, piroxicam
<i>Inhibidores COX-2</i>	---	Celecoxib, etoricoxib, rofecoxib

Adaptada de Flórez et al [17] y Pepper [6].

La mayor parte de los AINE clásicos o tradicionales son ácidos orgánicos, lo que les confiere unas propiedades farmacocinéticas comunes. Presentan una buena biodisponibilidad oral (mayor del 80% a excepción de diclofenaco, con un 54%), una elevada unión a proteínas plasmáticas (superior al 90%) y se eliminan del organismo por filtración glomerular o por secreción tubular [6,17].

### 1.2.1. Inhibidores selectivos de la COX-2

Los llamados COXIB (aunque su denominación correcta es inhibidores selectivos de la COX-2) son un subgrupo de AINE que fueron introducidos en el arsenal terapéutico de fármacos disponibles para el tratamiento del dolor y la inflamación gracias a la mayor selectividad en su mecanismo de acción inhibiendo de forma preferente la isoforma 2 de la COX.

A las dosis terapéuticas autorizadas, los COXIB carecerían de actividad inhibidora de la COX-1. De esta forma, la inhibición selectiva de la COX-2 inducida en los tejidos inflamados y con dolor minimizaría los efectos a nivel gastrointestinal por la relativamente baja expresión de COX-2 a este nivel.

Tras la retirada de rofecoxib y valdecoxib, en el mercado español permanecen celecoxib, etoricoxib y parecoxib (profármaco y forma parenteral de valdecoxib). Otros COXIB como lumiracoxib, tras su comercialización en algunos países, se le han atribuido casos de toxicidad hepática grave incluyendo insuficiencia hepática con desenlace fatal. Esto ha supuesto su retirada del mercado en diversos países entre ellos Australia en el año 2011.

Todos los COXIB poseen efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios comparables en eficacia a los de los AINE convencionales (tabla 5). Sus indicaciones aprobadas en ficha técnica están relacionadas, principalmente, con el alivio sintomático de la artrosis, artritis

reumatoide y espondilitis anquilosante [18-20], aunque como veremos a continuación, alguno de ellos se encuentra autorizado para otras indicaciones específicas.

#### 1.2.1.1. Celecoxib

Es el inhibidor de la COX-2 menos selectivo de todos los COXIB. En este sentido, su selectividad es relativamente similar a la de AINE clásicos como diclofenaco o meloxicam (tabla 2).

Presenta una rápida absorción gastrointestinal ( $t_{max}$  2-4 horas) aunque su biodisponibilidad es tan solo del 22-44%. Presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas y un intenso metabolismo de primer paso a través de los citocromos CYP2C9 y CYP3A4. Su semivida de eliminación es de unas 8-12 horas lo que condiciona una dosificación habitual de dos veces al día cuando se quiere lograr su efecto máximo [18].

Celecoxib, a dosis de 100, 200 y 400 mg/12 horas, ha demostrado su eficacia frente a placebo y naproxeno 500 mg/12 horas en 668 pacientes con artritis reumatoide durante 12 semanas [21]. También fue eficaz a dosis de 200 mg/12 horas frente a diclofenaco (75 mg/12 horas) en 655 pacientes también con diagnóstico de artritis reumatoide [22].

A dosis de 200-400 mg/día repartidos en una o dos tomas está indicado en adultos para el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis, de la artritis reumatoide y de la espondilitis anquilosante [18].

#### 1.2.1.2. Etoricoxib

Es el más selectivo de los inhibidores de la COX-2 disponible en el mercado español. Junto con rofecoxib, etoricoxib es el único que presenta una estructura de metilsulfona.

Presenta una rápida absorción oral ( $t_{max}$  1-1,5 horas) con una elevada biodisponibilidad (mayor del 90%). Al igual que celecoxib, etoricoxib se une en gran proporción a proteínas plasmáticas (92%) y sufre un marcado metabolismo de primer paso (CYP3A4). Su larga semivida de eliminación de 22 horas permite su administración como dosis única diaria [19].

Etoricoxib ha demostrado una eficacia similar a dosis de 30 mg/día frente a ibuprofeno (2400 mg/día) y superior frente a placebo en un ensayo clínico controlado en 528 pacientes con artrosis [23]. A diferencia de celecoxib, el otro COXIB autorizado en España por vía oral, también presenta indicación para el tratamiento de la inflamación en artritis gotosa y para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado asociado a cirugía dental. La dosis habitual oscila entre los 30 y los 120 mg/día [19].

#### 1.2.1.3. Lumiracoxib

Fue retirado del mercado farmacéutico en la mayor parte de países (nunca se llegó a comercializar en Estados Unidos) por motivos de toxicidad hepática, aunque todavía se encuentra comercializado en algunos países como Méjico, Ecuador o la República Dominicana. Su autorización de comercialización en España fue revocada el 9 de enero de 2015.

Es el inhibidor de la COX-2 más selectivo junto con etoricoxib presentando un ratio de selectividad COX-2/COX-1 de 515:1. De esta forma, estudios in vitro han mostrado

que, tras una dosis oral de 400 mg, en 15 minutos se alcanza una concentración plasmática suficiente como para inhibir más del 90% la COX-2 [24]. A diferencia del resto de COXIB que son derivados de sulfona o sulfonamida, lumiracoxib es un derivado del ácido fenilacético lo que le relaciona químicamente con diclofenaco.

Las indicaciones recogidas en ficha técnica incluyen el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis de cadera y rodilla a dosis a 100 mg/día, donde ha demostrado una mayor eficacia frente placebo y una eficacia similar frente a celecoxib 200 mg/día [25,26].

#### 1.2.1.4. Parecoxib

Se trata de un profármaco inactivo que, tras su administración, se transforma al 100% en valdecoxib en 30 minutos. Su solubilidad en agua ha permitido diseñar una formulación para uso parenteral y, gracias a esto, está autorizado por vía intravenosa en el tratamiento del dolor postoperatorio en adultos. Presenta un efecto analgésico de inicio muy rápido cuando se administra por vía intravenosa (15-30 minutos) y de 6-12 horas de duración. Como el resto de COXIB, presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas; sin embargo, es metabolizado por esterasas hepáticas y no por citocromos [20].

Se introdujo en el arsenal terapéutico con el propósito de sustituir a ketorolaco en el tratamiento del dolor postoperatorio donde ha demostrado una eficacia similar [27,28]. La incertidumbre sobre su seguridad surgida tras la retirada de valdecoxib del mercado a nivel mundial debido al incremento del riesgo cardiovascular y a la notificación de reacciones cutáneas graves, ha relegado el uso de parecoxib a un segundo plano.

La dosis recomendada para el tratamiento del dolor postoperatorio es de 40 mg administrados vía intravenosa o intramuscular, seguida de otra dosis de 20-40 mg cada 6-12 horas según la necesidad, sin superar los 80 mg por día [20].



#### 1.2.1.5. Rofecoxib

Fue el primer COXIB retirado del mercado farmacéutico por motivos de seguridad cardiovascular. Presenta una buena absorción por vía oral alcanzando la concentración plasmática máxima en 2-4 horas. Se une a proteínas plasmáticas en un 85% y su semivida de eliminación es de unas 17 horas, lo que permitía una pauta de administración cada 24 horas [29].

En los ensayos clínicos en pacientes con artrosis, ha demostrado una eficacia similar a AINE clásicos como diclofenaco e ibuprofeno [28-32]; y una mayor eficacia a dosis de 12.5 mg/día que nabumetona 1000 mg/día [33]. Presenta una eficacia similar a naproxeno (1000 mg/día) en pacientes con artritis reumatoide con dosis doble de la máxima recomendada (50 mg/día) [34].

La dosis inicial recomendada en ficha técnica para el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis era de 12.5 mg/día aunque algunos pacientes podían tener un beneficio adicional con dosis de 25 mg/día (que es la dosis máxima autorizada) [35].

#### 1.2.1.6. Valdecoxib

Al igual que rofecoxib, valdecoxib se encuentra retirado del mercado por motivos de seguridad cardiovascular y de reacciones cutáneas graves potencialmente fatales [90].

Se absorbe bien en el tubo digestivo tras su administración vía oral, alcanzando su concentración plasmática máxima aproximadamente a las 3 horas. Presenta una semivida de eliminación de 8-11 horas, una unión a proteínas plasmáticas del 98% y metabolización hepática por el citocromo CYP2C9 y CYP3A4 [29].

A dosis de 10-20 mg/día vía oral, en los ensayos clínicos en pacientes con artrosis demostraron una eficacia analgésica similar a naproxeno 500 mg/12 horas [36].

### 1.3. Acciones farmacológicas de los AINE

Las indicaciones terapéuticas aprobadas en ficha técnica para los diferentes AINE son muy variadas, desde el dolor musculoesquelético o postoperatorio hasta la dismenorrea [37]. En general, los AINE clásicos pueden prescribirse para el tratamiento de cualquier proceso doloroso y/o inflamatorio y no existen diferencias importantes en cuando a eficacia entre los diferentes AINE (tabla 5). En el caso concreto de los COXIB, las indicaciones en ficha técnica son más restringidas: alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis, de la artritis reumatoide y de la espondilitis anquilosante (celecoxib y etoricoxib), signos de inflamación asociados a artritis gotosa aguda (etoricoxib) y tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio en adultos (parecoxib) [18-20].

Tabla 5. Eficacia de los AINE. *The Oxford League Table*.

Fármaco/dosis (mg)	N	Porcentaje alivio	NNT	IC 95%
Etoricoxib 180/240	248	77	1,5	1,3-1,7
Valdecoxib 40	473	73	1,6	1,4-1,8
Ketorolaco 20	69	57	1,8	1,4-2,5

Tabla 5. Continuación

Diclofenaco 100	411	67	1,9	1,6-2,2
Rofecoxib 50	1900	63	1,9	1,8-2,1
Celecoxib 400	298	52	2,1	1,8-2,5
Diclofenaco 50	738	63	2,3	2,0-2,7
Naproxeno 440	257	50	2,3	2,0-2,9
Ibuprofeno 400	4703	56	2,4	2,3-2,6
Ibuprofeno 600	203	79	2,4	2,0-4,2
AAS 1200	279	61	2,4	1,9-3,2

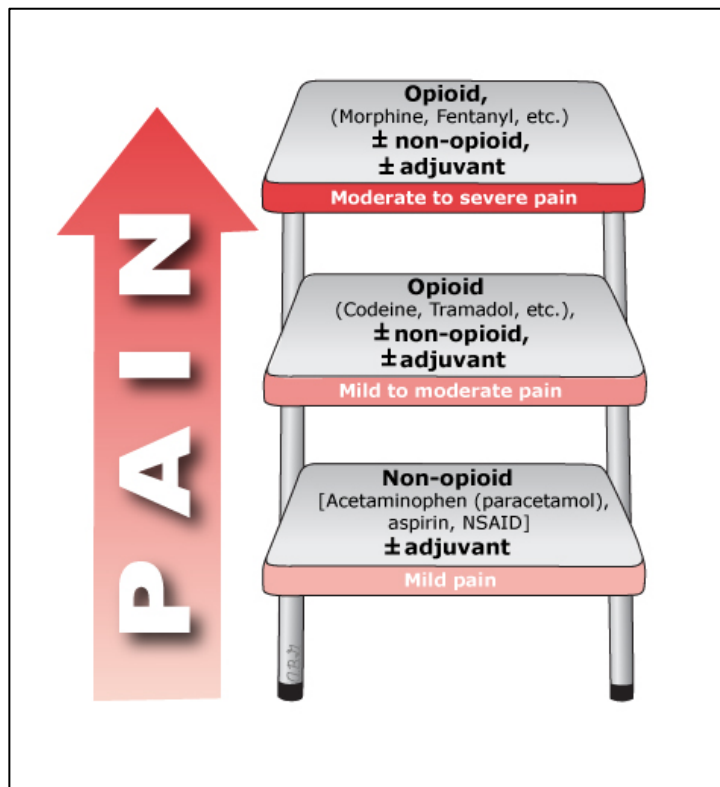
Adaptada de *Ong et al* [38].

\*IC 95%: intervalo de confianza del 95%; N: número de pacientes; NNT: número necesario de pacientes a tratar; Porcentaje de alivio: porcentaje de pacientes con un alivio del dolor de al menos un 50%.

### 1.3.1. Acción analgésica

La actividad antiálgica de los AINE es de intensidad media-moderada y presentan un techo analgésico claramente inferior al de los analgésicos opioides, motivo por el cual constituyen la primera opción en la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (figura 3). Son efectivos en dolores articulares, musculares, odontalgias y cefaleas de etiología diversa, incluidas formas moderadas de migraña. A dosis elevadas también son eficaces en dolores postoperatorios y postraumáticos, cólicos renales y primeras etapas del dolor oncológico. Los AINE están especialmente indicados en ciertos dolores caracterizados por una participación destacada de las PG como las dismenorreas o las metástasis óseas que tienen una elevada actividad osteoclástica [39].

Figura 3. Escala analgésica de la OMS.



Adaptada de WHO's cancer pain ladder for adults [40].

Los efectos analgésicos de los AINE se consiguen por efecto tanto a nivel central como a nivel periférico. Cuando se produce la reacción inflamatoria, las PG liberadas a nivel periférico aumentan la sensibilidad de las terminaciones nerviosas libres o nociceptores. Como resultado se percibirá dolor con estímulos que en condiciones normales no son dolorosos. Al bloquear la síntesis periférica de PG (especialmente PGE<sub>1</sub> y PGE<sub>2</sub>) por inhibición de ambas isoformas de las COX, se impide su acción sensibilizadora de los nociceptores. A nivel central, espinal y supraespinal, la PGE<sub>2</sub> bloquea la acción inhibitoria de la transmisión glicinérgica favoreciendo un estado de hiperexcitabilidad. La inhibición de la

COX-2 en este caso, impide el bloqueo de la transmisión inhibitoria, restaurando el estado de sensibilidad normal [41,42].

A pesar de actuar a nivel central, los AINE carecen de los efectos adversos centrales de los opioides y no alteran la percepción de otras sensaciones distintas al dolor. Por otro lado, a la hora de valorar un tratamiento analgésico, se debería tener en consideración que la combinación de AINE y opioides es sinérgica, ya que la acción periférica de los AINE complementa la acción central de los opioides [6,43].

### 1.3.2. Acción antitérmica

Los AINE reducen la temperatura corporal en los estados febriles derivados de una infección, lesión tisular, inflamación, etc. Este aumento de temperatura se debe a una sobreproducción de PG (PGE<sub>2</sub> principalmente) e IL-1 a nivel central. La acción antitérmica de AAS y el resto de AINE se explica, básicamente, por su capacidad para disminuir las concentraciones centrales de PGE<sub>2</sub> por inhibición directa de la COX-2. El AAS, además, inhibe la producción de IL-1 [44]. Un caso especial es el del paracetamol, con efectos analgésicos y antitérmicos importantes, pero carente de efectos antiinflamatorios. Su efecto antitérmico parece depender de la inhibición preferente de la COX-2 central (o de una posible variante denominada COX-3), gracias a su buena penetración en el SNC y su dependencia de un entorno bajo en peróxidos, como sucede a nivel neuronal [45].

No todos los AINE están autorizados para ser utilizados como antitérmicos, de manera que solamente el AAS, el paracetamol, el ibuprofeno, el naproxeno y el metamizol podrían ser utilizados como antipiréticos [37]. Convendría resaltar la contraindicación del AAS en la población pediátrica debido al riesgo de síndrome de Reye. Este es un trastorno que se caracteriza por la presencia de encefalopatía aguda y degeneración grasa del hígado. Se observa casi exclusivamente en niños y su etiología puede ser multifactorial. Sin embargo,

suele presentarse después de una infección vírica como la varicela o la gripe y podría estar provocado por un desencadenante químico. Diversos estudios han asociado el ácido acetilsalicílico como uno de estos desencadenantes [46, 47].

### 1.3.3. Acción antiinflamatoria

La inflamación es una de las respuestas fisiopatológicas fundamentales con las que el organismo se defiende frente a agresiones externas. La respuesta inflamatoria se puede dividir en 3 fases:

- a) fase aguda, caracterizada por vasodilatación local y aumento de la permeabilidad capilar
- b) fase subaguda, con infiltración de leucocitos y células fagocíticas
- c) fase crónica, en la que aparecen signos de degeneración y fibrosis de los tejidos afectados

El número de células tisulares (endoteliales, mastocitos y macrófagos) y sanguíneas (leucocitos y plaquetas) así como de mediadores químicos (factor activador de plaquetas, eicosanoides, citocinas, factores de crecimiento, histamina y bradicinina) que intervienen en los procesos inflamatorios es muy amplio e inconstante [48].

La capacidad antiinflamatoria de los AINE es variable y su acción parece depender tanto del tipo de proceso inflamatorio, como de los eicosanoides implicados y de la capacidad del AINE de actuar por otros mecanismos de acción independientes de la inhibición de las COX. Por ejemplo, piroxicam es capaz de modular la liberación de citoquinas que estimulan la producción COX-2; indometacina, ketoprofeno y diclofenaco inhiben también la vía de la lipooxigenasa que transforma el ácido araquidónico en diferentes leucotrienos [49], parte

del efecto analgésico de diclofenaco tiene lugar a nivel central por mediación de  $\beta$ -endorfina [50] y ketorolaco podría tener efecto sobre los receptores opioides tipo kappa [51].

La inhibición de la síntesis de PG y tromboxanos por parte de los AINE, reduce la sensibilidad de las terminaciones nerviosas, así como la actividad vasodilatadora y quimiotáctica, interfiriendo en la fase aguda del proceso inflamatorio. Sin embargo, dado que el papel que representan las PG en el complejo proceso inflamatorio es limitado, también es limitado el efecto antiinflamatorio de los AINE. Por un lado, el ácido araquidónico acumulado por la inhibición de las COX sirve de sustrato a la enzima 5-lipooxigenasa, generando leucotrieno B<sub>4</sub> con propiedades inflamatorias (figura 2). Por otro lado, la COX-2 inducida en macrófagos por el propio proceso inflamatorio convierte el ácido araquidónico en PGE<sub>2</sub>, también con efectos pro-inflamatorios [6].

#### 1.3.4. Acción antiagregante plaquetaria

El TXA<sub>2</sub> responsable de la agregación plaquetaria procede principalmente del metabolismo del ácido araquidónico por acción de la enzima COX-1 (en su mayor parte en las plaquetas), de manera que los COXIB, por su elevada selectividad COX-2, carecerían de este efecto farmacológico [52]. Tanto los AINE clásicos como el AAS presentan acción antiagregante, sin embargo, el interés terapéutico radica en el AAS debido al hecho de ser un inhibidor irreversible de la COX-1. Una inhibición irreversible de estas características es solventada en la mayor parte de las células del organismo a través de la síntesis compensatoria de nuevas moléculas de COX-1. Sin embargo, las plaquetas no son capaces de sintetizar nuevas proteínas de manera que, una vez acetilada la COX-1 por parte del AAS, ésta resulta inhibida durante toda la vida de la plaqueta (8-11 días). Como consecuencia, se produce un marcado descenso de las concentraciones de TXA<sub>2</sub> plaquetario, responsable de parte de los mecanismos que inducen la agregación plaquetaria [52]. Para conseguir un efecto

antiagregante eficaz y estable debe inhibirse la síntesis de TXA<sub>2</sub> en un porcentaje superior al 95%. Dosis bajas de AAS consiguen este efecto de forma rápida, administrando una dosis inicial de 160-325 mg seguido de una dosis diaria de 75-100 mg. De esta forma, se conseguiría además un buen equilibrio entre el efecto antiagregante y los efectos adversos gastrointestinales [53].

Gracias al efecto antiagregante de AAS, se ha demostrado su eficacia en la prevención a largo plazo de accidentes tromboembólicos coronarios y cerebrales [54]. El resto de AINE clásicos también inhiben la agregación plaquetaria, sin embargo, su efecto es reversible, menos intenso y de duración directamente dependiente de su eliminación plasmática.

#### 1.4. Efectos adversos de los AINE

El perfil de efectos adversos de los AINE es el principal problema que se plantea a la hora de iniciar un tratamiento antiinflamatorio. Se estima que entre el 15 y el 25% de los efectos adversos comunicados al sistema de notificación espontánea de reacciones adversas en Estados Unidos pueden ser atribuidos a los AINE [55]. Por otro lado, en un estudio realizado en Reino Unido, se ha estimado que cada año mueren alrededor de 2000 personas como resultado de una reacción adversa (RA) gastrointestinal causada por un AINE [56]. Estos hechos tienen especial importancia en el caso de los ancianos, ya que presentan una mayor susceptibilidad (tanto por reducción de la eliminación de los fármacos como por el aumento de la sensibilidad a los mismos) y una elevada comorbilidad asociada (insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, hipertensión, diabetes, etc). En estos pacientes, los efectos adversos asociados al uso crónico de AINE pueden exacerbar los síntomas de las otras patologías y aumentar su morbimortalidad. Además, el problema adquiere una mayor relevancia en este segmento de población dado que es quien utiliza estos fármacos con mayor frecuencia, estimándose que entre un 10-40% de personas mayores de 65 años reciben tratamiento



antiinflamatorio a diario [57,58]. Teniendo en cuenta que el uso de terapias antiagregantes está cada vez más extendido en la práctica clínica [52,59], conviene destacar el caso particular de aquellos pacientes en tratamiento antiagregante plaquetario con AAS y que requieren el uso de un AINE. El AAS afecta al tracto gastrointestinal tanto superior como inferior hasta el punto de que el 20% de los pacientes en tratamiento presentaría síntomas de dispepsia y aproximadamente el 10% de estos desarrollan una úlcera [60]. La combinación del potencial daño gastrointestinal del AAS con el riesgo gastrointestinal que presentan los AINE puede tener un impacto significativo en el manejo del paciente. De esta forma, la asociación de un AINE tradicional o un COXIB al tratamiento con AAS parece aumentar un 5.6-7.5% el número de acontecimientos gastrointestinales al año, incluyendo hemorragia gastrointestinal [61,62].

#### 1.4.1. Riesgo gastrointestinal

##### 1.4.1.1. Fisiopatología

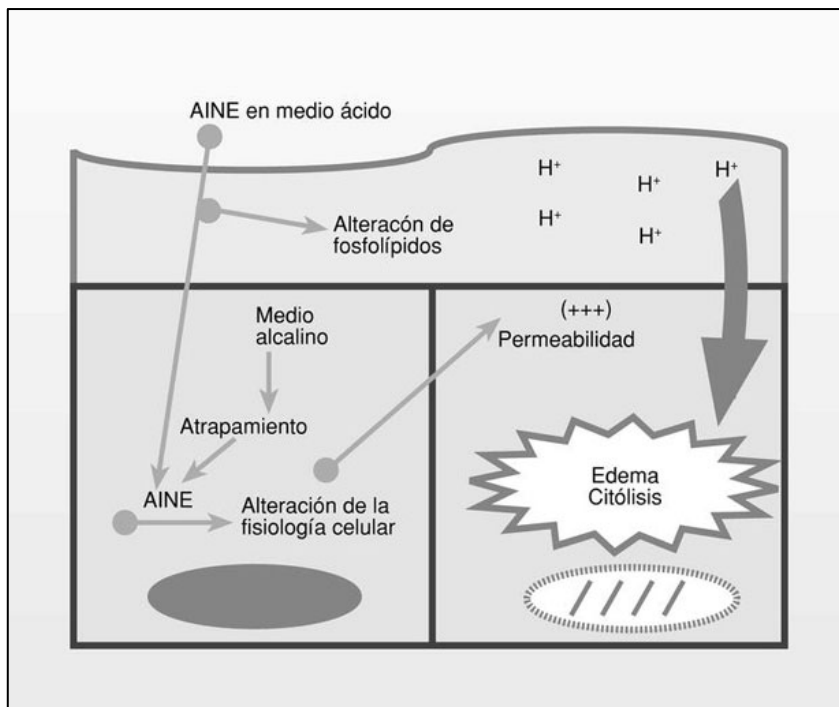
El tratamiento con AINE se ha relacionado con un elevado número de alteraciones y lesiones a nivel gastrointestinal, normalmente leves, pero que en algunos casos pueden llegar a ser graves e incluso podrían comprometer la vida del paciente. El riesgo gastrointestinal, aunque con alguna diferencia individual, es común para todos los AINE puesto que deriva de su propio mecanismo de acción, como hemos visto anteriormente. El daño puede aparecer, en mayor o menor grado, desde el esófago hasta el recto, siendo más frecuente la porción gastroduodenal [63].

Son frecuentes (alrededor del 20%) los efectos gastrointestinales menores como pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento [31]. Sin embargo, la mayor preocupación del tratamiento con AINE radica en su capacidad para lesionar la mucosa gástrica o duodenal. Estudios endoscópicos han demostrado el desarrollo de úlceras

gástricas o duodenales en el 15-30% de los pacientes en tratamiento regular con AINE. Estas lesiones pueden originar complicaciones graves, de carácter hemorrágico o perforaciones, en el 1-2% de los casos [55,64]. En la mayoría de los pacientes, las úlceras gastroduodenales son asintomáticas, no relacionadas con síntomas dispépticos o con la aparición de sangre oculta en heces, mientras que las complicaciones graves se suelen presentar de forma abrupta [6,31]. Los AINE pueden provocar daños en la mucosa gastroduodenal por dos mecanismos diferentes: *a)* un efecto local agudo, dependiente del pH y que varía con el fármaco utilizado; y *b)* un efecto sistémico, menos específico del fármaco utilizado y que ocurre sin que haya habido contacto del fármaco con la mucosa.

De forma local y a pH bajo, debido a su carácter ácido débil, los AINE son liposolubles y atraviesan las membranas plasmáticas de las células de la superficie gastrointestinal. A pH intracelular se ionizan, pierden liposolubilidad y son parcialmente atrapados dentro de dichas células (figura 4).

Figura 4. Efecto local de los AINE sobre la mucosa gastrointestinal.



Adaptado de Carretero [65].

En esta situación, los AINE lesionan las células de la mucosa por diversos mecanismos, entre ellos, por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial y la correspondiente reducción de la síntesis de ATP, pérdida de la integridad funcional del citoesqueleto, aumento de la permeabilidad de la mucosa, pérdida de sodio y potasio intracelular, retrodifusión de ácido desde la luz gástrica e inhibición de la síntesis de PG y su efecto protector sobre la mucosa [66]. Endoscópicamente, esta lesión aparece como una gastritis superficial y una hemorragia submucosa que no suele tener significación clínica y que puede resolverse incluso con el uso continuado de AINE. La lesión local puede minimizarse utilizando preparaciones galénicas con cubierta entérica, con profármacos (caso de sulindaco), administrando el fármaco con comida o utilizando agentes antiulcerosos como los inhibidores de la bomba de protones, misoprostol o acexamato de zinc.

A nivel sistémico, la capacidad ulcerogénica de los AINE está relacionada con la inhibición de la síntesis de PG. El efecto protector gástrico de las PG se debe a que reducen la secreción ácida del estómago, dilatan los vasos de la mucosa gástrica, provocan la secreción de moco y estimulan la secreción de bicarbonato. De esta forma, el bloqueo de la formación de PG, sobre todo PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>, haría desaparecer la protección natural del tracto gastrointestinal y aumentaría la susceptibilidad a las lesiones [67].

Se han descrito una serie de factores de riesgo que pueden predisponer al desarrollo de úlceras gastroduodenales en relación al tratamiento con AINE como son la edad superior a 60 años, el sexo masculino, existencia de enfermedad grave (cardiovascular, renal o hepática, diabetes e hipertensión), infección por *Helicobacter pylori* [68], la dosis del AINE y la duración del tratamiento [69], el uso concomitante de corticoides, de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [70], de AAS a dosis baja o anticoagulantes orales [71], tabaco, alcohol y, sobre todo, antecedentes de úlcera péptica, hemorragia o perforación gastrointestinal relacionada o no con el uso de AINE [72]. Sin embargo, no todos los AINE presentan el mismo potencial ulcerogénico [73,74].

Diversos estudios epidemiológicos han intentado elaborar una clasificación de los AINE clásicos según su riesgo gastrointestinal [72,75], de forma que, diclofenaco e ibuprofeno

serían los AINE clásicos menos gastrolesivos; dexketoprofeno, meloxicam y sulindaco se situarían en un nivel intermedio; y el AAS, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, naproxeno y piroxicam serían los más gastrolesivos. No obstante, independientemente del AINE tradicional utilizado, se ha observado que todas las personas en tratamiento con un AINE clásico presentan un riesgo gastrointestinal 2-3 veces superior en comparación con la población que no consume AINE [74,76,77].

#### 1.4.1.2. Pruebas científicas

El desarrollo de los inhibidores selectivos de COX-2 se basó en la hipótesis de que, a partir de una eficacia equivalente a los AINE tradicionales, la inhibición selectiva COX-2 proporcionaría una mayor seguridad y tolerancia gastrointestinal. Los ensayos pivotaes de los COXIB, es decir, aquellos ensayos clínicos controlados sobre cuyos resultados se fundamenta la autorización de comercialización, mostraron un mejor perfil de efectos adversos gastrointestinales que los AINE clásicos. Celecoxib y rofecoxib fueron autorizados a nivel europeo por el procedimiento centralizado en el año 1999 gracias a los ensayos clínicos CLASS (*The Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*) [78] y VIGOR (*The Vloxx Gastrointestinal Outcomes Research*) [34], respectivamente.

En el estudio CLASS se observó una disminución no significativa en la variable principal de estudio, incidencia anual de complicaciones debidas a ulcus a los 6 meses de tratamiento con celecoxib a dosis de hasta 800 mg al día (muy por encima de los 200-400 mg/día autorizados). Sin embargo, se alcanzaba significación estadística cuando lo que se medía era la variable combinada de complicaciones por ulcus junto con ulcus sintomático, incidencia que se producía en menor medida en el grupo tratado con celecoxib que en el grupo tratado con ibuprofeno 800 mg/8 horas o diclofenaco 75 mg/12 horas.

En el ensayo VIGOR se demostró que una dosis elevada de rofecoxib (50 mg/día, doble de la dosis autorizada) disminuía significativamente la incidencia anual de acontecimientos

gastrointestinales graves y leves, en comparación con naproxeno a dosis de 500 mg/12 horas. Hay que tener en cuenta que las diferencias encontradas entre celecoxib y rofecoxib en relación al riesgo gastrointestinal podrían haber estado condicionadas por el uso concomitante de AAS, permitido como tratamiento antiagregante en pacientes de alto riesgo cardiovascular en el estudio CLASS pero no en el VIGOR.

En 2004 se publicó el ensayo TARGET (*Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial*) [79] donde se observó una incidencia menor de complicaciones ulcerosas en el grupo de lumiracoxib 400 mg/día sin AAS concomitante, frente al grupo tratado con ibuprofeno a dosis de 800 mg/8 horas o naproxeno a dosis de 500 mg/12 horas.

En el caso de etoricoxib, los resultados de seguridad gastrointestinal se obtuvieron del programa MEDAL (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*) [80], diseñado para estimar la incidencia de acontecimientos tromboembólicos de etoricoxib a dosis de 30, 60, 90 mg/24 horas frente a diclofenaco a dosis de 50 mg/8 horas. Se observó una reducción significativa del número de acontecimientos del tracto gastrointestinal superior en el grupo de etoricoxib, aunque sin detectar diferencias entre los pacientes que tomaban AAS de forma concomitante.

No existen ensayos clínicos pivotaes específicamente diseñados para valorar el riesgo gastrointestinal de valdecoxib y parecoxib en comparación con otros AINE. No obstante, el ensayo clínico descrito por *Harris et al* [81] ha demostrado una seguridad gastrointestinal de parecoxib comparable a la de placebo y mayor que naproxeno (500 mg/12 horas) en voluntarios sanos tras su administración durante 7 días con dosis de 40 mg/12 horas. Por su parte, en el ensayo clínico publicado por *Sikes et al* [82] se observó una menor incidencia de úlceras en el tracto gastrointestinal superior en el grupo de valdecoxib (10 o 20 mg/día) que en el grupo tratado con ibuprofeno 800 mg/ 8 horas y el tratado con diclofenaco 75 mg/12 horas.

Las principales características y resultados de los ensayos clínicos más importantes sobre la seguridad gastrointestinal de los COXIB se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego, con COXIB en prevención primaria de acontecimientos del tracto gastrointestinal alto.

ESTUDIO	N	EDAD (media)	DIAGNÓSTICO	INTERVENCIÓN	DURACIÓN	VARIABLE PRINCIPAL
<b>CLASS</b> 2000 [78]	8059	> 18 (60.2)	Artrosis o artritis reumatoide	Celecoxib vs ibuprofeno/diclofenaco	6 meses	IA complicaciones graves por ulcus: RR: 0.53 (IC95%: 0.23-1-11)  IA complicaciones por ulcus + ulcus sintomático: RR: 0.59 (IC95%: 0.38-0.94)
<b>VIGOR</b> 2000 [34]	8076	> 50 (58)	Artritis reumatoide	Rofecoxib vs naproxeno	9 meses	IA acontecimientos totales: RR: 0.5 (IC95%: 0.3-0.6)  IA complicaciones graves: RR: 0.4 (IC95%: 0.2-0.8)
<b>TARGET</b> 2004 [79]	18325	> 50 (63.5)	Artrosis	Lumiracoxib vs naproxeno/ibuprofeno	12 meses	IA complicaciones graves por ulcus: HR: 0.21 (IC95%: 0.12-0.37)

Tabla 6. Continuación

<b>MEDAL</b> 2009 [80]	34701	> 50 (63.2)	Artrosis o artritis reumatoide	Etoricoxib vs diclofenaco	18 meses	IA acontecimientos totales:  HR: 0.69 (IC95%: 0.57-0.83)
<b>Harris et al</b> 2004 [81]	123	66-75 (71)	Voluntarios sanos	Parecoxib vs placebo/ketorolaco	7 días	IA erosiones/úlceras:  parecoxib: 12% placebo: 7% ketorolaco: 85%
<b>Sikes et al</b> 2002 [82]	1052	25-88 (59.9)	Artrosis	Valdecoxib vs ibuprofeno/diclofenaco	12 semanas	IA úlceras:  valdecoxib 10 mg: 5% valdecoxib 20 mg: 4% ibuprofeno: 16% diclofenaco: 17% (p<0.05).

IA: incidencia anual, N: número de pacientes, RR: riesgo relativo.

Complicaciones graves del tracto gastrointestinal alto por ulcus: perforación, obstrucción o hemorragia.

Acontecimientos totales del tracto gastrointestinal alto: perforación, obstrucción, hemorragia o úlcera.

Dosis empleadas en los estudios: celecoxib 400 mg/12h, diclofenaco 75 mg/12h (MEDAL: 50 mg/8h), etoricoxib 30-60-90 mg/24h, ibuprofeno 800 mg/8h, ketorolaco 30 mg/6h, lumiracoxib, 400 mg/24h, naproxeno 500 mg/12h, parecoxib 40 mg/12h, rofecoxib 50 mg/24h, valdecoxib 10-20 mg/24h.

#### 1.4.2. Riesgo cardiovascular

##### 1.4.2.1. Fisiopatología

El riesgo cardiovascular de los AINE adquirió especial importancia cuando los resultados preliminares del estudio APPROVe pusieron de manifiesto los accidentes cardiovasculares provocados por rofecoxib [83]. Sin embargo, a día de hoy, no se conoce con exactitud el mecanismo a través del cual se producen los acontecimientos cardiovasculares y únicamente podemos presentar las diferentes hipótesis cuya combinación podría explicar la probabilidad de un exceso de riesgo cardiovascular por los AINE: el efecto pro-trombótico y el aumento de la presión arterial.

La primera hipótesis sobre el mecanismo fisiopatológico de los AINE sobre el sistema cardiovascular se relaciona con su efecto sobre la agregación plaquetaria y, en consecuencia, sobre el riesgo tromboembólico. Existen dos eicosanoides implicados en el proceso de la hemostasia:  $PGI_2$ , con acción vasodilatadora e inhibidora de la agregación plaquetaria; y  $TXA_2$ , sintetizado en las plaquetas y que tiene propiedades vasoconstrictoras y estimulantes de la agregación plaquetaria. La isoforma de la COX predominante en las plaquetas es la COX-1, por lo que es sensible al efecto inhibitor de los AINE tradicionales y no tanto de paracetamol ni de los COXIB, que actúan de forma preferente sobre otras isoformas de la COX. El bloqueo de la síntesis de  $TXA_2$  conduce a la inhibición de la agregación plaquetaria y al aumento del tiempo de hemorragia, pudiendo dar lugar a potenciales complicaciones hemorrágicas en aparato digestivo, cerebro, y también durante intervenciones quirúrgicas o tras ellas [6]. Como se ha comentado anteriormente el AAS es capaz de inhibir de forma irreversible la actividad de la COX-1, siendo necesario que se formen nuevas plaquetas para restaurar la actividad enzimática [52]. Esto puede suponer unos 10-12 días en el caso de pacientes que estén tomando AAS a dosis bajas. En el caso de los otros AINE, dado que su efecto es reversible, la inhibición de la COX-1 se ve limitada por su semivida de eliminación. En la mayoría de los casos, el tiempo de hemorragia se normaliza con la eliminación del AINE, unas 24 horas tras la última dosis, salvo en el caso de



piroxicam que por su larga semivida de eliminación (alrededor de 50 horas), tardaría unas 72 horas en normalizarse [84].

Al contrario de lo que ocurre en las plaquetas, en el endotelio vascular se encuentran las dos isoformas de la COX. En condiciones fisiológicas, la COX-1 sería la enzima predominante, pero ante la presencia de estímulos inflamatorios, se induciría la expresión de la COX-2 dando lugar a un aumento en la síntesis de PGI<sub>2</sub>. Se ha visto que la expresión de COX-2 aumenta en caso de isquemia miocárdica, por lo que se piensa que podría tratarse de un mecanismo protector en casos de daño vascular. La inhibición selectiva de COX-2 bloquearía la síntesis de PGI<sub>2</sub> sin inhibir la de TXA<sub>2</sub>, desplazando el balance TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> hacia un estado de pro-agregación plaquetaria e inactivando ese posible mecanismo protector [85]. Además, una inhibición prolongada de la síntesis de PGI<sub>2</sub> podría relacionarse con vasoconstricción y, por lo tanto, con riesgo de acontecimientos tromboembólicos [86]. Este riesgo no aumentaría con los AINE clásicos ya que al inhibir también la COX-1, inhiben la síntesis de TXA<sub>2</sub>, re-estableciendo el equilibrio pro-trombótico/anti-trombótico. Sin embargo, si la hipótesis sobre el equilibrio TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> fuese el único mecanismo responsable del riesgo cardiovascular de los AINE, la incorporación al tratamiento de AAS debería suprimir dicho riesgo. Sin embargo, se ha visto en diversos ensayos clínicos que la adición de un inhibidor COX-1 no previene los efectos cardiovasculares observados con los inhibidores COX-2 [78,79]. Estos resultados hacen pensar en la existencia de otros mecanismos implicados en el riesgo cardiovascular de los AINE.

La segunda hipótesis que contribuiría a la explicación del riesgo cardiovascular de los AINE está relacionada con el efecto de estos en la presión sanguínea. Este efecto, en personas con función renal normal, parece ser prácticamente despreciable debido a la escasa importancia de la síntesis de PG vasodilatadoras en esta situación. Sin embargo, en circunstancias patológicas en las que está afectada la perfusión renal (hipotensión, insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática con ascitis, etc.), el riñón incrementa la síntesis de PG gracias al aumento de la expresión de COX-2 para así asegurar una velocidad de filtración y un flujo sanguíneo renal adecuados. En estos casos, la inhibición COX-2 a nivel de la corteza renal y las células yuxtaglomerulares provoca un descenso en los niveles de PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>, lo que se traduce en una reducción del flujo sanguíneo renal y de la filtración

glomerular [87], pudiendo desencadenar nefropatías de carácter agudo como síndrome nefrótico, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda o vasculitis. Además, la inhibición de las PG renales por los AINE conduce a la retención de agua, sodio y potasio a nivel renal, dando lugar a la aparición de edemas, a un agravamiento de la insuficiencia cardiaca, a un aumento de la presión arterial y a la limitación del efecto farmacológico de aquellos antihipertensivos cuyos efectos se deben fundamentalmente a un incremento en la síntesis de PG, como los diuréticos (tiazídicos y del asa), los betabloqueantes y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) [88,89]. En relación al mecanismo de acción de los fármacos antihipertensivos, se ha podido observar que la disminución de la presión arterial que se produce tras iniciar un tratamiento antihipertensivo activa una serie de mecanismos compensatorios que se desencadenan de forma refleja (tono simpático, angiotensina), y que el organismo compensaría con la liberación de PG vasodilatadoras. De esta forma, los pacientes en tratamiento antihipertensivo tendrían unos niveles mayores de PG vasodilatadoras, por lo que su inhibición por parte de los AINE en este grupo de pacientes se asociaría con un mayor aumento de la presión arterial, en contraste con pacientes normotensos e hipertensos no tratados [90].

En este sentido, en teoría podría aceptarse que cuanto mayor selectividad hacia la isoforma COX-2 presente un AINE, mayor riesgo tendría de producir fenómenos tromboembólicos, tanto por favorecer un estado de pro-agregación como por el incremento de la presión arterial [91]. Sin embargo, las diferencias existentes en la estructura química de los inhibidores de la COX-2 podrían contribuir a la variabilidad del perfil de riesgo cardiovascular de cada uno de ellos. Celecoxib y valdecoxib son sulfonamidas, mientras que rofecoxib y etoricoxib son metilsulfonas. La estructura de sulfona de estos últimos podría ser responsable de su efecto pro-oxidante, lo que aumentaría la oxidación del colesterol LDL a través de un proceso no enzimático y disminuiría de la capacidad antioxidante del plasma humano, lo que contribuiría al incremento del riesgo cardiovascular. Los otros COXIB y los AINE clásicos no parecen tener esta actividad pro-oxidante, por lo que su riesgo podría ser inferior al de rofecoxib y etoricoxib [92].

#### 1.4.2.2. Pruebas científicas

El incremento del riesgo cardiovascular por parte de los COXIB fue identificado por primera vez gracias a los resultados del estudio VIGOR (*The Vloxx Gastrointestinal Outcomes Research*) [34]. Es necesario destacar que este efecto, al igual que sucedió posteriormente con los otros COXIB, fue detectado de forma casual o como objetivo secundario de los ensayos clínicos. Sin embargo, dado que los inhibidores selectivos COX-2 presentan un mecanismo de acción que, al menos en teoría, podría resultar en un posible aumento del riesgo cardiovascular, y que aproximadamente la mitad de los pacientes con artritis reumatoide presentan comorbilidad cardiovascular [93], podría haber sido conveniente que se incluyese en el protocolo del estudio el análisis del riesgo cardiovascular. En el estudio VIGOR, publicado en noviembre del año 2000, se observó que rofecoxib, a dosis de 50 mg/día (el doble de la dosis máxima recomendada) se asociaba a un incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio de 5 veces comparado con naproxeno 500 mg/12 horas (20 frente a 4 casos) [34]. La mayor tasa de infarto se produjo en pacientes de alto riesgo cardiovascular, en los que el AAS estaba indicado pero que no formó parte del tratamiento de los pacientes por ser un criterio de exclusión del estudio. Es necesario comentar que, en la publicación inicial del ensayo en el *New England Journal of Medicine*, se omitieron 3 casos extra de infarto de miocardio en el subgrupo de pacientes con riesgo cardiovascular basal bajo, cuya inclusión hubiese cambiado las conclusiones del estudio de forma que no solo los pacientes con alto riesgo estarían expuestos a un mayor riesgo cardiovascular [94]. Los autores del estudio, atribuían estos resultados al efector cardioprotector de naproxeno más que a un efecto adverso de rofecoxib, aunque posteriormente se demostró que ese efecto cardioprotector de naproxeno era irrelevante para los pacientes [95]. No obstante, al carecer el estudio VIGOR de grupo placebo, no quedó claro si la diferencia se debía a un aumento del riesgo con rofecoxib, a un efecto protector de naproxeno, o simplemente al azar. Más tarde, en 2012, el laboratorio *Merck* fue declarado culpable y condenado a pagar cerca de mil millones de dólares por ocultación de información y promoción engañosa de la seguridad cardiovascular de rofecoxib [96].

En septiembre del año 2000 se publicó el estudio CLASS (*The Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*) [78], donde no se observaron diferencias en el número de acontecimientos cardiovasculares entre celecoxib y los AINE control (37 casos frente a 39/37 en los grupos de ibuprofeno y diclofenaco respectivamente). Los resultados fueron discutidos ya que la ausencia de diferencias podía deberse debido a que diclofenaco e ibuprofeno tienen menor efecto antiagregante que naproxeno o a que, a diferencia del estudio VIGOR, en este caso los pacientes de alto riesgo sí estaban en tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Posteriormente, en octubre de 2001 y enero de 2002, dos análisis retrospectivos publicados por el laboratorio *Merck*, que incluían los estudios del programa de desarrollo de rofecoxib, concluían que éste no aumentaba el riesgo de acontecimientos cardiovasculares frente a placebo ni frente a otros AINE distintos de naproxeno [97,98]. Estos resultados apoyaban la hipótesis del efecto antiagregante cardioprotector de naproxeno. Sin embargo, un metaanálisis de estudios observacionales publicado más tarde demostró que el efecto cardioprotector de naproxeno es tan pequeño que no podría explicar estas diferencias [99].

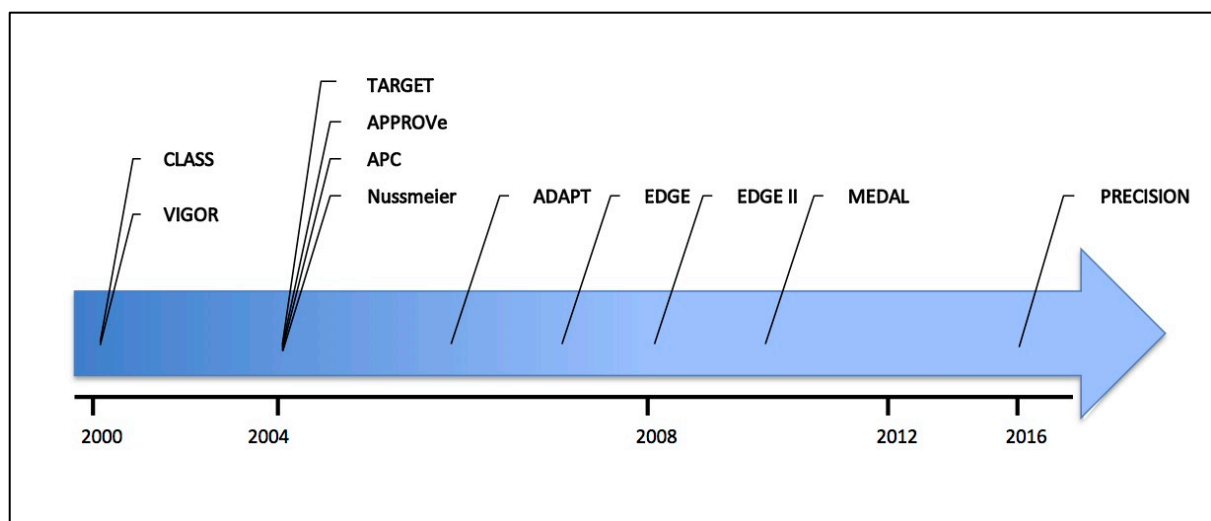
En agosto de 2004, se publicó el estudio TARGET (*Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial*) [79]. Este estudio comparó la eficacia de lumiracoxib frente a naproxeno e ibuprofeno en el tratamiento del dolor asociado a artrosis, teniendo como objetivo secundario en su protocolo la evaluación de la seguridad cardiovascular de lumiracoxib. El estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas en la comparación de lumiracoxib frente a los dos AINE clásicos combinados ni tampoco en la comparación con ibuprofeno y naproxeno analizados de forma individual.

Prácticamente coincidiendo en el tiempo, el 30 de septiembre de 2004, el laboratorio *Merck* solicitó de forma voluntaria la suspensión de la comercialización de rofecoxib a nivel mundial [100]. La decisión vino desencadenada por los resultados del ensayo clínico APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*) [83], en el que se demostraba que rofecoxib 25 mg/día incrementaba el riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves en comparación con placebo. El ensayo fue diseñado para valorar la eficacia de rofecoxib en la reducción de la recurrencia de pólipos neoplásicos en el intestino grueso en pacientes con antecedentes de adenoma colorrectal. El riesgo de episodios trombóticos se incrementó

1.92 veces (infarto de miocardio e ictus isquémico), pero haciéndose patente sólo a partir de los 18 meses de tratamiento. A los resultados del estudio APPROVe hay que sumar los del ensayo 090 del laboratorio *Merck* [101], realizado a la vez que el estudio VIGOR y que mostró un mayor número de acontecimientos trombóticos en el grupo de rofecoxib frente a nabumetona. Sin embargo, este estudio que finalizó en 1999, no fue publicado hasta 2006 cuando rofecoxib ya estaba retirado del mercado.

A finales de 2004 una nueva alerta surgió cuando se notificó la suspensión prematura del estudio APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) [102], debido a un incremento de los acontecimientos cardiovasculares con celecoxib (400-800 mg/día) frente a placebo. Este ensayo, diseñado para evaluar la efectividad de celecoxib en la prevención del cáncer colorrectal frente a placebo, mostró un aumento del riesgo cardiovascular dosis-dependiente (RR= 2.3 para celecoxib 400 mg/día y RR= 3.4 para 800 mg/día). En estudios previos celecoxib no había demostrado un aumento del riesgo cardiovascular, posiblemente por la menor duración de estos y la menor dosis utilizada de celecoxib [78,103,104].

Figura 5. Cronología de los ensayos clínicos publicados sobre el riesgo cardiovascular de los COXIB.



También en diciembre de 2004, se publicaron dos estudios que evaluaban la eficacia de parecoxib y valdecoxib en el tratamiento del dolor tras cirugía de bypass coronario. Los pacientes recibieron parecoxib (40 mg/12 horas) seguido de valdecoxib (20-40 mg/12 horas) o tratamiento convencional o placebo durante 14 días [105,106]. A pesar del pequeño tamaño de muestra de los estudios (462 y 1636 participantes respectivamente) y la corta duración del tratamiento, la incidencia combinada en ambos estudios de infarto de miocardio e ictus fue 3 veces superior en el grupo de parecoxib-valdecoxib. Sin embargo, este exceso de riesgo no se ha observado en otros tipos de cirugía. A raíz de estos resultados, junto con la identificación de un riesgo elevado de reacciones cutáneas graves, la EMA (entonces EMEA) suspendió la comercialización de valdecoxib [107] y estableció la contraindicación del uso de parecoxib tras cirugía de bypass coronario [108].

En noviembre de 2006 fue publicado el estudio ADAPT (*Alzheimer Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial*) [109]. Fue diseñado para evaluar la eficacia de celecoxib frente a naproxeno en la prevención primaria de Alzheimer. Sin embargo, durante el curso del estudio, tuvo lugar la interrupción prematura de los ensayos APPROVe y APC por el riesgo cardiovascular aumentado de rofecoxib y celecoxib respectivamente. Debido a la preocupación que surgió, el estudio ADAPT fue suspendido por el *National Institutes of Health* [109]. Los resultados publicados hasta su interrupción mostraron un número de acontecimientos cardiovasculares menores que en el estudio APC, sin embargo, existen dudas sobre si se pueden interpretar correctamente los resultados de un estudio interrumpido antes de la fecha indicada en el protocolo [109].

En 2007 se publicó la primera parte del programa MEDAL (*Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term*). Ambicioso programa que pretendía aclarar tanto la eficacia como la seguridad de etoricoxib y que incluía el desarrollo de tres ensayos clínicos: EDGE (*Etoricoxib versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability and Effectiveness*) [110], EDGE II (*Gastrointestinal tolerability of etoricoxib in rheumatoid arthritis patients: results of the etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial*) [111] y MEDAL [112] publicados en 2007, 2008 y 2009 respectivamente. Los estudios EDGE fueron diseñados para evaluar la eficacia y la tolerancia

gastrointestinal de etoricoxib 90 mg/día frente a diclofenaco 50 mg/8 horas en el tratamiento del dolor asociado a artrosis en el primero (EDGE) y a artritis reumatoide en el segundo (EDGE II). Como objetivo secundario de estos estudios se analizaba la seguridad cardiovascular, no mostrando ninguno de los dos diferencias estadísticamente significativas entre etoricoxib y diclofenaco. Por su parte, el estudio MEDAL fue diseñado para comparar la seguridad cardiovascular de etoricoxib 90 mg/día frente a diclofenaco 75 mg/12 horas en pacientes con diagnóstico de artrosis o artritis reumatoide. El análisis de no inferioridad de este estudio mostró que etoricoxib no tenía un mayor riesgo que diclofenaco.

Motivado por las constantes dudas sobre la seguridad cardiovascular de los COXIB, en 2006 se puso en marcha el estudio PRECISION (*Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis*) cuyos resultados se publicaron en 2016 [113]. Este ensayo clínico, con el mayor número de participantes hasta la fecha incluido en un estudio sobre seguridad cardiovascular de los COXIB, evaluaba el riesgo cardiovascular de celecoxib 100 mg/12 horas frente a ibuprofeno 600 mg/8 horas o naproxeno 375 mg/12 horas en pacientes con artrosis o artritis reumatoide. El estudio, con un diseño de no inferioridad, mostró que celecoxib no tenía un mayor riesgo que los comparadores.

Las características principales y resultados de los diferentes estudios aparecen recogidos en la 7.  
tabla

Tabla 7. Riesgo cardiovascular de los COXIB en los principales ensayos clínicos.

ESTUDIO	N	DIAGNOSTICO	INTERVENCIÓN	DURACION	VARIABLE PRINCIPAL
<b>VIGOR</b> 2000 [34]	8076	Artritis reumatoide	Rofecoxib vs naproxeno	9 meses	IAM: RR: 0.2 (IC95%: 0.1-0.7)*  ACV: naproxeno: 0.2% rofecoxib: 0.2% (NS)
<b>CLASS</b> 2000 [78]	8059	Artrosis o artritis reumatoide	Celecoxib vs ibuprofeno/diclofenaco	6 meses	ECV (ACV, IAM, angina): celecoxib: 0.9% AINEc: 1.0% (NS)  IAM: celecoxib: 0.3% AINEc: 0.3% (NS)
<b>TARGET</b> 2004 [79]	18325	Artrosis	Lumiracoxib vs naproxeno/ibuprofeno	12 meses	Morbi-mortalidad CV:  RR: 1.14 (IC95%: 0.78-1.66)
<b>APPROVe</b> 2004 [83]	2586	Historia adenoma colorrectal	Rofecoxib vs placebo	2.6 años	ETE (cardiacos, cerebrales, periféricos):  RR: 1.92 (IC95%: 1.19-3.11) A partir 18 meses tratamiento



Tabla 7. Continuación

<b>APC</b> 2004 [102]	2035	Historia adenoma colorrectal	Celecoxib vs placebo	2.8 años	ECV (mortalidad CV, IAM, ictus):  celecoxib 200 mg: RR: 2.5 (IC95%: 1.0-6.4)  celecoxib 400 mg: RR: 3.4 (IC95%: 1.4-8.5)
<b>Nussmeier et al</b> 2004 [106]	1671	Cirugía bypass coronario	Parecoxib+ valdecoxib vs placebo	30 días	ECV (cardiacos, cerebrales, periféricos): RR: 3.7 (IC95%: 1.0-13.5)
<b>ADAPT</b> 2006 [109]	2528	Alzheimer	Celecoxib/naproxeno vs placebo	1-46 meses	ECV (ICC, IAM, ictus, AIT):  celecoxib: HR: 1.1 (IC95%: 0.67-1.79)  naproxeno: HR: 1.63 (IC95%: 1.04-2.55)  Inicio tratamiento antihipertensivo:  celecoxib: HR: 1.56 (IC95%: 1.26-1.94)  naproxeno: HR: 1.40 (IC95%: 1.12-1.75)

Tabla 7. Continuación

<b>EDGE</b> 2007 [110]	7111	Artrosis	Etoricoxib vs diclofenaco	16 meses	<p>Incidencia anual ETE: HR 1.07 (IC95%: 0.65-1.74)</p> <p>Hipertensión: etoricoxib: 2.3% diclofenaco: 0.7% (p&lt;0.001)</p>
<b>EDGE II</b> 2008 [111]	4086	Artritis reumatoide	Etoricoxib vs diclofenaco	12-24 meses	<p>Incidencia anual ETE: etoricoxib: 2.41% diclofenaco: 2.63%</p> <p>Hipertensión: etoricoxib: 2.5% diclofenaco: 1.5% (p&lt;0.001)</p>
<b>MEDAL</b> 2009 [112]	23504	Artrosis o artritis reumatoide	Etoricoxib vs diclofenaco	12 meses	<p>ETE: HR: 0.96 (IC95%: 0.81-1.15)</p>

Tabla 7. Continuación

<b>PRECISION</b>	24081	Artrosis o artritis reumatoide	Celecoxib vs ibuprofeno/naproxeno	20 meses	ECV (muerte CV, IAM, ictus): vs naproxeno: HR: 0.93 (IC95%: 0.76-1.13) vs ibuprofeno: HR: 0.85 (IC95%: 0.70-1.04)
2016 [113]					

ACV: accidente cardiovascular, AINEc: AINE clásico, AIT: accidente isquémico transitorio, CV: cardiovascular, ECV: eventos cardiovasculares, ETE: eventos tromboembólicos, IAM: infarto agudo de miocardio, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, IC95%: intervalo de confianza del 95%, N: número de pacientes.

Dosis empleadas: celecoxib 200 mg/ 12h (CLASS: 400 mg/12h; APC: 200-400 mg/12h; PRECISION: 100 mg/12h), diclofenaco 75 mg/12h (EDGE: 50 mg/8h), etoricoxib 90 mg/día (MEDAL 60-90 mg/24h), ibuprofeno 800 mg/8h (PRECISION: 600 mg/8h), lumiracoxib 400 mg/24h, naproxeno 500 mg/12h (ADAPT: 220 mg/12h, PRECISION: 375 mg/12h), parecoxib 40 mg día 1 seguido de 20 mg/12h, rofecoxib 25 mg/24h (VIGOR: 50 mg/24h), valdecoxib 20 mg/12h.

En los estudios VIGOR y CLASS el análisis del riesgo cardiovascular no estaba incluido como objetivo del estudio; los estudios TARGET, ADAPT, EDGE y EDGE II lo incluían como objetivo secundario; APPROVe, APC, *Nussmeier et al*, MEDAL y PRECISION lo incluían como objetivo predefinido.

\*El RR publicado en el VIGOR se refería al riesgo de infarto de naproxeno versus rofecoxib, por lo que resulta menor que la unidad. La FDA analizó el riesgo de acontecimientos trombóticos cardiovasculares graves, observando un RR con rofecoxib de 2.38 (IC 95% 1.39-4.00) [114].

## 1.5. Situación actual

Los estudios publicados muestran una eficacia analgésica-antiinflamatoria similar entre los diferentes AINE, tanto tradicionales como selectivos (tabla 5). De esta manera, los principales factores que condicionarían su uso actualmente serían los efectos adversos a nivel gastrointestinal y el posible incremento del riesgo cardiovascular. Teniendo en cuenta que el metaanálisis se considera el diseño de estudio con mayor evidencia científica desde el punto de vista metodológico, y que dos de los tres artículos que componen la tesis doctoral son metaanálisis, en el presente apartado vamos a analizar qué se conoce hasta el momento sobre el riesgo gastrointestinal y cardiovascular de los COXIB basándonos, en buena medida, en la información proporcionada por los metaanálisis publicados en los últimos años.

### 1.5.1. Riesgo gastrointestinal de los AINE

La bibliografía disponible hasta ahora ha puesto de manifiesto el aumento del riesgo gastrointestinal que presentan los AINE clásicos. Son numerosos los estudios epidemiológicos disponibles sobre el tema que han sido agrupados en diversos metaanálisis [72,76,115,116]. En general, se puede decir que el tratamiento con AINE clásicos aumenta el riesgo gastrointestinal en comparación con los no consumidores. Sin embargo, es complicado establecer un valor de riesgo específico para cada AINE debido a la variabilidad de los resultados publicados no solo entre estudios observacionales individuales, sino también entre los diferentes metaanálisis publicados hasta el momento [74,77]. Hay consenso en afirmar, como ya hemos visto previamente, que ibuprofeno y diclofenaco serían los AINE menos gastrolesivos [72,75]. Se ha podido comprobar igualmente que el riesgo es mayor cuanto mayor es la dosis empleada y ante la coexistencia de una serie de

factores riesgo como la edad mayor de 65 años, antecedentes de acontecimientos gastrointestinales y el uso de fármacos gastrolesivos [117].

En el año 2014, la revista Reumatología Clínica junto con la revista Gastroenterología y Hepatología, publicaron un artículo que mostraba el consenso alcanzado por la Sociedad Española de Reumatología, la Asociación Española de Gastroenterología y la Sociedad Española de Cardiología en relación al riesgo gastrointestinal de los AINE [117]:

- ✓ Se debe realizar una evaluación personalizada del perfil de riesgo gastrointestinal basal de cada paciente y del AINE a utilizar.
- ✓ La edad superior a 60 años es factor de riesgo por si solo para la aparición de complicaciones gastrointestinales en pacientes que toman AINE, y este riesgo aumenta de forma progresiva con la edad.
- ✓ La presencia de antecedentes de úlcera péptica gastroduodenal, complicada o no complicada, es factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones gastrointestinales en pacientes que toman AINE.
- ✓ No se recomienda usar dos o más AINE de manera simultánea, ya que el uso concomitante no incrementa la eficacia y, en cambio, sí aumenta la toxicidad.
- ✓ El riesgo de complicaciones gastrointestinales aumenta si se usan dosis altas de AINE de forma mantenida.
- ✓ El riesgo de complicaciones gastrointestinales es constante durante todo el tiempo que se mantiene el tratamiento con AINE.
- ✓ El uso de AINE se asocia a aumento del riesgo de lesiones y complicaciones que afectan a todo el tracto gastrointestinal.

#### 1.5.1.1. Ensayos clínicos

La comercialización de los inhibidores selectivos de COX-2, proporcionaba una alternativa a los AINE tradicionales con un mejor perfil de seguridad gastrointestinal demostrado en ensayos clínicos controlados (tabla 6). Rápidamente, los COXIB se posicionaron por delante de los AINE clásicos como primera opción analgésica [118]. Sin embargo, posteriormente, se han puesto de manifiesto una serie de irregularidades e interpretaciones de los resultados de esos ensayos clínicos, circunstancia que ha generado dudas acerca del riesgo gastrointestinal de los COXIB. En el año 2001, la FDA publicó en su página web una revisión completa de los estudios VIGOR y CLASS, aportando algunos hallazgos que ponían en duda la fiabilidad de los resultados mostrados [119,120].

Por un lado, el estudio CLASS [78] no es un único ensayo clínico, sino que es la combinación de resultados de dos ensayos diferentes (celecoxib frente a ibuprofeno y celecoxib frente a diclofenaco). Además, los ensayos se diseñaron para una duración de 12 meses (ensayo frente a diclofenaco) y 15 meses (ensayo frente a ibuprofeno), mientras que los resultados publicados mostraron los datos preliminares a los seis meses. A esto hay que añadir que la variable principal (incidencia anual de complicaciones ulcerosas) no mostró diferencias significativas entre ambos tratamientos. Sin embargo, el análisis de la variable combinada (ulcus más complicaciones graves) sí mostró una menor incidencia en el grupo tratado con celecoxib seis meses. Se trató de un artificio metodológico que utilizaron los autores del estudio, todos trabajadores del laboratorio *Pfizer* o asesores en nómina de la compañía farmacéutica [121], que se utilizó para medir una variable que no estaba especificada en el protocolo del ensayo. Cuando el estudio se prolongaba a los 12 meses previstos, la variable combinada tampoco mostraba diferencias estadísticamente significativas entre celecoxib y diclofenaco. Este último hallazgo, que no fue incluido en la publicación del ensayo en el *Journal of the American Medical Association* (JAMA) [78], ponía de manifiesto que celecoxib no es menos gastrolesivo que diclofenaco o ibuprofeno, lo que fue demostrado posteriormente cuando el análisis fue realizado por investigadores independientes siguiendo los protocolos de los dos ensayos por separado [121].

Por otro lado, en el estudio VIGOR [34] hay que destacar que el comparador utilizado, naproxeno a dosis de 500 mg/12 horas, es un factor de riesgo hemorrágico en sí mismo lo que podría haber influido en los resultados obtenidos. A esto se unió que un porcentaje importante de sujetos estaban en tratamiento crónico con corticoides (>55%) para el tratamiento de la artritis reumatoide, lo que también podría haber afectado a los resultados.

#### 1.5.1.2. Metaanálisis de ensayos clínicos

La mayor parte de los metaanálisis que han sido publicados hasta el momento incluyen estudios con un control activo, es decir, sujetos en tratamiento con AINE no selectivos con o sin tratamiento gastroprotector [122-126]. Prácticamente los resultados de todos ellos muestran una tendencia hacia una mayor seguridad gastrointestinal de los COXIB (tabla 8). Es remarcable que los metaanálisis de *Watson et al* [122], *Mallen et al* [123] y *Ramey et al* [124], que muestran un menor riesgo gastrointestinal para rofecoxib, celecoxib y etoricoxib respectivamente, fueron realizados por los laboratorios farmacéuticos *Merck* y *Pfizer*, distribuidores de Vioxx<sup>®</sup>, Celebrex<sup>®</sup> y Arcoxia<sup>®</sup>/Exxiv<sup>®</sup>, marcas comerciales de los COXIB disponibles en el mercado, con el conflicto de interés que ello podría suponer. En 2007, una revisión sistemática llevada a cabo por la *Cochrane Collaboration* que incluía 69 ensayos clínicos controlados concluía que los COXIB mostraban una mayor seguridad a nivel del tracto gastrointestinal superior, al producir con menor frecuencia úlceras gastroduodenales endoscópicas y complicaciones en comparación con los AINE clásicos [127]. En nuestra investigación, se han encontrado tres metaanálisis de ensayos clínicos donde el grupo control sí estaba compuesto por participantes que reciben placebo o la combinación de placebo y AINE clásico [73,128,129]. En este caso, los resultados de los metaanálisis muestran una tendencia hacia un mayor riesgo gastrointestinal de los COXIB, aunque la heterogeneidad en las variables analizadas y en los estudios incluidos difícilmente permiten su comparación (tabla 8).

### 1.5.1.3. Metaanálisis de estudios observacionales

La controversia existente por los resultados publicados en los ensayos clínicos sobre el riesgo gastrointestinal de los COXIB y su consiguiente síntesis en forma de metaanálisis, así como la variabilidad en los resultados obtenidos y la dificultad para comparar estudios por sus diferentes poblaciones, fármacos y variables analizadas, ha resultado en la publicación a lo largo de los años de cuantiosos estudios observacionales con el fin de clarificar el posible riesgo gastrointestinal de los COXIB en la práctica clínica habitual. Se han identificado 2 metaanálisis los cuales incluyen estudios observacionales que comparan el riesgo gastrointestinal de los COXIB de forma individual frente a sujetos no expuestos a tratamiento anti-inflamatorio [74,77]. En este caso, como sucedía con los metaanálisis de ensayos clínicos, los resultados también son discrepantes (tabla 8). El estudio de *Castellsague et al* [74] mostró un mayor riesgo de complicaciones del tracto gastrointestinal superior tanto para rofecoxib como para celecoxib mientras que en el estudio de *Massó González et al* [77] se observó un riesgo superior de hemorragia/perforación del tracto gastrointestinal para rofecoxib, pero no encontraron diferencias en el caso de celecoxib.

De esta forma y como hemos podido comprobar en nuestra investigación, a pesar de la inmensa cantidad de información disponible sobre el riesgo gastrointestinal de los COXIB, actualmente no se pueden obtener conclusiones firmes sobre si el riesgo gastrointestinal de estos es menor o no que el de los AINE tradicionales. De hecho, en las conclusiones del *Committee for Medicinal Products for Human Use* de la EMA de 2007 en relación a la seguridad cardiovascular y gastrointestinal de los AINE [130] se indica la necesidad de realizar más estudios para clarificar el riesgo gastrointestinal de los COXIB.



Tabla 8. Características de los principales metaanálisis publicados sobre el riesgo gastrointestinal de los COXIB.

ESTUDIO	Nº ESTUDIOS	INTERVENCIÓN	VARIABLE PRINCIPAL
<i>Watson et al</i> 2004 [122]	20 ECC	Rofecoxib vs AINEc	Incidencia perforaciones TGIA, UG y hemorragia TGIA: RR: 0.36 (IC95%: 0.24- 0.54)
<i>Mallen et al</i> 2011 [123]	21 ECC	Celecoxib vs AINEc	Incidencia intolerancia GI: celecoxib: 16.7%, naproxeno: 29.4% (p<0.0001) ibuprofeno: 26.5% (p= 0.0016) diclofenaco: 21.0% (p<0.0001)
<i>Ramey et al</i> 2005 [124]	10 ECC	Etoricoxib vs AINEc	Incidencia perforaciones TGIA, UG y hemorragia TGIA: RR: 0.48 (IC95%: 0.32-0.73)
<i>Wang et al</i> 2011 [125]	6 ECC	Celecoxib vs AINEc + gastroprotección	Incidencia acontecimientos TGIA (hemorragia o úlcera): RR: 0.61 (IC95%: 0.34–1.09)
<i>Jarupongprapa et al</i> 2013 [126]	9 ECC	COXIB (celecoxib, lumiracoxib) vs AINEc + gastroprotección	Riesgo complicaciones TGIA: RR: 0.38 (IC95%: 0.25–0.56) Sólo pacientes de alto riesgo GI

Tabla 8. Continuación

<b><i>CNT Collaboration</i></b> 2013 [73]	754 ECC	COXIB (celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib) vs placebo/AINEc	Riesgo complicaciones TGIA: vs placebo: RR: 1.81 (IC95%: 1.17–2.81) vs diclofenaco: RR: 0.94 (IC95%: 0.72–1.24) vs ibuprofeno: RR: 0.40 (IC95%: 0.25–0.64) vs naproxeno: RR: 0.37 (IC95%: 0.28–0.49)
<b><i>Zeng et al</i></b> 2015 [128]	24 ECC	Celecoxib vs placebo	Abandonos tratamiento por intolerancia GI: celecoxib 200 mg: OR: 1.19 (IC95%: 1.04-1.37) celecoxib 100 mg: OR: 1.28 (IC95%: 1.02-1.59)
<b><i>Moore et al</i></b> 2013 [129]	52 ECC	Celecoxib vs placebo/AINEc	Incidencia complicaciones TGIA: celecoxib: 0.3% AINEc: 0.9% placebo: 0.3%

Tabla 8. Continuación

<b>Castellsague et al</b> 2012 [74]	59 estudios cohorte/casos y controles	COXIB (celecoxib, rofecoxib) vs no tratamiento	Riesgo complicaciones TGIA: celecoxib: RR: 1.45 (IC95%: 1.17-1.81) rofecoxib: RR: 2.32 (IC95%: 1.89-2.86)
<b>Massó González et al</b> 2010 [77]	9 estudios cohorte/casos y controles	COXIB (celecoxib, rofecoxib) vs no tratamiento	Riesgo complicaciones TGIA: celecoxib: RR: 1.42 (IC95%: 0.85-2.37) rofecoxib: RR: 2.12 (IC95%: 1.59-2.84)

AINEc: AINE clásico, ECC: ensayo clínico controlado; GI: gastrointestinal, IC95%: intervalo de confianza de 95%, OR: odds ratio, RR: riesgo relativo, TGIA: tracto gastrointestinal alto, UG: úlcera gastroduodenal.

Complicaciones del tracto gastrointestinal alto: perforación, obstrucción y hemorragia gastrointestinal.

Intolerancia gastrointestinal: dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, náuseas, vómitos.

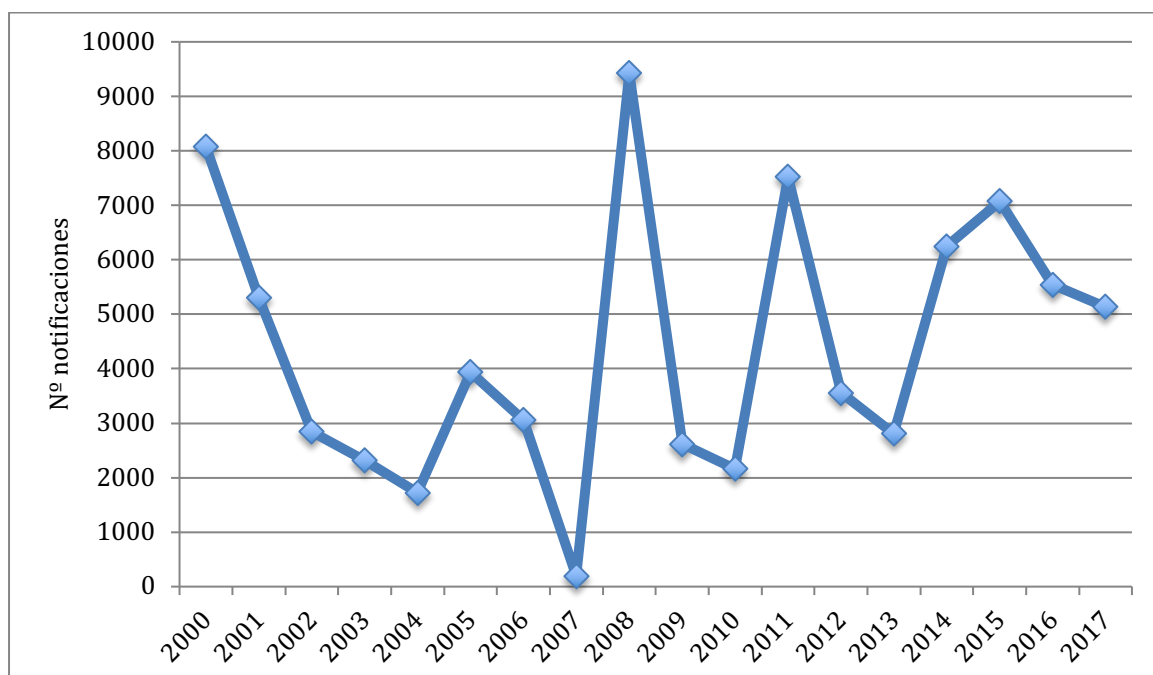
AINE clásicos utilizados en los estudios: diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno [73,74,77,122-126,128,129], nabumetona [122], ketoprofeno [129], loxoprofeno [129].

## 1.5.2. Riesgo cardiovascular de los AINE

Como ya hemos comentado previamente, el riesgo cardiovascular de los COXIB fue un hallazgo casual encontrado en los estudios de eficacia [34,83,102,106] y que, como veremos a continuación, ha sido confirmado posteriormente a través tanto ensayos clínicos como estudios observacionales.

Desde un principio, el riesgo cardiovascular de los COXIB ha desatado una preocupación sanitaria debido a la amplia utilización de los AINE en la población. Además, en la actualidad, el uso de COXIB continúa relacionándose con la aparición de un importante número de efectos adversos según la información procedente de la base de datos de farmacovigilancia de la OMS (*Vigibase*) [131].

Figura 10. Evolución del número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas para celecoxib y etoricoxib comunicadas al *Uppsala Monitoring Centre*.



En 2004, rofecoxib fue el primer COXIB retirado del mercado farmacéutico mundial a raíz del riesgo de acontecimientos cardiovasculares identificado en el estudio APPROVe [83]. Fue seguido un año después de valdecoxib [107], aunque este último no estaba comercializado en España.

#### 1.5.2.1. Metaanálisis de ensayos clínicos

La preocupación que generaron los resultados de seguridad cardiovascular de los inhibidores selectivos de COX-2, les convirtió en uno de los grupos farmacológicos más estudiados, dando lugar a la publicación de una serie de metaanálisis de ensayos clínicos. Una buena parte de ellos confirman el mayor riesgo cardiovascular de los COXIB frente a placebo [73,99,132,133] y AINE clásicos [73,134] sin embargo, encontramos otros estudios que muestran un riesgo cardiovascular similar [73,135-141]. La gran variabilidad existente en los estudios incluidos en estos metaanálisis dificulta la comparación de los resultados y que se alcancen conclusiones sólidas (tabla 9). Por ejemplo, en relación al fármaco de estudio, algunos metaanálisis estudian el riesgo de un COXIB individual mientras que otros muestran los resultados agrupados de todos los COXIB incluidos; en cuanto al grupo control, en la mayor parte de los metaanálisis está formado por diferentes agrupaciones de AINE clásicos, aunque encontramos varios estudios con naproxeno como fármaco comparador; y en cuanto a la variable medida, algunos metaanálisis incluyen variables simples (infarto de miocardio e ictus, principalmente) y otros combinan diferentes variables (normalmente la agrupación infarto de miocardio, ictus y mortalidad de origen cardiovascular).

### 1.5.2.2. Metaanálisis de estudios observacionales

La heterogeneidad en los resultados de los estudios publicados, así como la posibilidad de que el incremento del riesgo cardiovascular afecte a todos los COXIB, ha dado lugar a la publicación numerosos estudios observacionales (tanto de cohorte como casos y controles) que se han analizado posteriormente a través de una técnica metaanalítica con el fin establecer el riesgo cardiovascular de los inhibidores selectivos COX-2 cuando estos son utilizados en la práctica clínica diaria [142-146] (tabla 10). En estos metaanálisis, aunque las variables analizadas son diferentes en cada uno de ellos, se puede observar que los resultados apuntan hacia un mayor riesgo cardiovascular de rofecoxib, con excepción de un estudio [146], en el que no se vieron diferencias de riesgo de ictus hemorrágico de rofecoxib frente a no tratamiento. En el caso de celecoxib, no se observan diferencias en el riesgo cardiovascular frente a no tratamiento salvo en el estudio de *McGettigan et al* [144], donde se vio un riesgo mayor de acontecimientos cardiovasculares para todos los COXIB excepto valdecoxib (aunque solo dos estudios incluían a éste en su análisis).

Tabla 9. Características de los principales metaanálisis de ensayos clínicos publicados sobre el riesgo cardiovascular de los COXIB.

ESTUDIO	Nº ESTUDIOS	INTERVENCIÓN	VARIABLE PRINCIPAL
<i>Jüni et al</i> 2004 [99]	18 ECC	Rofecoxib vs placebo/AINEc	IAM: RR: 2.24 (IC95%: 1.24- 4.02)
<i>Aldington et al</i> 2005 [135]	5 ECC	Etoricoxib vs placebo	ETE mayores: OR: 1.49 (IC95%: 0.42- 5.31)
<i>Matchaba et al</i> 2005 [141]	22 ECC	Lumiracoxib vs placebo/AINEc	ECV mayores: vs placebo: RR: 1.08 (IC95%: 0.41–2.86) vs AINEc: RR: 0.83 (IC95%: 0.46-1.51)
<i>Caldwell et al</i> 2006 [132]	4 ECC	Celecoxib vs placebo	IAM: OR: 2.26 (IC95%: 1.00- 5.10)
<i>Chen et al</i> 2006 [134]	40 ECC	COXIB vs placebo/AINEc	ACV: vs placebo OR: 1.03 (IC95%: 0.71–1.50) vs AINEc: OR: 0.86 (IC95%: 0.64-1.16)

Tabla 9. Continuación

<b>White et al</b> 2006 [137]	39 ECC	Celecoxib vs placebo/AINEc	ECV mayores: vs placebo: OR: 1.11 (IC95%: 0.47–2.67) vs AINEc: OR: 0.90 (IC95%: 0.60-1.33)
<b>Chen et al</b> 2007 [136]	55 ECC	COXIB vs placebo/AINEc	IAM: vs placebo: OR: 1.46 (IC95%: 1.02–2.09) vs AINEc: OR: 1.45 (IC95%: 1.09-1.93)
<b>Solomon et al</b> 2008 [133]	6 ECC	Celecoxib vs placebo	ECV mayores, IC y ETE: HR: 1.6 (IC95%: 1.1-2.3)
<b>Trelle et al</b> 2011 [138]	31 ECC	COXIB vs placebo	IAM: celecoxib: RR: 1.35 (IC95%: 0.71-2.72) etoricoxib: RR: 0.75 (IC95%: 0.23-2.39)



Tabla 9 continuación

<b>Trelle et al</b> 2011 [138] (Continuación)	31 ECC	COXIB vs placebo	lumiracoxib: RR: 2.00 (IC95%: 0.71-6.21) rofecoxib: RR: 2.12 (IC95%: 1.26-3.56)
<b>CNT Collaboration</b> 2013 [73]	754 ECC	COXIB vs placebo/AINEc	ECV mayores: vs placebo: RR: 1.37 (IC95%: 1.14–1.66) vs diclofenaco: RR: 0.97 (IC95%: 0.84-1.12) vs ibuprofeno: RR: 0.92 (IC95%: 0.58-1.46) vs naproxeno: RR: 1.49 (IC95%: 1.16-1.92)
<b>Mackenzie et al</b> 2014 [139]	18 EEC	Lumiracoxib vs placebo/AINEc	ECV mayores: vs placebo: RR: 1.10 (IC95%: 0.31-3.94) vs AINEc: RR: 1.16 (IC95%: 0.82-1.63)

Tabla 9 continuación

<b>De Vecchis et al</b>	58 ECC	COXIB (celecoxib, etoricoxib) vs placebo/naproxeno	ECV mayores:
2014 [140]			celecoxib vs placebo: RR: 1.60 (IC95%: 1.05-2.44)
			etoricoxib vs placebo: RR: 1.92 (IC95%: 0.40-9.26)
			IAM: celecoxib vs naproxeno: RR: 1.26 (IC95%: 0.41-3.89)
			etoricoxib vs naproxeno: RR: 1.55 (IC95%: 0.16-14.98)

ACV: accidente cerebrovascular, AINEc: AINE clásico, ECC: ensayo clínico controlado, ECV: evento cardiovascular, ETE: evento tromboembólico, IAM: infarto agudo de miocardio, IC: insuficiencia cardiaca, IC95%: intervalo de confianza del 95%, OR: odds ratio, RR: riesgo relativo.

Acontecimientos cardiovasculares mayores: infarto agudo de miocardio, ictus, mortalidad de causa cardiovascular.

Acontecimientos cerebrovasculares: ictus isquémico, ictus hemorrágico y accidente isquémico transitorio.

AINE clásicos utilizados en los estudios: diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno [73,99,132-141], nabumetona [99, 134,136], ketoprofeno [137], loxoprofeno [136, 137].

COXIB utilizados en los estudios: celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib [73,134,136,138], valdecoxib [134,136].

Tabla 10. Características de los principales metaanálisis de estudios observacionales publicados sobre el riesgo cardiovascular de los COXIB.

ESTUDIO	Nº ESTUDIOS	INTERVENCIÓN	VARIABLE PRINCIPAL
<i>Hernández-Díaz et al</i> 2006 [142]	16 estudios cohorte/casos y controles	COXIB vs no tratamiento	IAM:  celecoxib: RR: 0.96 (IC95%: 0.90-1.02)  rofecoxib: RR: 1.26 (IC95%: 1.17-1.36)
<i>McGettigan et al</i> 2006 [143]	23 estudios cohorte/casos y controles	COXIB vs no tratamiento	ECV (IAM principalmente):  celecoxib: RR: 1.06 (IC95%: 0.91-1.23)  rofecoxib: RR: 1.35 (IC95%: 1.15-1.59)
<i>Varas-Lorenzo et al</i> 2011 [145]	6 estudios cohorte/casos y controles	COXIB vs no tratamiento	Ictus:  celecoxib: RR: 1.04 (IC95%: 0.90-1.21)  rofecoxib: RR: 1.64 (IC95%: 1.15-2.33)

Tabla 10 continuación

<b>McGettigan et al</b> 2011 [144]	51 estudios cohorte/casos y controles	COXIB vs no tratamiento	ECV mayores:  celecoxib: RR: 1.17 (IC95%: 1.08-1.27)  etoricoxib: RR: 2.05 (IC95%: 1.45-2.88)  rofecoxib: RR: 1.45 (IC95%: 1.33-1.59)  valdecoxib: RR: 1.05 (IC95%: 0.81-1.36)
<b>Ungprasert et al</b> 2016 [146]	10 estudios cohorte/casos y controles	COXIB vs no tratamiento	Ictus hemorrágico:  celecoxib: RR: 0.90 (IC95%: 0.66-1.22)  rofecoxib: RR: 1.35 (IC95%: 0.88-2.06)

ECV: evento cardiovascular, IAM: infarto agudo de miocardio, IC95%: intervalo de confianza del 95%, RR: riesgo relativo.

Acontecimientos cardiovasculares mayores: infarto agudo de miocardio, ictus, mortalidad de causa cardiovascular.

En todos los estudios, los COXIB analizados son celecoxib y rofecoxib a excepción del estudio de *McGettigan et al* que analiza además etoricoxib y valdecoxib.

Tras la revisión de la bibliografía disponible, las Agencias Regulatoras se han ido posicionando en relación a la seguridad cardiovascular de los COXIB a través de la emisión de diversos comunicados. De esta forma, en el año 2005, en la reunión del *Arthritis Advisory Committee* y del *Drug Safety and Risk Management Advisory Committee* de la FDA se llegaron a una serie de conclusiones [147]:

- ✓ Celecoxib aumenta el riesgo cardiovascular de forma dosis dependiente.
- ✓ Se decide mantener la comercialización de celecoxib en EEUU condicionado a la introducción de un *black box warning* en el prospecto y etiquetado, el establecimiento de restricciones a la hora de realizar campañas publicitarias y a la elaboración de una guía del paciente.
- ✓ Celecoxib debe ser utilizado en pacientes que no controlan el dolor correctamente con AINE clásicos, a la menor dosis y menor duración posibles.
- ✓ Valdecoxib y rofecoxib aumentan el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y, en el caso de valdecoxib, debe ser retirado del mercado.

A nivel europeo, el Comité de Medicamentos de Uso Humano, máximo organismo científico de la EMA para medicamentos de uso humano, llevó a cabo un procedimiento de arbitraje para evaluar la seguridad cardiovascular de los COXIB, anunciando en 2005 una serie de medidas de urgencia a aplicar en todos los países de la Unión Europea [148]:

- ✓ Se contraindica el uso de COXIB en pacientes que padezcan una enfermedad isquémica cardiaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan una insuficiencia cardiaca de grado II-IV.
- ✓ Adicionalmente, el uso de etoricoxib está contraindicado en pacientes hipertensos mal controlados. Además, se debe monitorizar la presión arterial en todo paciente que comienza tratamiento con etoricoxib.
- ✓ Se debe tener especial precaución en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus

o si son fumadores. Así mismo, se deberán utilizar con cautela en los pacientes con enfermedad arterial periférica.

- ✓ Se debe utilizar la dosis más baja posible con la que se obtengan efectos beneficiosos y que la duración del tratamiento sea la más corta posible.
- ✓ La necesidad del tratamiento debe ser evaluada periódicamente, especialmente en los pacientes con artrosis.

La información más reciente de la que se dispone sobre la seguridad cardiovascular de los AINE procede de la revisión realizada por la FDA en 2015 donde se concluye [149]:

- ✓ Los AINE causan un riesgo aumentado de acontecimientos trombóticos graves, incluyendo infarto de miocardio e ictus. El aumento del riesgo varía entre el 5-10%, dependiendo del AINE y la dosis estudiada. Con el fin de minimizar este riesgo, se debe tomar la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible.
- ✓ El riesgo aumentado ha sido observado de forma más consistente con dosis mayores.
- ✓ Se cuestiona la existencia de un riesgo similar de acontecimientos cardiovasculares para todos los AINE, aunque se precisa de más datos para poder determinar un riesgo superior de unos AINE sobre otros.
- ✓ El uso de AINE, tanto selectivos como no-selectivos, está asociado a un incremento del riesgo y de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

La preocupación mostrada tanto por la FDA como por la EMA en relación al riesgo cardiovascular de los AINE, dio lugar a una evaluación por parte de la Sociedad Europea de Cardiología, que se ha pronunciado en un documento cuyas posiciones resumidas, que van en la misma dirección que las vistas previamente, son las siguientes [150]:

- ✓ La prescripción de AINE requiere una evaluación individualizada del riesgo de complicaciones y hemorragias cardiovasculares.
- ✓ Los AINE solo deberían venderse sin receta cuando se pongan en marcha las medidas necesarias para garantizar su uso seguro, acompañado de advertencias apropiadas de las frecuentes complicaciones cardiovasculares.
- ✓ No se recomienda el uso de AINE en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o de alto riesgo.

Tras el descubrimiento del riesgo cardiovascular de los COXIB, tanto las Sociedades Científicas como las Autoridades Sanitarias Reguladoras centraron sus esfuerzos en conocer si los AINE tradicionales presentaban o no dicho riesgo. A excepción de diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno los datos acerca de su seguridad cardiovascular son muy limitados o inexistentes debido al hecho de no haber sido utilizados de forma habitual como comparadores en los numerosos ensayos clínicos realizados en los últimos años con los COXIB.

En el año 2006, a raíz de la controversia de los COXIB, la AEMPS emitió una nota informativa acerca de los riesgos de tipo aterotrombótico de los AINE clásicos e inhibidores selectivos COX-2 [151] en la que se recogen las conclusiones científicas de un informe del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA [152]. En dicha nota se señalan algunas conclusiones en relación a los AINE tradicionales que han sido actualizadas en 2012 [153], como:

- ✓ Diclofenaco: la administración de dosis de 150 mg/día se ha asociado con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos equiparable al de algunos COXIB y, en particular, de acuerdo con los resultados del ensayo clínico MEDAL, al de etoricoxib. Los metaanálisis de estudios observacionales muestran un riesgo cardiovascular superior respecto a otros AINE clásicos y celecoxib. Se ha considerado que el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) debe

evaluar toda la información disponible sobre la seguridad cardiovascular de diclofenaco.

- ✓ Ibuprofeno: la administración de dosis de 2400 mg/día (dosis máxima autorizada actualmente, y sólo en procesos inflamatorios) puede asociarse con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos. Por otra parte, para dosis de 1200 mg/día o inferiores (dosis analgésicas generalmente prescritas y dosis máxima para los medicamentos con ibuprofeno que no requieren prescripción médica) los estudios epidemiológicos no muestran un incremento de riesgo.
- ✓ Naproxeno: los datos actuales sugieren que la administración de 1000 mg/día implica un menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los COXIB. Sin embargo, de ello no puede deducirse un efecto protector.

### 1.5.3. Consumo de AINE

El grupo terapéutico de los fármacos analgésicos continúa siendo uno de los que más beneficios económicos aporta a la industria farmacéutica. En el año 2015 los fármacos para el tratamiento del dolor se encontraban en tercera posición de ventas de medicamentos a nivel mundial, únicamente por detrás de los fármacos para tratamientos oncológicos y los antidiabéticos [154]. Tradicionalmente, los AINE han estado entre los fármacos más consumidos a nivel mundial, especialmente durante la década de los 2000 con más de 30 millones de personas en tratamiento diariamente [155] y más de 111 millones de prescripciones anuales en EEUU [156]. En la actualidad, si bien no aparecen en las primeras posiciones de los rankings de ventas de los laboratorios farmacéuticos por ser un mercado tomado por los medicamentos genéricos con un coste muy inferior al de fármacos con patente en curso, los AINE siguen apareciendo entre los medicamentos más prescritos [157]. Además, hay que tener en cuenta que una gran parte de los AINE pueden ser adquiridos *over the counter* (OTC) en algunos países, es decir, sin la necesidad de una prescripción médica, lo que puede subestimar las cifras de utilización de estos fármacos. De

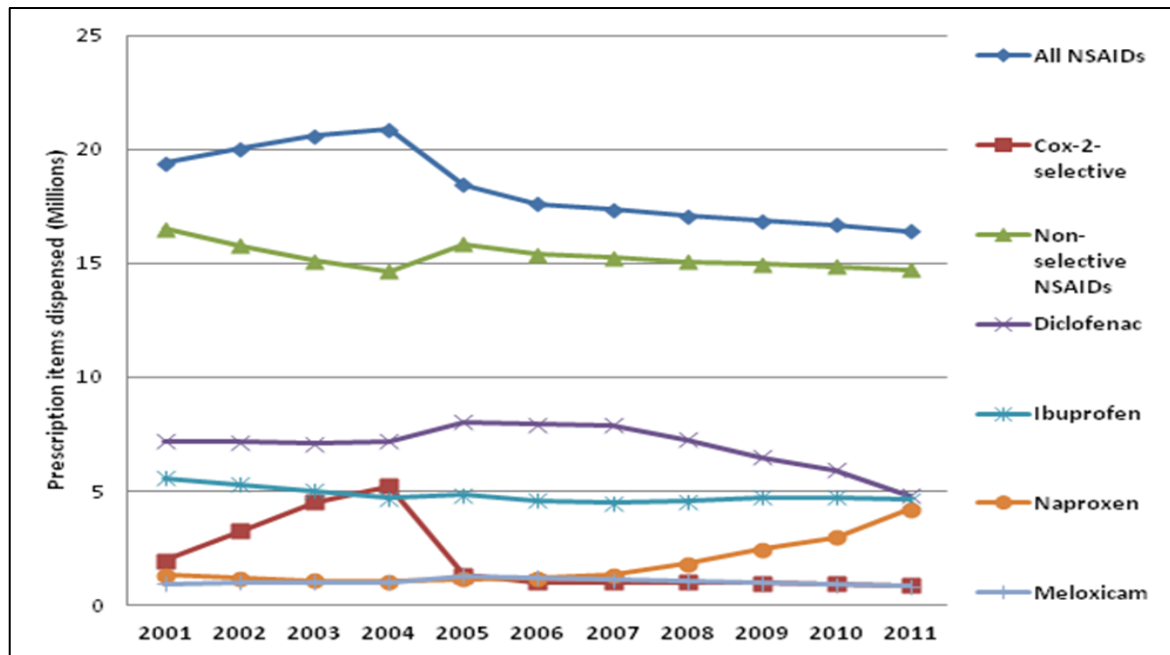


hecho, el mercado de los AINE supone alrededor del 60% de las ventas OTC en EEUU [156]. En cuanto a datos de consumo de AINE diferenciando por principio activo, un estudio realizado en 15 países con diferente nivel de desarrollo en 2011 [158] mostró que diclofenaco es el AINE más utilizado con diferencia seguido de ibuprofeno y naproxeno. En cuanto a los COXIB, el primero en aparecer es celecoxib, que se encuentra en quinto lugar.

La introducción de los COXIB, con su hipotética mejor tolerancia gastrointestinal, supuso un incremento global en el consumo de los AINE. Un estudio de prescripción realizado en Canadá observó un aumento del 68% en el número de prescripciones de AINE en personas mayores de 65 años entre marzo y noviembre del año 2000, coincidiendo con la comercialización de rofecoxib y celecoxib. Este incremento se atribuyó principalmente a los COXIB dado que las prescripciones de AINE clásicos se mantuvieron estables [159].

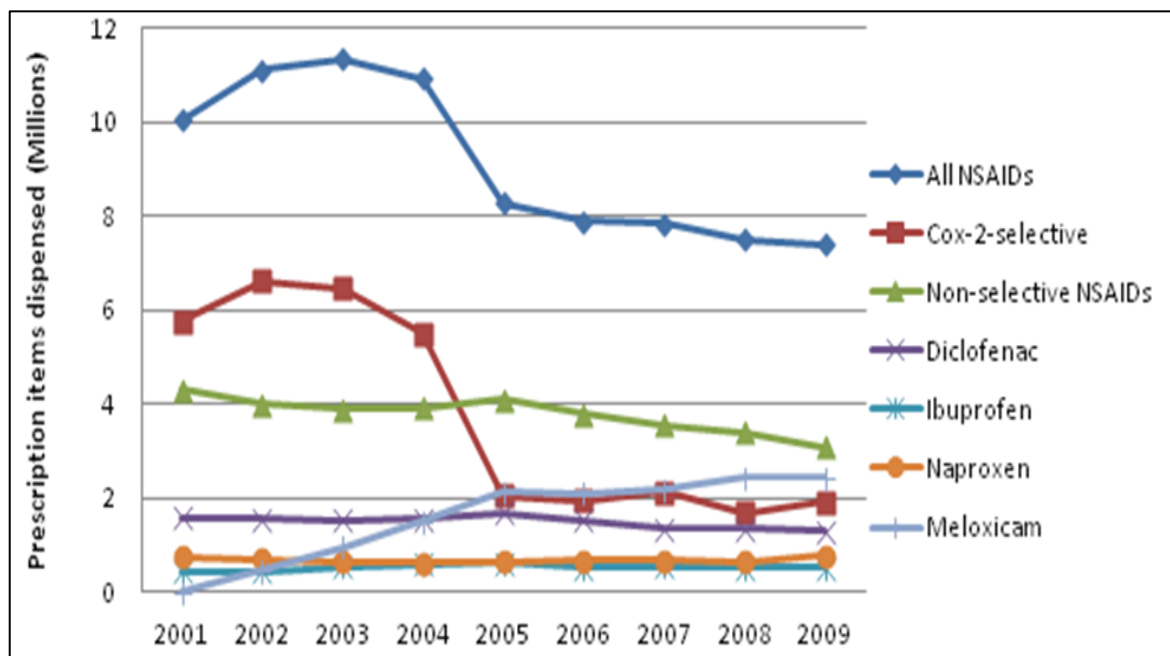
Tras la retirada de rofecoxib y valdecoxib hacia la mitad de la década de los 2000, se produjo a una disminución en las prescripciones de todos los AINE debido fundamentalmente a una reducción de la prescripción de COXIB que, en ocasiones, se vio compensada con un incremento de la prescripción de AINE clásicos en la misma proporción. Un estudio prospectivo realizado con registros americanos mostró una caída del uso de los COXIB del 55% al 29% entre 2003 y 2005 en pacientes con artritis reumatoide y psoriásica. Por el contrario, el consumo de AINE clásicos aumentó del 50% al 74% [160]. Algo parecido sucedió en Alemania, donde se observó una reducción de 37.1 millones DDD en las prescripciones de COXIB entre 2004 y 2005 con un incremento de 19.1 millones DDD de los AINE clásicos [162]. Si observamos el consumo de AINE en otros países como Reino Unido y Australia, la evolución ha sido similar a lo comentado previamente (figura 6 y 7).

Figura 6. Prescripciones de AINE dispensadas en farmacia comunitaria entre 2001-2011 en Reino Unido.



Adaptado de McGettigan et al [158].

Figura 7. Prescripciones de AINE dispensadas en farmacia comunitaria entre 2001-2009 en Australia.

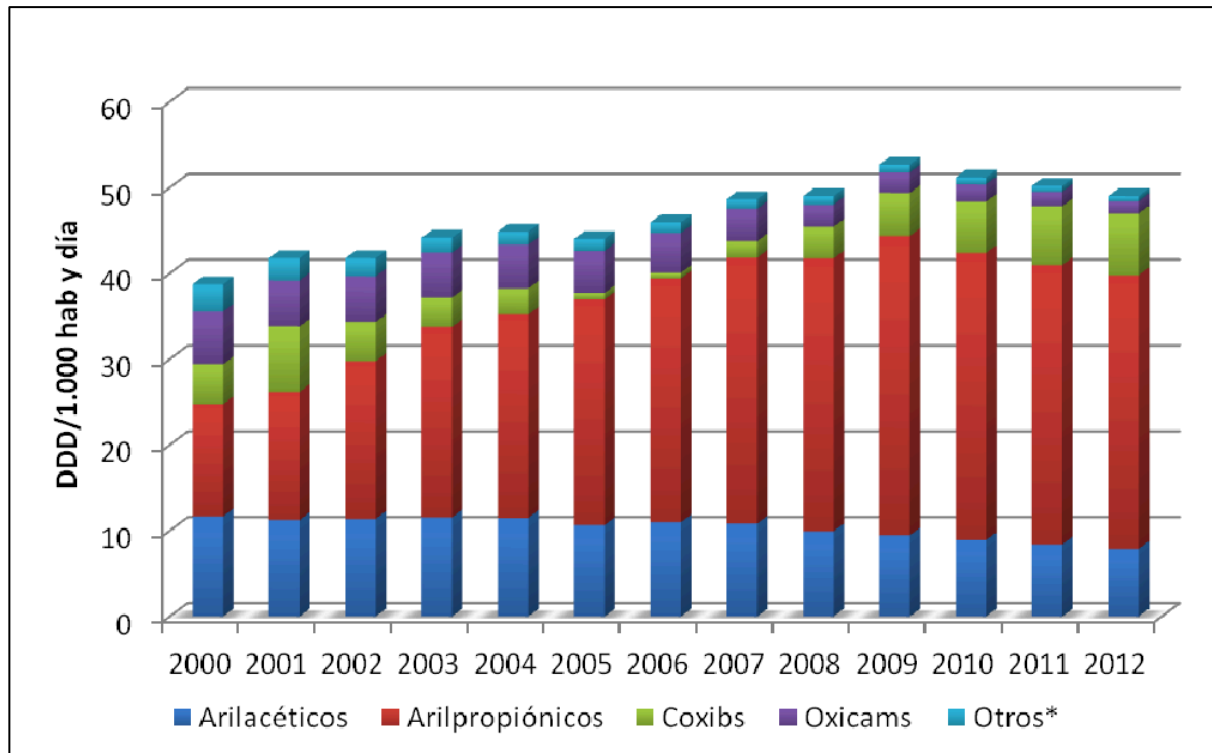


Adaptado de McGettigan et al [158].

A pesar de la disminución en el consumo de AINE en general y de COXIB en particular que se observó hasta 2011, podría estarse produciendo nuevamente un repunte en el consumo de estos fármacos. En este sentido, el estudio realizado por *McGettigan et al* en 2013, ya mostraba una tendencia positiva en el consumo general de AINE en el periodo 2007-2011 en países como Canadá [158]. Por otro lado, los datos de ventas de AINE OTC en EEUU también muestran un incremento desde el año 2014 [162]. Además, en el año 2014, celecoxib se encontraba entre las 50 moléculas más vendidas a nivel mundial [163].

En España, el consumo de AINE ha experimentado un incremento del 26.8% en el periodo 2000-2012 [164]. No obstante, desde el año 2009 se observa una tendencia a la baja en el consumo de AINE. Datos más recientes publicados también por la AEMPS [165], muestran una reducción del 12.3% en el consumo de AINE en el periodo 2013-2016. De esta forma, se puede decir que el consumo de AINE a fecha actual es similar al consumo hace 16 años (38.70 frente a 37.89 DDD/1000 habitantes y día). A nivel individual, la tendencia en España en el periodo 2000-2012 es algo diferente a lo visto anteriormente a nivel mundial. En este caso, los derivados del ácido propiónico como ibuprofeno y naproxeno representan el grupo más utilizados con más del 65% del consumo total de AINE, dejando a diclofenaco en tercera posición. Es remarcable que, en el año 2016, si bien ibuprofeno y naproxeno continuaban en primer y segundo lugar como AINE más consumidos, la tercera posición es ocupada por etoricoxib. Esta variación en los consumos podría tener relación con la revisión de la seguridad de los AINE que realizó la AEMPS en 2012 y en la que ibuprofeno y naproxeno se postulaban como los medicamentos del grupo más seguros mientras que para diclofenaco se mostraba un pequeño aumento del riesgo de efectos adversos cardiovasculares en comparación con otros AINE [153].

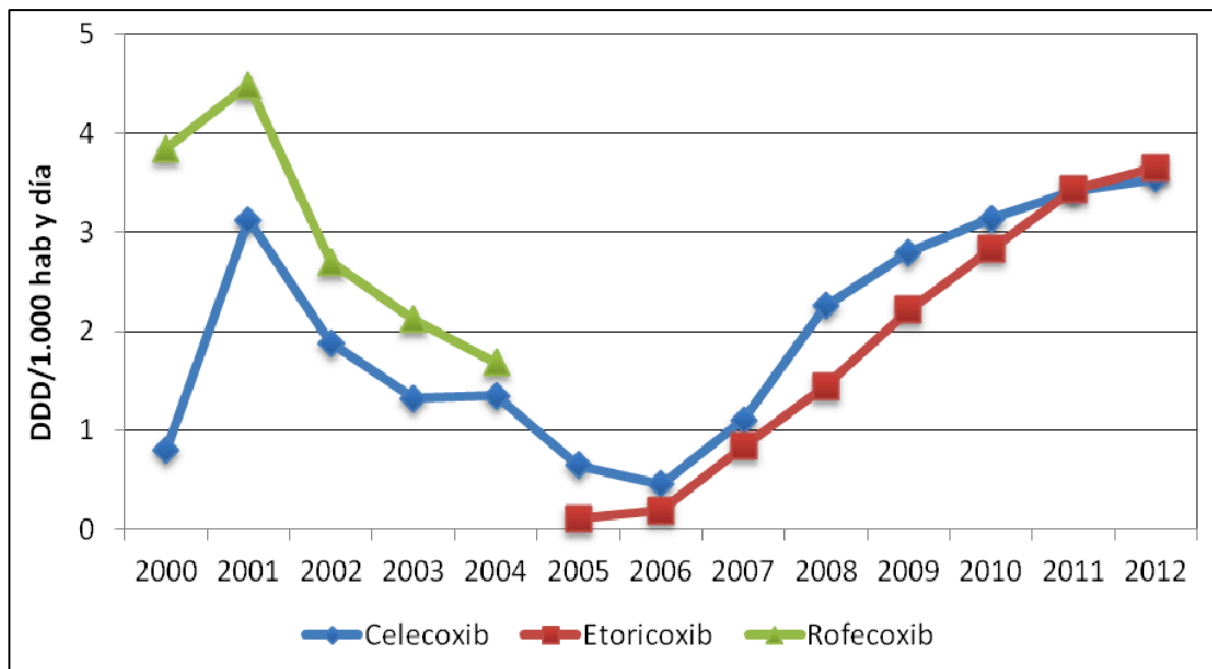
Figura 8. Consumo de AINE en España periodo 2000-2012 [164].



\*Otros: fenamatos, indolacéticos, pirazonas, salicilatos y el grupo "otros AINE".

En el caso de los COXIB, tras el éxito de ventas que supuso su introducción en el mercado marcando records de prescripción en 2001 (7.6 DDD/1000 habitantes y día). Las dudas acerca de su seguridad cardiovascular y la retirada de rofecoxib hicieron que en el año 2004 se marcara un mínimo de prescripciones de este grupo de fármacos (3 DDD/1000 habitantes y día). Tras la comercialización de etoricoxib en 2005, el consumo de COXIB en España se incrementó alcanzando el 14.7% del consumo total de AINE en 2012 (7.2 DDD/1000 habitantes y día). Posteriormente, como sucede con el resto de AINE, en el periodo 2013-2016 su consumo se vio ligeramente reducido (6.6 DDD/1000 habitantes y día).

Figura 9. Consumo de COXIB en España periodo 2000-2012 [164].



## 1.6. Justificación

Los antiinflamatorios no esteroideos en general y los COXIB en particular tienen un gran impacto tanto desde el punto de vista económico como de salud pública [116-118]. En el año 2015 en España se consumieron, sólo del grupo derivado del ácido propiónico, 27.8 millones de envases con un coste al Sistema Nacional de Salud de 94.7 millones de euros [118]. Por otro lado, su uso se ha relacionado con la aparición de acontecimientos adversos con más de 5000 notificaciones de sospechas de reacciones adversas al *Uppsala Monitoring Centre* de la OMS en 2017 sólo en el caso de celecoxib y etoricoxib, como hemos visto anteriormente.

A pesar de la gran cantidad de información publicada acerca de la toxicidad gastrointestinal y cardiovascular de los AINE, continúa siendo uno de los grupos farmacológicos más estudiados en la actualidad. Esto puede ser debido al impacto mediático que presentan los AINE sobre todo desde la comercialización de los COXIB, consecuencia de la fuerte campaña publicitaria por parte de la industria farmacéutica, la amplia utilización de este grupo de fármacos en la población y la aparición en los medios de comunicación de las irregularidades encontradas en los ensayos clínicos de estos fármacos. Se calcula que más de 80 millones de pacientes han sido tratados con rofecoxib de manera que, con los datos publicados en el estudio APPROVe (1.5 más casos de infarto de miocardio, muerte súbita o ictus en el grupo de rofecoxib que en el grupo de placebo por cada 100 pacientes tratados), si alrededor de un 10% de estos acontecimientos son fatales, se estima que rofecoxib podría haber producido 120000 fallecimientos [166].

Desde un punto de vista teórico, se ha mostrado previamente la relación existente entre la inhibición de la enzima ciclooxigenasa por parte de los AINE y el incremento del riesgo gastrointestinal y cardiovascular. Las pruebas científicas disponibles hasta el momento apoyan la influencia del tratamiento con AINE en la aparición de acontecimientos gastrointestinales y/o cardiovasculares. Sin embargo, actualmente continúan surgiendo dudas relacionadas con el perfil de seguridad individual de los antiinflamatorios no esteroideos.

Desde el punto de vista de la seguridad gastrointestinal, los diversos metaanálisis publicados han mostrado el aumento de la toxicidad a nivel gastrointestinal de los AINE clásicos o tradicionales [72,76,128,129]. Se ha demostrado igualmente que el riesgo es mayor cuanto mayor es la dosis empleada y ante la coexistencia de una serie de factores riesgo como una edad mayor de 65 años, antecedentes de acontecimientos gastrointestinales y el uso de fármacos gastrolesivos. En cuanto a los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2, a pesar de las expectativas iniciales ante un mejor perfil de seguridad gastrointestinal desde el punto de vista teórico, los resultados entre los diferentes ensayos clínicos publicados son discrepantes como hemos visto previamente (tabla 6). Además, las discrepancias encontradas en los ensayos clínicos pivotaes y la ausencia de un grupo control no expuesto a tratamiento antiinflamatorio que permitiese estimar de forma directa el exceso de riesgo

gastrointestinal relacionado con el uso de los COXIB, junto con la representación en proporción inadecuada en los ensayos clínicos de personas en tratamiento concomitante con fármacos gastrolesivos y poblaciones con múltiples factores de riesgo, ponía de manifiesto la necesidad de estudios epidemiológicos que fuesen capaces de aclarar la seguridad gastrointestinal de los AINE. Los 2 metaanálisis de estudios observacionales identificados en nuestra revisión sistemática muestran resultados discrepantes [74,77] que, añadido a la ausencia de datos para etoricoxib, la publicación únicamente de resultados de acontecimientos del tracto gastrointestinal superior, la ausencia de un análisis de subgrupos de sujetos en tratamiento concomitante con fármacos gastrolesivos y gastroprotectores, así como la utilización únicamente de *Medline* como base de datos para la búsqueda y la inclusión de estudios sólo hasta 2011, justificaría la necesidad de un nuevo metaanálisis de estudios observacionales que diese respuesta a estos interrogantes.

Desde el punto de vista del riesgo cardiovascular, la principal pregunta que todavía está por responder es si podría existir un riesgo similar para el resto de COXIB que siguen autorizados, como así aparece reflejado en uno de los comunicados de la EMA sobre el riesgo cardiovascular de estos fármacos [167]. Hemos visto previamente que rofecoxib y valdecoxib han sido retirados del mercado farmacéutico a nivel mundial por motivos de seguridad cardiovascular. El resto de COXIB que continúan comercializados (celecoxib, etoricoxib y parecoxib), tienen contraindicado su uso en pacientes con comorbilidad cardiovascular. Sin embargo, como ya hemos comentado, el análisis del estudio VIGOR incluyendo los acontecimientos cardiovasculares omitidos en la publicación original mostraría que el incremento del riesgo se produce incluso en pacientes con riesgo cardiovascular basal bajo. Por otro lado, la mayor parte de los metaanálisis publicados se han centrado en el análisis de un solo acontecimiento cardiovascular como infarto de miocardio [168], accidente cerebrovascular [145,146] o fibrilación auricular [169]. Solo se han encontrado dos metaanálisis de estudios observacionales sobre el riesgo cardiovascular de los COXIB sin limitación de acontecimientos [143,144]. Ambos estudios, del mismo autor, muestran resultados discrepantes en relación al riesgo de celecoxib y sólo uno de ellos analiza el riesgo de etoricoxib y valdecoxib [144], lo que pondría de manifiesto la necesidad de más información obtenida a través de un metaanálisis de estudios observacionales que complementase la información del estudio realizado en 2011 por *McGettigan et al.*

## 1.7. Objetivos

Nuestra hipótesis de trabajo, que se ha basado en una revisión sistemática de la bibliografía existente y publicada hasta el momento, es:

El riesgo cardiovascular de los COXIB es superior al de los AINE no selectivos mientras que el riesgo de efectos adversos gastrointestinales de los COXIB es inferior al de los AINE tradicionales.

A partir de esta hipótesis se establecieron los objetivos de la presente tesis doctoral:

### 1- Objetivo general:

- ✓ Analizar el riesgo cardiovascular y gastrointestinal de los AINE, clásicos y COXIB.

### 2- Objetivos específicos:

#### I. Riesgo cardiovascular

- ✓ Comparar el riesgo cardiovascular de los COXIB con el de los AINE tradicionales
- ✓ Estudiar la influencia de la dosis utilizada y del riesgo cardiovascular basal de los pacientes en la toxicidad cardiovascular de los COXIB
- ✓ Analizar el riesgo cardiovascular de los AINE por principio activo

#### II. Riesgo gastrointestinal

- ✓ Comparar el riesgo gastrointestinal de los COXIB con el de los AINE clásicos
- ✓ Estudiar el efecto de la dosis, edad y medicación concomitante en el riesgo gastrointestinal de los COXIB
- ✓ Analizar el riesgo gastrointestinal de los AINE por principio activo



## *2. MÉTODO>>>*

El desarrollo de esta tesis doctoral por compendio de publicaciones sobre el riesgo cardiovascular y gastrointestinal de los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa 2 se ha basado por un lado, en la revisión de los estudios epidemiológicos publicados hasta el momento y su análisis a través de una técnica metaanalítica y, por otro lado, en la revisión de las bases de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) y del *Uppsala Monitoring Centre (VigiBase)* y su análisis a través de un estudio caso/no caso. Dicha investigación ha dado lugar a la realización y publicación de los siguientes 3 artículos:

- ✓ *Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies.*

El objetivo es analizar a través de un metaanálisis de estudios observacionales, el riesgo cardiovascular de los AINE, tanto COXIB como AINE clásicos (excluyendo AAS) frente a no tratamiento antiinflamatorio > 18 años. Para el desarrollo del estudio, la búsqueda bibliográfica fue realizada en las bases de datos *Medline* y *Embase*, seleccionando los estudios observacionales de cohorte y casos y controles que mostraban el RCV en forma de riesgo relativo, *odds ratio*, *hazard ratio* o *incidence rate ratio* asociado a AINE frente a no expuestos. Se calculó el riesgo relativo ponderado y el intervalo de confianza 95% para todos los AINE conjuntamente y de forma individual.

- ✓ *Cardiovascular and gastrointestinal safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a case/non-case study.*

Estudio observacional con un diseño caso-no caso a partir de la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) y la base de datos del *Uppsala Monitoring Centre (VigiBase)*. El objetivo es analizar una posible desproporcionalidad entre las reacciones adversas cardiovasculares y gastrointestinales notificadas

relacionadas con el uso de COXIB y AINE no selectivos en ambas bases de datos de farmacovigilancia. A través de la realización de este estudio se pretende comparar si los datos obtenidos a través de los ensayos clínicos y los estudios observacionales coinciden con los datos obtenidos a través del sistema de notificación espontánea, los cuales reflejan las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos en condiciones reales de utilización.

- ✓ *Gastrointestinal safety of coxibs. Systematic review and meta-analysis of observational studies on selective inhibitors of cyclooxygenase 2.*

El objetivo del metaanálisis es revisar la bibliografía publicada sobre el uso de los COXIB y evaluar el riesgo de efectos adversos gastrointestinales frente a no tratamiento antiinflamatorio. Para la realización del estudio fueron utilizadas las bases de datos de bibliografía biomédica *Pubmed* y *Embase*. Fueron seleccionados los estudios observacionales de cohorte, casos y controles, casos y controles anidados y de casos cruzados que mostraban el riesgo de efectos adversos gastrointestinales en forma de riesgo relativo, *odds ratio*, *hazard ratio* o *incidence rate ratio* asociado a COXIB frente a no expuestos. Se calculó el riesgo relativo ponderado y el intervalo de confianza 95% para todos los COXIB conjuntamente y de forma individual.

# Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies

The Journal of Clinical Pharmacology  
 2018, 00(0) 1–19  
 © 2018, The American College of  
 Clinical Pharmacology  
 DOI: 10.1002/jcph.1302

Luis Hermenegildo Martín Arias, PhD<sup>1</sup>, Antonio Martín González, Pharm<sup>2</sup> ,  
 Rosario Sanz Fadrique, PhD<sup>3</sup>, and Esther Salgueiro Vazquez, PhD<sup>4</sup>

## Abstract

The purpose of this study was to review the published evidence on the clinical use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and to assess the cardiovascular risk (CVR) of cyclooxygenase-2 inhibitors (coxibs), excluding aspirin, by means of a meta-analytic procedure. A search was conducted on MEDLINE and EMBASE databases between October 1999 and June 2018. Cohort and case-control studies showing CVR as relative risk (RR), odds ratio, hazard ratio, or incidence rate ratio associated with NSAIDs versus no treatment were selected. We estimated the pooled RR and the 95% confidence interval (CI) for all NSAIDs as a whole and individually. Eighty-seven studies met the inclusion criteria. Overall, NSAIDs were found to be associated with a statistically significantly increased CVR (RR, 1.24 [95%CI, 1.19-1.28]). The risk was slightly higher for coxibs (RR, 1.22 [95%CI, 1.17-1.28]) as compared with nonselective NSAIDs (RR, 1.18 [95%CI, 1.12-1.24]). Data analysis by drug disclosed that rofecoxib (RR, 1.39 [95%CI, 1.31-1.47]), followed by diclofenac (RR, 1.34 [95%CI, 1.26-1.42]) and etoricoxib (RR, 1.27 [95%CI, 1.12-1.43]) were the NSAIDs associated with the highest CVR. Analysis by type of event showed that the highest risk corresponded to vascular events for both coxibs (RR, 2.18 [95%CI, 1.72-2.78]) and nonselective NSAIDs (RR, 2.46 [95%CI, 2.00-3.02]). The meta-analysis results suggest that the use of the marketed coxibs celecoxib and etoricoxib would be related to a statistically significant CVR increase. Etoricoxib CVR could be higher than that for celecoxib. This increment would be similar to classical NSAID CVR.

## Keywords

adverse drug event, anti-inflammatory agents, nonsteroidal, cardiovascular diseases, meta-analysis, observational studies

In 2015, the drugs used for pain management ranked third in sales worldwide.<sup>1</sup> The expected increase of the global elderly population (22% of the world population in 2050), along with the increased incidence of conditions associated with chronic pain, such as rheumatic diseases and cancer, are expected to cause a steady rise in the consumption of painkillers in general, and particularly nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), in future decades.<sup>2</sup>

NSAIDs exert their effect by reducing prostaglandin synthesis via the inhibition of the enzyme cyclooxygenase. Classical NSAIDs, such as diclofenac and ibuprofen, have been associated with gastrointestinal adverse effects.<sup>3,4</sup> In 1999, the 2 first selective cyclooxygenase-2 inhibitors (coxibs) (ie, rofecoxib and celecoxib) were commercialized. They allegedly caused less gastrointestinal toxicity.<sup>5</sup> However, soon after, there was a strong concern that coxibs caused cardiovascular adverse effects. Also, it was suggested that there was a certain cardiovascular risk (CVR) for classical NSAIDs.<sup>6</sup> The VIGOR trial (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research), which compared the gastrointestinal safety of rofecoxib and naproxen, found a 2.38-fold higher

risk of cardiovascular events (ie, myocardial infarction, stroke, and cardiovascular death) for rofecoxib.<sup>7</sup> In 2001, the APPROVe trial (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) evaluated the risk of adenomatous polyps in patients on rofecoxib versus placebo, and results showed a 2-fold higher risk of myocardial infarction for rofecoxib.<sup>8</sup>

Following the voluntary withdrawal of rofecoxib by Merck in 2004, a large number of meta-analyses of clinical trials have been published with the aim to elucidate the CVR associated with coxibs other than

<sup>1</sup>Centre for Drug Surveillance (CESME), School of Medicine, Valladolid University, Valladolid, Spain

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Sagrado Corazón Hospital, Valladolid, Spain

<sup>3</sup>Centre for Drug Surveillance (CESME), School of Medicine, Valladolid University, Valladolid, Spain

<sup>4</sup>Pharmacology, School of Medicine, Oviedo University, Oviedo, Spain

Submitted for publication 5 June 2018; accepted 23 July 2018.

## Corresponding Author:

Antonio Martín González, Pharm, Department of Pharmacy, Sagrado Corazón Hospital. C/Fidel Recio N°1, 47002 Valladolid, Spain  
 Email: antoniomargo86@gmail.com

rofecoxib that are still in the market (ie, celecoxib, etoricoxib, and valdecoxib). The results from these meta-analyses are conflicting. Thus, while Solomon et al<sup>9</sup> found increased CVR for celecoxib, Trelle et al<sup>10</sup> failed to confirm this finding for either celecoxib or etoricoxib. Later, De Vecchis et al<sup>11</sup> noted an increased risk for serious cardiovascular events with celecoxib but not with etoricoxib.

Until now, most of the published studies have focused on the analysis of a single cardiovascular event, such as myocardial infarction,<sup>6,12</sup> stroke,<sup>13</sup> or atrial fibrillation.<sup>14</sup> We have identified only 2 meta-analyses on NSAIDs' CVR with no restrictions of cardiovascular event terms, and the same author carried out both meta-analyses.<sup>15,16</sup>

Published data suggest that the relative risk (RR) for cardiovascular events associated with NSAIDs may be within the range of 1.0 to 2.0.<sup>15,17</sup> Thus, due to their excessively small sample size, controlled clinical trials disclose an insufficient number of cardiovascular events, and, consequently, it is hard to identify any differences between individual studies. Currently there is an increasing concern about the CVR associated with NSAIDs.<sup>18,19</sup> In addition, as mentioned above, only 2 studies on NSAIDs' CVR with no cardiovascular event restrictions were identified.<sup>15,16</sup> It is our belief that these 3 circumstances are sufficient to justify the conduct of the meta-analysis we present herein.

This study aimed to analyze NSAID-associated CVR in patients >18 years old, including both coxibs and classical NSAIDs, by conducting a meta-analysis of observational studies. The present meta-analysis is compliant with the PRISMA guidelines for systematic reviews (<http://www.prisma-statement.org/>).

## Methods

### Search Strategy

A search based on MEDLINE and EMBASE databases covering the period between October 1, 1999, and June 1, 2018, with no language restrictions, was carried out by the authors themselves. Whenever possible, MeSH and Emtrée terms were used for MEDLINE and EMBASE, respectively. The search terms were compiled from terms for the different NSAIDs, the pharmacologic class, the mechanism of action, the cardiovascular events, and the study type. Details on the search strategy are available in supporting information S1. Additionally, a manual search of the references in the selected studies was carried out.

### Study Selection

The titles and abstracts of the studies collected from the search were screened. Inclusion criteria were as follows: (1) observational, cohort, or case-control studies;

(2) subjects aged >18 years old on active treatment when the study was carried out; (3) studies providing the RR value, odds ratio, hazard ratio, or incidence rate ratio (IRR), with a 95% confidence interval for any cardiovascular event associated with an individual NSAID or by pharmacologic class; and (4) subjects nonexposed to anti-inflammatory treatment as a control group in the cohort studies, and subjects with no cardiovascular events in the case-control studies.

Studies considered as incomplete, letters, comments, presentations to congresses, case series, unpublished studies, abstracts, and observational studies based on data from randomized clinical trials were all excluded. In addition, we excluded the studies including subjects with cancer, external-use NSAIDs, aspirin prescribed due to its protective effect on cardiovascular morbimortality, or drugs administered intravenously or intramuscularly.

In order to avoid duplicate cases, when 2 studies shared the same database, study period, and measured outcomes, the study with the shortest length was excluded.

Any discrepancies in the selected studies were resolved by consensus among the authors.

### Data Collection and Quality of Selected Studies

A standardized data collection form was used to extract the following information from the selected studies: name of the principal author, recruitment year, follow-up period, publication year, country where the study was conducted, study design, number, age and sex of subjects, baseline CVR, clinical diagnosis, drug under investigation, target cardiovascular event(s), potential confounders that were adjusted for, and risk estimator used in the study and its value with a 95% confidence interval. When the information reported in the study was incomplete, we did not contact the study authors to fill out the form.

Cardiovascular conditions were categorized into cerebrovascular events (stroke, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, transient hemorrhagic stroke, intracranial hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage); cardiac events (unstable angina, arrhythmia, ischemic heart disease, cardiac event, atrial fibrillation, myocardial infarction, heart failure, cardiac arrest, and acute coronary syndrome); vascular events (lung embolism, deep venous thrombosis, and venous thromboembolism); cardiovascular mortality (cerebrovascular mortality, cardiovascular mortality, myocardial infarction mortality, and sudden death); and other cardiovascular events (results reported as a composite outcome).

The methodological quality of each study was evaluated using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS).<sup>20</sup> This scale consists of 3 quality parameters: selection, comparability, and exposure/outcome. The NOS



assigns a maximum score of 4, 2, and 3 points for the first, second, and third parameters, respectively. Therefore, a top-quality study would be given a score of 9 points. Studies with a score between 6 and 8 points are considered intermediate-quality studies, and those with a score <6 are regarded as low-quality studies. To increase the homogeneity between the studies included in the meta-analysis, those with a NOS score <4 were excluded.

#### Statistical Analysis

Data analysis was performed using Review Manager 5.3 software from the Cochrane Collaboration (London, England). We pooled risk values (RR, odds ratio, hazard ratio, and incidence rate ratio) from each selected study using the generic inverse variance method of DerSimonian and Laird.<sup>21</sup> This method assigns a standard deviation-based weight to each study. To increase the power of our estimates, the results from the cohort and case-control studies were combined.

Because cardiovascular events are considered unusual, odds ratios, hazard ratios, and incidence rate ratios were used as estimators of RR in order to carry out statistical calculations.<sup>22</sup>

To take into consideration the potential between-studies variability resulting from differences in study design, target population, and drugs under investigation, we used a randomized effect model with the aim of obtaining a more conservative result.

We performed 3 independent analyses based on a meta-analytic technique. In the first, NSAIDs were included as a single group. In the second, a difference was made between classical NSAIDs and coxibs, and in the third, each individual drug was included separately. In the 2 first analyses, we included the studies providing results by both pharmacologic class and individual drug. For individual drugs, we analyzed only the results for celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenac, ibuprofen, and naproxen. Of nonselective NSAIDs, we selected ibuprofen because of its worldwide use, diclofenac because it is considered one of the NSAIDs with the highest CVR, and naproxen because is thought to be one of the NSAIDs with the lowest CVR.<sup>3</sup> When a study presented results by both pharmacologic class and individual drug, precedence was given to the estimation by pharmacologic class.

To identify the dose effect on CVR, a subgroup analysis was performed by including those studies that specifically reported the dose administered to the subjects. Based on the cutoff provided in each study, the doses of the individual NSAIDs were categorized as high and low doses.

Because the subjects' baseline CVR may be a potential confounding factor, we conducted a subgroup analysis with the purpose of quantifying the impact

of this factor. To this effect, subjects were classified into 2 baseline CVR groups: (1) low-intermediate risk: a proportion of the subjects participating in the study presented 1 risk factors (ie, hypertension, dyslipidemia, smoking, obesity, or renal failure), but none of them had a history of atherothrombotic disease or diabetes mellitus; and (2) intermediate-high risk: all the subjects participating in the study presented 1 risk factor, and a proportion of them had been diagnosed with atherothrombotic disease or diabetes mellitus.

The statistical heterogeneity of the meta-analysis was assessed by the Cochrane  $\chi^2$  test. A high  $\chi^2$  value in function of its freedom degrees provides potential evidence for heterogeneity of the intervention effects. Occurrence of statistically significant heterogeneity was considered when  $P < .05$ . This test was supplemented with the Higgins  $I^2$  statistics, which provides a quantification of the between-studies variability proportion resulting from heterogeneity but not from randomness. A value ranging between 0% and 25% suggests that the heterogeneity is negligible, between 26% and 50% indicates low heterogeneity, 51% to 75% intermediate heterogeneity, and 76% to 100% high heterogeneity.<sup>23</sup>

To check the robustness of results, a sensitivity analysis was performed. The aim of this analysis was to evaluate the individual impact of each study by estimating the pooled RR in the absence of each of the studies. This analysis was supplemented by comparing the obtained results with those resulting from the analysis of the studies with an NOS score >6.

The publication bias was analyzed by the funnel plot visualization and the Egger's regression test.<sup>24</sup>

## Results

### Characteristics and Quality of the Studies Included

The search strategy yielded 1190 potentially relevant studies (Figure 1). After exclusion of duplicates, 1061 title/abstracts were reviewed. All studies were written in English language, except 2 in the Russian language, which were excluded from the meta-analysis. Of these 1061 abstracts, 170 were selected for full-length article review. After applying inclusion criteria, 87 studies (40 cohort and 47 case-control studies) with more than 27 million participants were selected for the meta-analysis.<sup>12,25-109</sup> The detailed characteristics of the selected studies are described in Table 1.

The most frequently investigated cardiovascular event was myocardial infarction (40 of 87 studies), followed by stroke (34 of 87). Most of the studies included male and female participants. In 4 studies,<sup>34,41,107,108</sup> only females were included.

Mean NOS score of the selected studies was 6, and 39 of 87 studies had an NOS score of 7 or higher.

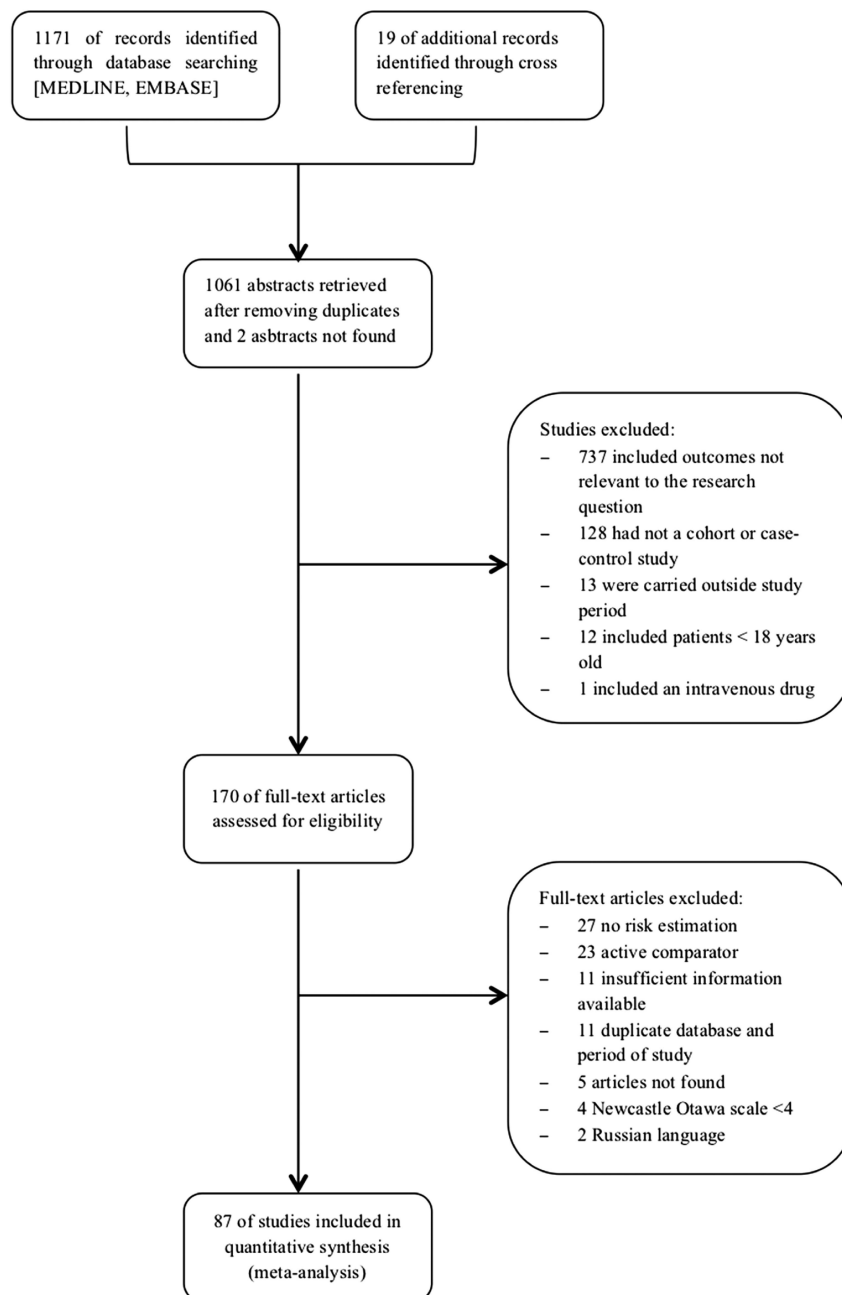


Figure 1. Flowchart of identification and selection of studies.

#### Meta-analysis

The analysis of NSAIDs as a single group showed an increased CVR (RR, 1.24 [1.19-1.28]) versus nonusers. Such an increased risk was observed within the 5 categories of cardiovascular events, that is, cerebrovas-

cular events (RR, 1.25 [1.17-1.34]), cardiac events (RR, 1.20 [1.16-1.24]), vascular events (RR, 1.78 [1.35-2.33]), cardiovascular mortality (RR, 1.34 [1.03-1.75]), and other cardiovascular events (RR, 1.13 [1.08-1.18]). The analysis by pharmacological subgroups revealed a

Table 1. Characteristics of Included Studies<sup>a</sup>

Author, Year of Publication	Source Population	Study Population	Study Design and Time Period	Outcome Evaluated	Drugs Studied	Newcastle-Ottawa Scale
Abraham et al, 2007 <sup>25</sup>	Veterans Affairs facilities, United States	N = 384 322, men and women, >65 years Medium-high CVR	Cohort, 2000-2002	AMI, stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Abraham et al, 2008 <sup>26</sup>	Veterans Affairs facilities, United States	N = 474 495, men and women, >65 years Medium-high CVR	Cohort, 2000-2002	Death due to AMI or stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	4*
Andersohn et al, 2006 <sup>27</sup>	General Practice Research Database, United Kingdom	N = 14 953, men and women, >40 years Medium-high CVR	Nested case-control, 2000-2004	Stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Andersohn et al (2), 2006 <sup>28</sup>	General Practice Research Database, United Kingdom	N = 17 561, men and women, >40 years Medium-igh CVR	Nested case-control, 2000-2004	AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Arfè et al, 2016 <sup>29</sup>	Health care databases, Netherlands, Italy, Germany, United Kingdom	N = 3 713 217, men and women, >18 years Medium-high CVR	Nested case-control, 1999-2010	HF	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Bäck et al, 2012 <sup>30</sup>	Health care databases, Sweden	N = 7 362 162, men and women, >18 years Not estimable	Cohort, 2005-2008	AF, AMI, HF, ischemic stroke	COX-2 inhibitors	8*
Barthelemy et al, 2013 <sup>32</sup>	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health registry, Europe	N = 9295, men and women, >45 years Medium-high CVR	Cohort, 2003-2004	Stroke, CHD/stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Battelli et al, 2015 <sup>33</sup>	Health care databases, San Marino Republic	N = 33 227, men and women, >18 years Not estimable	Case-control, Jan-Dec 2013	CHD, HF	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	4*
Bavry et al, 2014 <sup>34</sup>	Women's Health Initiative study, United States	N = 160 801, women, 50-79 years Low-medium CVR	Cohort 1993-2010	AMI, HF, stroke, death due to CVD	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*
Bernatsky et al, 2005 <sup>35</sup>	Medicare database, United States	N = 1958, men and women, >18 years Medium-high CVR	Nested case-control, 2003-2009	HF	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	4*
Biere-Rafi, 2011 <sup>36</sup>	PHARMO health care databases, Netherlands	N = 21 235, men and women, >18 years Medium-high CVR	Case-control, 1990-2006	PE	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	8*
Brophy et al, 2005 <sup>37</sup>	Health insurance databases, Quebec, Canada	N = 71 879, men and women, >66 years Medium-high CVR	Case-control, 1999-2002	AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*
Bueno et al, 2010 <sup>38</sup>	Hospital databases network, Spain	N = 5908, men and women, 40-85 years Medium-high CVR	Case-control, data not available	ACS	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	8*
Carman et al, 2011 <sup>39</sup>	Health care database, United States	N = 277 467, men and women, >18 years Medium-high CVR	Cohort, 2002-2005	AMI	COX-2 inhibitors	7*
Caughey et al, 2011 <sup>40</sup>	Veterans Affairs claims, Australia	N = 162 065, men and women, >65 years Not estimable	Cohort, 2001-2008	Stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	5*
Chan et al, 2006 <sup>41</sup>	Nurses' Health Study, United States	N = 70 971, women, 30-55 years Medium-high CVR	Cohort, 1990-2002	CHD/Stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	5*
Chang et al, 2010 <sup>42</sup>	National health insurance database, Taiwan	N = 75 760, men and women, >20 years Medium-high CVR	Case-control, 2005-2006	Ischemic stroke, hemorrhagic stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Chao et al, 2013 <sup>43</sup>	National health insurance database, Taiwan	N = 80 090, men and women, >18 years Medium-high CV	Case-control 2000-2009	AF	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	5*

(Continued)



Table 1. Continued

Author, Year of Publication	Source Population	Study Population	Study Design and Time Period	Outcome Evaluated	Drugs Studied	Newcastle- Ottawa Scale
Chen et al, 2018 <sup>44</sup>	National health insurance database, Taiwan	N = 5921, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Case-crossover 2006-2011	Stroke, AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Cho et al, 2018 <sup>45</sup>	Health Insurance Review and Assessment database, Korea	N = 34 120, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Nested case-control, 2010-2013	Stroke, AMI, ischemic stroke, hemorrhagic stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	8*
Choi et al, 2008 <sup>46</sup>	Acute Brain Bleeding Analysis study, South Korea	N = 1880, men and women, 30-84 years Medium-high CVR	Case-control, 2002-2004	Intracranial hemorrhage, hemorrhagic stroke, subarachnoid hemorrhage	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	8*
Chu et al, 2016 <sup>47</sup>	National health insurance database, Taiwan	N = 527, men and women, > 20 years Low-medium CVR	Cohort, 2001-2009	Stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	5*
Chuang et al, 2018 <sup>48</sup>	National health insurance database, Taiwan	N = 57 058, men and women, > 45 years Medium-high CVR	Case-control, 2001-2013	AF	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*
Cunnington et al, 2008 <sup>49</sup>	Life-link database, United States	N = 80 826, men and women, 40-80 years Medium-high CVR	Cohort, 1991-2002	AMI/Ischemic stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	4*
de Abajo et al, 2014 <sup>50</sup>	Primary Care Database, Spain	N = 23 833, men and women, 40-90 years Medium-high CVR	Nested case-control, 2001-2007	AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	8*
De Vries et al, 2010 <sup>51</sup>	General Practice Research Database, United Kingdom	N = 806 381, men and women, > 18 years Low-medium CVR	Cohort, 1987-2007	AMI, HF, stroke	Ibuprofen	6*
Feenstra et al, 2002 <sup>52</sup>	Rotterdam Study, Netherlands	N = 7277, men and women, > 55 years Medium-high CVR	Cohort, 1993-2000	HF	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*
Fischer et al, 2005 <sup>53</sup>	General Practice Research Database, United Kingdom	N = 42 611, men and women, 18-89 years Medium-high CVR	Case-control, 1995-2001	AMI	Classic NSAIDs	9*
Fosbøl et al, 2010 <sup>54</sup>	National Health Service, Denmark	N = 1 028 437, men and women, > 18 years Not estimable	Cohort, 1997-2005	Stroke, AMI/death due to CHD, death due to CVD	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	9*
García Rodríguez et al, 2008 <sup>55</sup>	Health Improvement Network, United Kingdom	N = 28 852, men and women 50-84 years Not estimable	Nested case-control, 2000-2005	AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Garcia-Poza P, 2015 <sup>56</sup>	Primary Care Database, Spain	N = 22 888, men and women, 40-90 years Not estimable	Nested case-control, 2001-2007	Ischemic stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Gislason et al, 2009 <sup>57</sup>	National Health Service, Denmark	N = 107 092, men and women, > 30 years Medium-high CVR	Cohort, 1995-2004	AMI, HF, death due to CVD	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	4*
Goodson et al, 2009 <sup>58</sup>	Norfolk Arthritis Register, United Kingdom	N = 923, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Cohort, 1990-2004	Death due to CVD	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*
Graham et al, 2005 <sup>59</sup>	Kaiser Permanente database, California, United States	N = 39 639, men and women, 18-84 years Medium-high CVR	Nested case-control, 1999-2001	AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*
Grimaldi- Bensouda et al, 2011 <sup>60</sup>	Pharmacoepi demiological General Research on MI registry, France	N = 3915, men and women, 18-79 years Low-medium CVR	Case-control, 2007-2009	AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	8*

(Continued)

Table I. Continued

Author, Year of Publication	Source Population	Study Population	Study Design and Time Period	Outcome Evaluated	Drugs Studied	Newcastle-Ottawa Scale
Haag et al, 2008 <sup>61</sup>	Rotterdam Study, Netherlands	N = 7636, men and women, >55 years Medium-high CVR	Cohort, 1991-2004	Stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	5*
Helin-Salmivaara et al, 2006 <sup>62</sup>	Hospital discharge and population registers, Finland	N = 172 258, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Case-control, 2000-2003	AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*
Hippisley-Cox and Coupland, 2005 <sup>31</sup>	QRESEARCH database, United Kingdom	N = 95 567, men and women, 25-100 years Medium-high CVR	Case-control, 2000-2004	AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	8*
Huerta et al, 2006 <sup>63</sup>	General Practice Research Database, United Kingdom	N = 6396, men and women, 60-84 years Medium-high CVR	Nested case-control, 1997-2000	HF	Classic NSAIDs	6*
Hung et al, 2017 <sup>64</sup>	National Health Insurance database, Taiwan	N = 6260, men and women, > 18 years Not estimable	Cohort, 2000-2010	CVD	COX-2 inhibitors	8*
Johnsen, 2005 <sup>65</sup>	National Health Service, Denmark	N = 113 077, men and women, >20 years Medium-high CVR	Case-control, 2000-2003	AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Kim et al, 2015 <sup>66</sup>	National Health Service, Korea	N = 117 610, men and women, 65-100 years Medium-high CVR	Cohort, 2008-2012	CHD/Stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	8*
Kimmel et al, 2005 <sup>67</sup>	Hospital databases, Philadelphia, Pennsylvania, United States	N = 8518, men and women, 40-75 years Medium-high CVR	Case-control, 1998-2002	AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Kohli et al, 2014 <sup>68</sup>	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health registry, Europe	N = 44 095, men and women, >45 years Medium-high CVR	Cohort, 2003-2004	AMI, HF, death due to CVD, stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*
Krijthe et al, 2014 <sup>69</sup>	Rotterdam Study, Netherlands	N = 1672, men and women, >55 years Medium-high CVR	Cohort, 1993-2005	AF	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	5*
Lamberts et al, 2014 <sup>70</sup>	National Health Service, Denmark	N = 150 900, men and women, >30 years Medium-high CVR	Cohort, 1997-2011	VTE	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	8*
Lapi et al, 2016 <sup>71</sup>	Health Search Longitudinal Patients Database, Italy	N = 11 350, men and women, >40 years Medium-high CVR	Nested case-control, 2002-2011	Stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Laredo et al, 2003 <sup>72</sup>	Hospital databases, Madrid, Spain	N = 1770, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Case-control, Mar-Jun 2001	HF	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	5*
Lee et al, 2007 <sup>73</sup>	Veterans Healthcare administration, United States	N = 354 456, men and women, >65 years Medium-high CVR	Nested case-control, 2000-2001	CHD, stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Levesque et al, 2005 <sup>74</sup>	Health Insurance databases, Quebec, Canada	N = 59 724, men and women, >66 years Medium-high CVR	Case-control, 1999-2002	AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*
Li et al, 2017 <sup>75</sup>	Tertiary care hospitals, China	N = 2013, men and women, > 18 years Not estimable	Case-control, 2009-2014	Stroke/CVD	Celecoxib	5*
Lindhardsen et al, 2014 <sup>76</sup>	National Health Service, Denmark	N = 86 600, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Nested case-control, 1997-2009	AMI/death due to CVD/stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	5*
Liu et al, 2012 <sup>77</sup>	Hospital patient register, Chicago, Illinois, United States	N = 10 873, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Cohort, 2009-2010	AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	4*

(Continued)

Table 1. Continued

Author, Year of Publication	Source Population	Study Population	Study Design and Time Period	Outcome Evaluated	Drugs Studied	Newcastle- Ottawa Scale
Mamdani et al, 2003 <sup>78</sup>	Administrative Healthcare databases, Ontario, Canada	N = 166 964, men and women, > 65 years Medium-high CVR	Cohort, 1998-2001	AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	5*
Mamdani et al, 2004 <sup>79</sup>	Administrative Healthcare databases, Ontario, Canada	N = 145 097, men and women, > 65 years Medium-high CVR	Cohort, 2000-2001	HF	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*
Mangoni et al, 2010 <sup>80</sup>	Veterans' Affairs Claims database, Australia	N = 1 745 632, men and women, > 65 years Medium-high CVR	Nested case-control, 2002-2006	AMI, arrhythmia, cardiac arrest, HF, VTE	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Mangoni et al (2), 2010 <sup>81</sup>	Veterans' Affairs Claims database, Australia	N = 138 774, men and women, > 65 years Medium-high CVR	Nested case-control, 2002-2006	Ischemic stroke, hemorrhagic stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
McGettigan et al, 2008 <sup>82</sup>	Hospital databases, New South Wales, Australia	N = 1584, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Case-control, 2002-2005	HF	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	4*
Olsen et al, 2012 <sup>83</sup>	National Health Service, Denmark	N = 99 187, men and women, > 30 years Medium-high CVR	Cohort, 1997-2009	AMI/death due to CHD	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Olsen et al, 2015 <sup>84</sup>	National Health Service, Denmark	N = 61 971, men and women, > 30 years Medium-high CVR	Cohort, 2002-2011	CHD/Stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Patel and Goldberg, 2004 <sup>85</sup>	Veterans Affairs Medical Center Durham, United Kingdom	N = 14 098, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Cohort, 1990-2000	AMI	Ibuprofen	6*
Pontes et al, 2018 <sup>86</sup>	Information System for the Development of Research in Primary Care database, Spain	N = 22 652, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Nested case-control, 2008-2012	ACS	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Ray et al, 2002 <sup>87</sup>	Medicaid program, Tennessee, United States	N = 453 962, men and women, 50-84 years Medium-high CVR	Cohort, 1999-2001	AMI/death due to CVD	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*
Ray et al, 2009 <sup>88</sup>	Medicaid program, Tennessee, United States; General Practice Research Database, United Kingdom	N = 25 871, men and women 40-89 years Medium-high CVR	Cohort, 1999-2004	AMI/death due to CVD	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Roumie CL, 2008 <sup>89</sup>	Medicaid program, Tennessee, United States	N = 320 486, men and women, 50-84 years Medium-high CVR	Cohort, 1999-2004	Stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Roumie et al, 2009 <sup>90</sup>	Medicaid program, Tennessee, United States	N = 79 756, men and women, 34-94 years Medium-high CVR	Cohort, 1999-2005	AMI/death due to CVD/stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*
Sanchez Serrano et al, 2015 <sup>91</sup>	Primary Care Database, Alcazar de San Juan, Spain	N = 116 686, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Cohort, 2008-2012	ACS	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	5*
Sanchez Serrano et al, 2016 <sup>92</sup>	Primary Care Database, Alcazar de San Juan, Spain	N = 9880, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Case-control, 2008-2012	ACS	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	4*
Schmidt et al, 2011 <sup>93</sup>	National Health Service, Denmark	N = 13 001, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Case-control, 2002-2005	AMI, death due to CVD, stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*

(Continued)

Table 1. Continued

Author, Year of Publication	Source Population	Study Population	Study Design and Time Period	Outcome Evaluated	Drugs Studied	Newcastle-Ottawa Scale
Schmidt et al (2), 2011 <sup>94</sup>	National Health Service, Denmark	N = 358 520, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Case-control, 1999-2008	AF	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Schmidt et al (3), 2011 <sup>95</sup>	National Health Service, Denmark	N = 90 586, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Case-control, 1999-2006	PE, DVT, VTE	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*
Schmidt et al, 2014 <sup>96</sup>	National Health Service, Denmark	N = 100 043, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Cohort, 2004-2012	Death due to ischemic stroke, death due to intracranial hemorrhage, death due to subarachnoid hemorrhage	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Shin et al, 2015 <sup>97</sup>	Nationwide health insurance database, Korea	N = 4 145 226, men and women, 18-99 years Medium-high CVR	Cohort, 2009-2013	Intracranial hemorrhage	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	7*
Solomon et al, 2006 <sup>98</sup>	Medicare database, Pennsylvania, United States	N = 98 370 men and women, > 65 years Medium-high CVR	Cohort, 1993-2003	AMI, ischemic stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*
Solomon et al, 2008 <sup>99</sup>	Medicare database, New Jersey and Pennsylvania, United States	N = 175 654, men and women, > 65 years Medium-high CVR	Cohort, 1999-2004	AMI/HF/death due to CVD/stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	5*
Sondergaard and Gislason, 2017 <sup>100</sup>	Cardiac Arrest Registry, Denmark	N = not specified > 18 years Not estimable	Case-control 2001-2010	Cardiac arrest	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	5*
Spalding et al, 2007 <sup>101</sup>	Blue Cross/Blue Shield insurer database, United States	N = 31 743, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Cohort, 1999-2001	CHD/Stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	4*
Suissa et al, 2006 <sup>102</sup>	PharMetrics Patient-Centric Outcomes Database, United States	N = 6138, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Nested case-control, 1999-2003	AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*
Thöne et al, 2017 <sup>103</sup>	Pharmacoepi demiological Research Database, Germany	N = 1 731 242, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Nested case-control, 2004-2009	AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	6*
Tsai WC, 2015 <sup>104</sup>	National Health Service, Taiwan	N = 1878, men and women, > 18 years Not estimable	Case-control 1997-2008	Stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	5*
van der Linden et al, 2009 <sup>105</sup>	PHARMO healthcare databases, Netherlands	N = 485 059, men and women, > 18 years Medium-high CVR	Nested case-control, 2001-2004	AMI, CHD/stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	8*
Van Staa et al, 2008 <sup>106</sup>	General Practice Research Database, United Kingdom	N = 1 172 341, men and women, > 40 years Medium-high CVR	Cohort, 1987-2006	AMI	Classic NSAIDs	6*
Varas-Lorenzo et al, 2009 <sup>12</sup>	Health Service database, Saskatchewan, Canada	N = 22 354, men and women, 40-84 years Medium-high CVR	Nested case-control, 1999-2001	AMI	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	5*
Wade et al, 2011 <sup>107</sup>	Medicare database, California, Florida, New York, Ohio, and Pennsylvania, United States	N = 184 169, women, 40-65 years Medium-high CVR	Cohort, 1999-2002	AMI	Rofecoxib	7*

(Continued)

Table 1. Continued

Author, Year of Publication	Source Population	Study Population	Study Design and Time Period	Outcome Evaluated	Drugs Studied	Newcastle- Ottawa Scale
Wernli et al, 2011 <sup>108</sup>	Collaborative Women's Longevity Study Wisconsin, United States	N = 3058, women, 25-87 years Not estimable	Cohort, 1999-2006	Death due to CVD	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	4*
Wu et al, 2016 <sup>109</sup>	National Health Insurance database, Taiwan	N = 708, men and women, > 18 years Not estimable	Case-control, 2001-2010	CHD/Stroke	Classic NSAIDs, COX-2 inhibitors	5*

Asterisks indicate the number of asterisks given by the Newcastle-Ottawa Scale for a specific study.

<sup>a</sup>CS indicates acute coronary syndrome; AF, atrial fibrillation; AMI, acute myocardial infarction; CHD, coronary heart disease; COX-2, cyclooxygenase-2; CVD, cardiovascular disease; CVR, cardiovascular risk; DVP, deep venous thrombosis; HF, heart failure; PE, pulmonary embolism; VTE, venous thromboembolism.

slightly higher risk for coxibs (RR, 1.22 [1.17-1.28]) vs classical NSAIDs (RR, 1.18 [1.12-1.24]). However, it should be noted that the heterogeneity in the 3 analyses was high, with an  $I^2 > 90\%$  in all cases ( $P < .00001$ ).

The analysis by individual drug revealed that all classical NSAIDs and coxibs, with the exception of valdecoxib (RR, 1.16 [0.95-1.41]), were associated with a statistically significant increment of the CVR compared to nonusers. Rofecoxib was the drug with the highest CVR (RR, 1.39 [1.31-1.47]), followed by diclofenac (RR, 1.34 [1.26-1.42]), etoricoxib (RR, 1.27 [1.12-1.43]), ibuprofen (RR, 1.17 [1.10-1.25]), naproxen (RR, 1.17 [1.09-1.26]), and celecoxib (RR, 1.14 [1.06-1.22]). In this analysis, heterogeneity was also high ( $I^2 > 70\%$  for all drugs). Figures 2 and 3 show the forest plot of the results combined by type of cardiovascular event. For both classical NSAIDs and coxibs, the highest risk was found in the category "vascular events" [RR<sub>classicalNSAIDs</sub>, 2.44 [1.98-3.02]; RR<sub>coxibs</sub>, 2.18 [1.72-2.78]).

Twenty-eight studies estimated the effect of dose on the CVR.<sup>12,27-29,36-38,44,48,50,53-57,59,63,64,69,74,82,87-89,92,105,106,109</sup>

Results for each individual drug are shown in Table 2. A higher pooled RR with high dose was found in both classical NSAID (RR<sub>lowdose</sub>, 1.10 [1.02-1.18] vs RR<sub>highdose</sub>, 1.35 [1.15-1.58]) and coxibs (RR<sub>lowdose</sub>, 1.21 [1.14-1.28] vs RR<sub>highdose</sub>, 1.50 [1.27-1.58]) (Table 3).

The analysis by subgroups according to the subjects' baseline CVR disclosed that participants with a low-intermediate baseline risk presented a lower CVR than those with an intermediate-high baseline CVR (RR<sub>low-intermediate</sub>, 1.12 [1.06-1.18]; RR<sub>intermediate-high</sub>, 1.28 [1.22-1.34]). However, both results continue to be statistically significant (Table 3).

#### Heterogeneity Analysis

We investigated the heterogeneity found by means of a subgroup analysis by study design. The pooled CVR of the cohort studies was similar to the case-control studies (RR<sub>cohort</sub>, 1.25 [1.17-1.33] vs RR<sub>case-control</sub>, =

1.22 [1.17-1.27]), and coincided with the CVR obtained in the main analysis. Also, although it was not an objective of our study and data were not included in the meta-analysis, we analyzed the selected studies that compared the CVR for coxibs with the CVR for classical NSAIDs, and the direct comparison showed that the risk was higher for coxibs (RR, 1.23 [1.12-1.34]).

#### Sensitivity Analysis

To confirm the robustness of our results, we performed several sensitivity analyses. First, the pooled RR for cardiovascular events was similar regardless of the study eliminated in each step, with a variation ranging from 1.20 (1.15-1.25) to 1.24 (1.18-1.30).

Second, we excluded the selected studies with an NOS score  $< 6$  with the intention of conducting a joint analysis of the studies with the best methodological quality. The resulting CVRs did not differ significantly from the CVRs we obtained initially for both the NSAIDs as a pharmacologic class (RR, 1.18 [1.17-1.19]) and the classical NSAID subgroup analysis (RR, 1.17 [1.16-1.19]) and coxibs (RR, 1.09 [1.07-1.10]). Heterogeneity remained statistically significant, with an  $I^2 > 88\%$  ( $P < .00001$ ).

Finally, we excluded the study by Abraham et al<sup>26</sup> because the risk of mortality due to cardiovascular events was considerably greater than the risk reported in the remaining studies. However, the exclusion of this outlier study did not change the CVR for the NSAIDs as a pharmacologic class but did increase the result accuracy (RR, 1.20 [1.15-1.25]).

#### Publication Bias Analysis

The funnel plot used to evaluate the publication bias is provided in Figure 4. While most of the studies distributed around the funnel apex, the diagram visualization might indicate a slight asymmetry for classical NSAIDs. The Egger regression test for NSAIDs as a pharmacologic class showed a positive slope of the regression line, and the ordinate in the origin



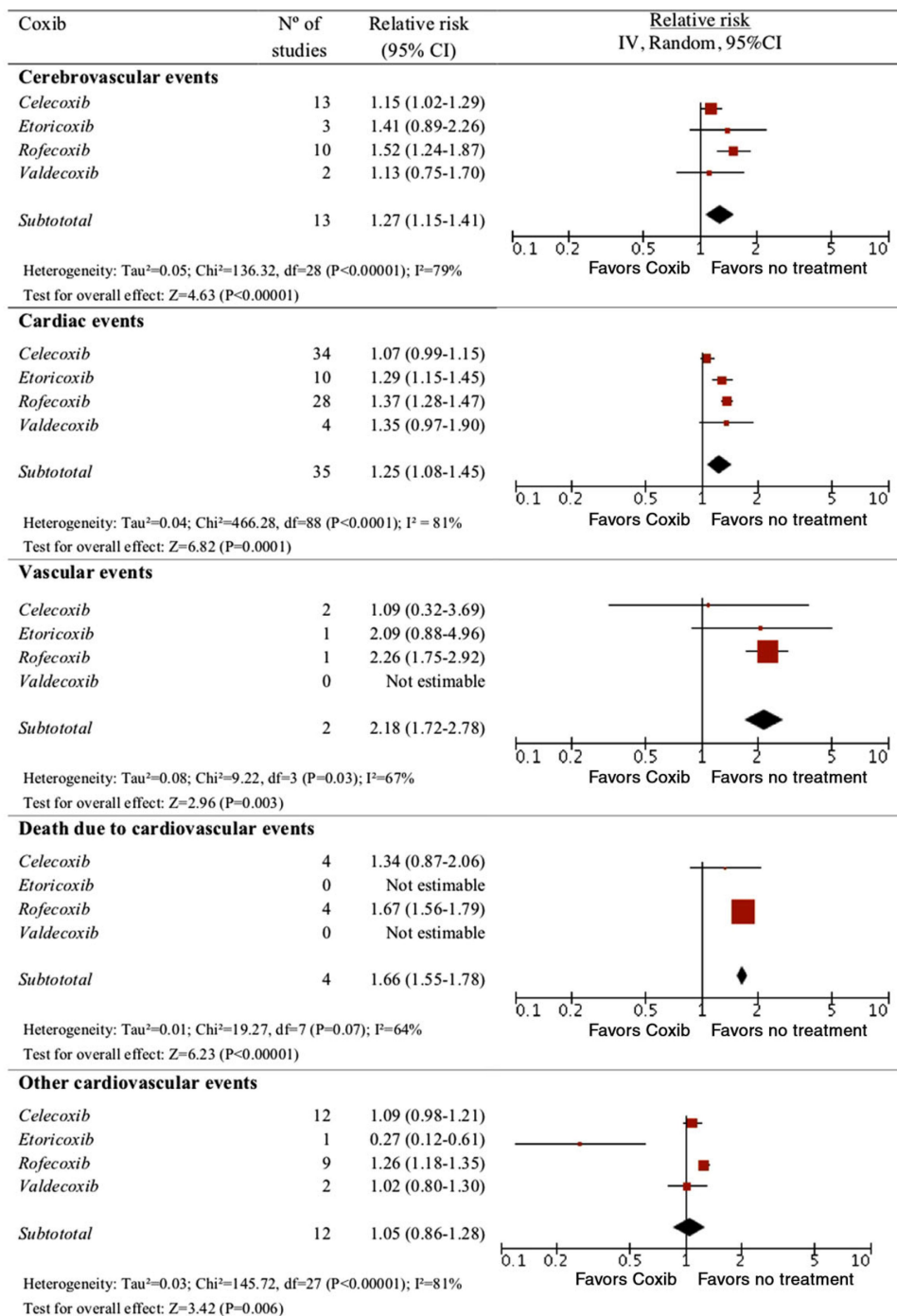


Figure 2. Comparison of effects of coxibs vs no treatment on cardiovascular events.

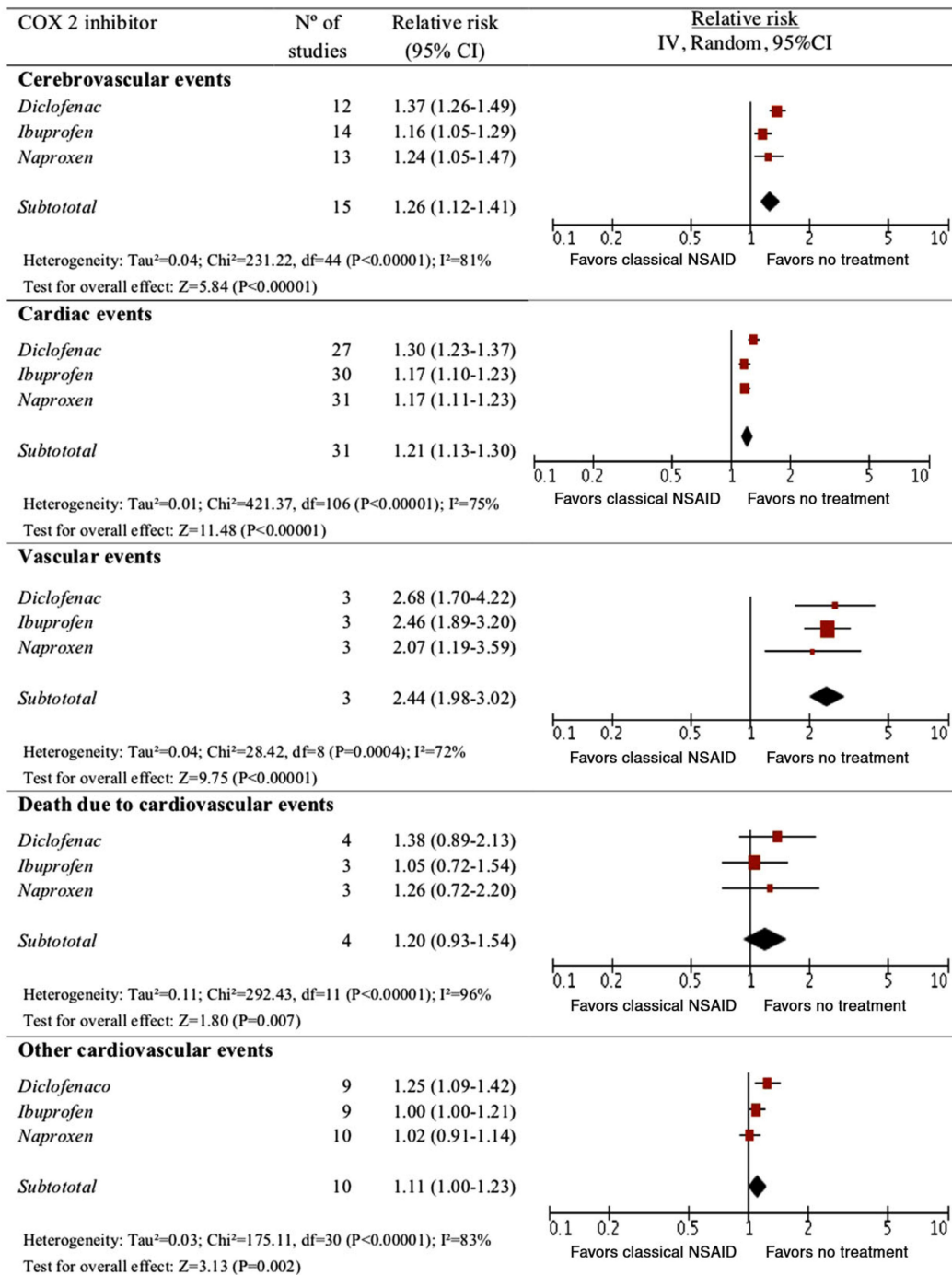


Figure 3. Comparison of effects of different classical NSAIDs vs no treatment on cardiovascular events.

**Table 2.** Dose-Response Relationship for Individual Drugs Included in the Analysis

Drug	Dose <sup>a,b</sup>	Studies (n)	Overall Summary	
			Estimates	95%CI
Celecoxib	Low	13	1.10	0.98-1.23
	High	15	1.25	1.05-1.49
Etoricoxib	Low	3	1.64	0.92-2.94
	High	4	1.58	0.94-2.64
Rofecoxib	Low	14	1.29	1.22-1.37
	High	14	1.90	1.50-2.40
Valdecoxib	Low	1	1.73	1.16-2.58
	High	1	1.12	0.72-1.74
Diclofenac	Low	12	1.26	1.08-1.46
	High	13	1.59	1.22-2.26
Ibuprofen	Low	11	0.99	0.89-1.10
	High	13	1.29	0.99-1.66
Naproxen	Low	9	0.97	0.87-1.09
	High	11	1.14	0.95-1.38

<sup>a</sup>Usual daily cutoff doses: celecoxib, 200 mg; etoricoxib, 60 mg; rofecoxib, 25 mg; valdecoxib, 10 mg; diclofenac, 100 mg; ibuprofen, 1200 mg; naproxen, 1000 mg.

<sup>b</sup>Minority daily cutoff doses: celecoxib, 300 mg; etoricoxib, 90 mg, 120 mg; valdecoxib, 20 mg; diclofenac, 150 mg; ibuprofen, 1600 mg, 1800 mg; naproxen, 500 mg, 750 mg.

was 0.058 ( $P = .635$ ), which suggests the absence of publication bias.

## Discussion

To our knowledge, this is the first meta-analysis of observational studies that includes such a high number of studies (87) and subjects (ie, > 27 million). Two Russian studies were excluded because an adequate translation from Russian into Spanish or English was not available. In addition, the likelihood for these Russian studies to have an impact on the meta-analysis results was thought to be negligible (0.001% of the studies).

Since the meta-analysis by McGettigan and Henry,<sup>16</sup> there have not been any studies that included a broad set of cardiovascular events with no search term limitations. In contrast with McGettigan and Henry's study, in which only the results for individual drugs

are given, our study also presents the pooled RRs for the NSAIDs as a pharmacologic class, as well as for classical NSAIDs and coxibs separately.

The results of our meta-analysis show that NSAIDs as a pharmacologic class present an increased CVR vs no anti-inflammatory treatment (RR, 1.24 [1.19-1.28]). This association seems to be only slightly higher for coxibs (RR<sub>coxibs</sub>, 1.22 [1.17-1.28] vs RR<sub>classicalNSAIDs</sub>, 1.18 [1.12-1.24]). For coxibs, our findings are consistent with those previously estimated by the Coxib and traditional NSAIDs trialists' (CNT) Collaboration in 2013,<sup>3</sup> a study in which a higher risk of major cardiovascular events was found (RR<sub>coxibs</sub>, 1.37 [1.14-1.66]). Also, our finding concurs with that by Kearney et al,<sup>110</sup> who encountered a high risk of serious cardiovascular events (RR<sub>coxibs</sub>, 1.42 [1.13-1.78]). In the case of classical NSAIDs, our results are not in agreement with previous studies. Thus, according to Salpeter et al,<sup>17</sup> the classical NSAIDs' CVR would not be statistically significant (RR, 1.3 [0.8-2.1]).

The subgroup analyses by dose revealed a higher CVR for coxibs as compared to classical NSAIDs (Table 3). The dose effect for coxibs was noted in earlier meta-analyses.<sup>111</sup> However, it should be highlighted that in our study, a low dose of celecoxib, etoricoxib, ibuprofen, or naproxen did not show a statistically significant CVR. We could not perform the subgroup coxib analyses by subjects' baseline CVR because only 1 study provided information about CVR of coxibs in subjects with low-intermediate baseline CVR (Table 3).

We decided to identify the CVR for naproxen because most of the earlier meta-analyses indicate that this drug is the NSAID with the lowest CVR.<sup>3,10,15,16,110</sup> In fact, our results point out that naproxen is one of the NSAIDs with the lowest risk; however, the risk is similar to that of ibuprofen and celecoxib.

In our meta-analysis, valdecoxib is the only coxib that did not present a statistically significant CVR (RR, 1.16 [0.95-1.41]). Interestingly, valdecoxib was withdrawn from the European and North American markets because it was found to be associated with

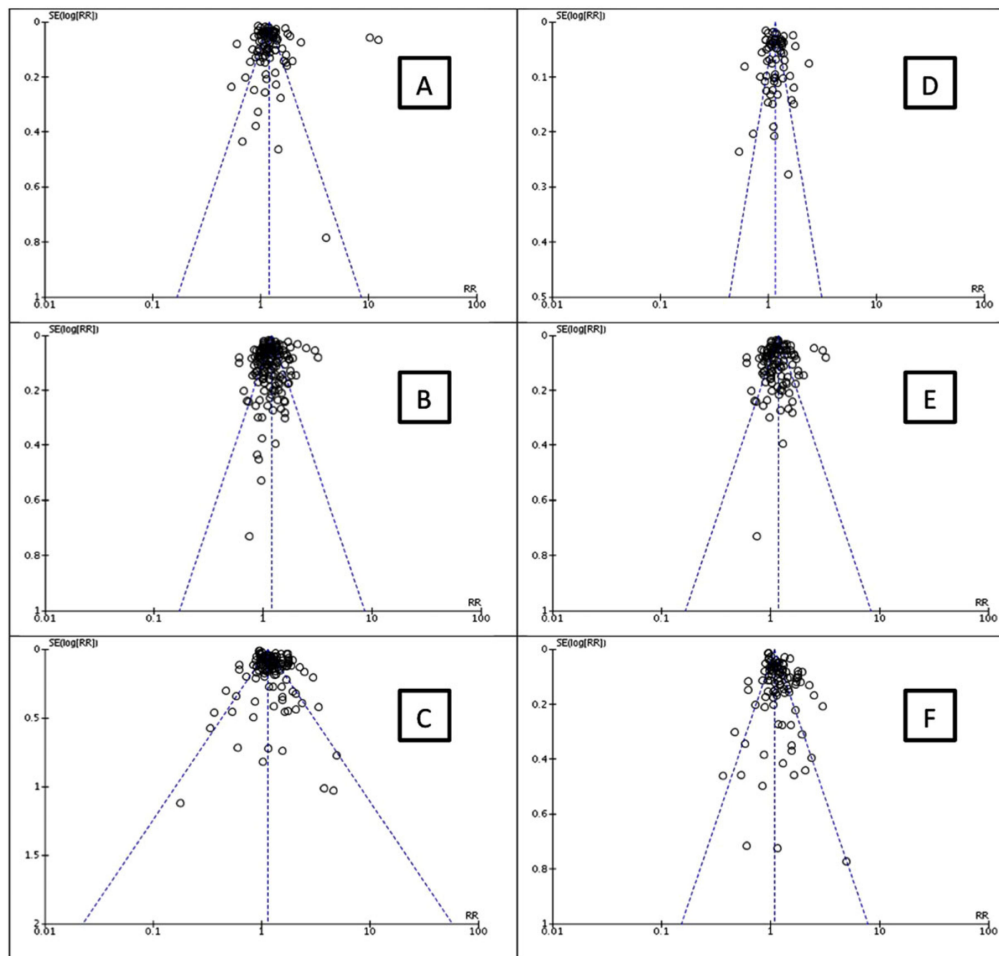
**Table 3.** Summary of Subgroup Analysis<sup>a</sup>

	Dose		NOS		Basal CVR		Study Design	
	Low	High	<6	>6	Low-Medium	Medium-High	Cohort	Case-Control
NSAIDs	1.20 (1.12-1.28)	1.36 (1.18-1.57)	1.39 (1.21-1.59)	1.18 (1.17-1.19)	1.12 (1.06-1.18)	1.28 (1.22-1.34)	1.25 (1.17-1.33)	1.22 (1.17-1.27)
cNSAIDs	1.10 (1.02-1.18)	1.35 (1.15-1.58)	1.27 (1.17-1.38)	1.17 (1.16-1.19)	1.09 (1.05-1.14)	1.20 (1.15-1.25)	1.15 (1.09-1.21)	1.22 (1.16-1.28)
Coxibs	1.21 (1.14-1.28)	1.50 (1.27-1.78)	1.33 (1.21-1.46)	1.09 (1.07-1.10)	NE	1.28 (1.21-1.35)	1.29 (1.18-1.41)	1.19 (1.13-1.25)

CI indicates confidence interval; cNSAIDs, classic nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs; coxib, selective cyclooxygenase-2 inhibitors; CVR, cardiovascular risk; NE, not estimable (only 1 study identified); NOS, Newcastle-Ottawa Scale; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

<sup>a</sup>Results shown as relative risk (95%CI).





**Figure 4.** Funnel plot in the meta-analysis. (A) All NSAIDs studies. (B) Classic NSAID studies. (C) Coxib studies. (D) NOS >6 all NSAID studies. (E) NOS >6 classic NSAID studies. (F) NOS >6 coxib studies. Relative risk is displayed on a logarithmic scale.

serious skin reactions, such as Stevens-Johnson syndrome, and a considerable risk of cardiovascular events, such as stroke and myocardial infarction.<sup>112</sup> The shortage of studies including valdecoxib in their analyses<sup>27-29,89,90,98,99</sup> may be a potential explanation for our conflicting finding.

Our investigation suffers from a number of limitations that are inherent to meta-analyses of observational studies, such as the uncertainty about the quality of each individual study. Nevertheless, the repeated statistical analyses only with the studies with an NOS score >6 yielded results similar to those of the initial analysis. However, it should be borne in mind that the quality of a meta-analysis depends largely on the quality of the original data drawn from the individual studies included therein. Therefore, we could have inadvertently

introduced a potential bias in drawing the data from the original studies included in our meta-analysis. It is likely that patients with greater comorbidity (ie, subjects with increased baseline CVR) are treated with coxibs more frequently than those who are healthier; thereby, the treatment itself would act as a confounding factor. However, we feel that our results have not been biased by this potential confounding factor because most of the studies we included reported results adjusted for subjects' comorbidities. In addition, the results from the subgroup analysis based on the baseline CVR showed a high CVR in all the cases ( $RR_{\text{low-intermediate}}$ , 1.12 [1.06-1.18];  $RR_{\text{intermediate-high}}$ , 1.28 [1.22-1.34]).

When we started our investigation, rofecoxib had been withdrawn from the world market, and valdecoxib was not available in European or US markets, in both

cases due to cardiovascular safety concerns. This may have led to an overestimation of the effect in our results. To check this hypothesis, we repeated the analysis based only on the individual results for celecoxib and etoricoxib. The repeat analysis showed the influence of both rofecoxib and valdecoxib, but the CVR was still statistically significant (RR, 1.13 [1.07-1.20]).

Most of the studies included in our meta-analysis did not report information on clinical indications and therapy duration, this being another drawback of our investigation. Previously published studies have indicated that dose and duration of therapy have an impact on the CVR.<sup>113</sup> However, it should be kept in mind that some inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis, usually present with cardiovascular complications.<sup>114</sup> Only 9 studies in our meta-analysis included patients with rheumatic conditions.<sup>44,45,58,64,76,101,102,104,109</sup> Our results showed a statistically significant CVR for these patients (RR, 1.28 [1.20-1.35]), similar to the increment showed in the main analysis.

The heterogeneity we found in our meta-analysis led us to conduct a specific analysis. In view of the consistency between the results from the main analysis and between those from the analyses of the different subgroups, along with the similarity of the results from the sensitivity analysis, the heterogeneity we found is likely to be related to the broad clinical diversity of patients included in the studies. The high number of selected studies, the broad set of drugs, and the wide variability of patients' comorbidities all may have contributed to the heterogeneity found in this meta-analysis. Likewise, it should be taken into account that  $\chi^2$  test has a strong statistical power because it is able to detect small heterogeneities, which are of little clinical significance in meta-analyses including a great number of studies.<sup>22</sup>

The funnel plot and the Egger's regression test ( $P = .044$ ) suggested the existence of slight publication bias related to classical NSAID studies. Consequently, we analyzed this bias based only on the selected studies with the greatest methodological quality (ie, NOS score  $>6$ ). Our results disclosed that neither the funnel plot (Figure 4) nor the Egger's test ( $P = .423$ ) indicated the existence of the publication bias. Therefore, despite the presence of the publication bias, the similarity between the results from the main analysis and those from the subgroup analysis of NOS score  $>6$  would validate the results of our meta-analysis.

## Conclusions

The use of the marketed coxibs celecoxib and etoricoxib are related to a statistically significant CVR increase. Etoricoxib CVR could be higher than that for celecoxib.

This increment is similar to classical NSAID CVR. At low doses, the risk resulting from the combined exposure to NSAIDs, both classical or coxibs, remained statistically significant.

Risk-benefit balance should be assessed for each individual patient when prescribing NSAIDs. A low dose of celecoxib, etoricoxib, ibuprofen, or naproxen should be prescribed when NSAID use is necessary.

## Data Sharing

Contact the corresponding author in order to access to the complete data used for developing of the manuscript.

## Declaration of Conflicting Interests

The authors declare no conflicts of interest.

## Author Contributions

Study design: Luis H. Martín Arias, Antonio Martín González, Rosario SanzFadrique. Data extraction: Antonio Martín González, Rosario SanzFadrique. Synthesis of findings: Antonio Martín González, Luis H. Martín Arias, Esther Salgueiro, Rosario SanzFadrique. Manuscript drafting: Antonio Martín González, Esther Salgueiro, Rosario SanzFadrique. Critical review of manuscript contents: Luis H. Martín Arias, Rosario SanzFadrique, Esther Salgueiro.

## References

1. Intercontinental Medical Statistics Health. Top 20 global therapy areas 2015. [http://www.imshealth.com/files/web/Corporate/News/Top-Line Market Data/Top\\_20\\_Global\\_Therapy\\_Areas\\_2015.pdf](http://www.imshealth.com/files/web/Corporate/News/Top-Line%20Market%20Data/Top_20_Global_Therapy_Areas_2015.pdf). 2015. Accessed June 3, 2017.
2. World Health Organization. World report on ageing and health. 2015. <http://www.who.int/>. Accessed June 3, 2017.
3. Baigent C, Bhala N, Emberson J, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769–779.
4. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1359–1366.
5. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007;369:465–473.
6. Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R153.
7. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1520–1528.
8. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med*. 2005;352:1092–1102.

9. Solomon SD, Wittes J, Finn P V, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation*. 2008;117:2104–2113.
10. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086.
11. De Vecchis R, Baldi C, Di Biase G, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol*. 2014;62:437–438.
12. Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Stang MR, Perez-Gutthann S, Aguado J, Garcia Rodriguez LA. The use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and the risk of acute myocardial infarction in Saskatchewan, Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18:1016–1025.
13. Ungprasert P, Matteson EL, Thongprayoon C. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hemorrhagic stroke. *Stroke*. 2016;47:356–364.
14. Liu G, Yan Y-P, Zheng X-X, et al. Meta-analysis of non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2014;114:1523–1529.
15. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. *JAMA*. 2006;296:1633.
16. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011;8:e1001098.
17. Salpeter SR, Gregor P, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: cardiovascular events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 2006;119:552–559.
18. European Medicines Agency. European Medicines Agency - News and Events - PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl = pages/news\\_and\\_events/news/2015/04/news\\_detail\\_002306.jsp&mid = WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl = pages/news_and_events/news/2015/04/news_detail_002306.jsp&mid = WC0b01ac058004d5c1). 2015. Accessed June 4, 2017.
19. Sondergaard KB, Weeke P, Wissenberg M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with increased risk of out-of-hospital cardiac arrest: a nationwide case-time-control study. *Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3:100–107.
20. Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. 2013. [http://www.evidencebasedpublichealth.de/download/Newcastle\\_Ottawa\\_Scale\\_Pope\\_Bruce.pdf](http://www.evidencebasedpublichealth.de/download/Newcastle_Ottawa_Scale_Pope_Bruce.pdf). Accessed May 20, 2017.
21. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7:177–188.
22. Higgins JPT, Green S. Manual Cochrane de revisionessistemáticas de intervenciones. *Cochrane*. 2011;March:1–639.
23. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–560.
24. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629–634.
25. Abraham NS, EL-Serag HB, Hartman C, Richardson P, Deswal A. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:913–924.
26. Abraham NS, Castillo DL, Hartman C. National mortality following upper gastrointestinal or cardiovascular events in older veterans with recent nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:97–106.
27. Andersohn F, Suissa S, Garbe E. Use of first- and second-generation cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113:1950–1957.
28. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke: a nested case-control study. *Stroke*. 2006;37:1725–1730.
29. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857.
30. Bäck M, Yin L, Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib. *Eur Heart J*. 2012;33(15):1928–1933.
31. 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;330:1336.
32. Barthélémy O, Limbourg T, Collet JP, et al. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on cardiovascular outcomes in patients with stable atherothrombosis or multiple risk factors. *Int J Cardiol*. 2013;163:266–271.
33. Battelli D, Riccardi A, Piscaglia A, et al. Analgesic, antiulcer, antithrombotic drugs and organ damage: a population-based case-control study. *Minerva Med*. 2015;106:323–331.
34. Bavry AA, Thomas F, Allison M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular outcomes in women: results from the women's health initiative. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7:603–610.
35. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2005;44:677–680.
36. Biere-Rafi S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of pulmonary embolism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:635–642.
37. Brophy JM, Levesque LE, Zhang B. The coronary risk of cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with a previous myocardial infarction. *Heart*. 2005;93:189–194.
38. Bueno H, Bardají A, Patrignani P, Martín-Merino E, García-Rodríguez LA. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and type-specific risk of acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2010;105:1102–1106.
39. Carman WJ, Su S, Cook SF, Wurzelmann JJ, McAfee A. Coronary heart disease outcomes among chronic opioid and cyclooxygenase-2 users compared with a general population cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:754–762.
40. Caughey GE, Roughton EE, Pratt N, Killer G, Gilbert AL. Stroke risk and NSAIDs: An Australian population-based study. *Med J Aust*. 2011;195:525–529.
41. Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113:1578–1587.
42. Chang CH, Shau WY, Kuo CW, Chen ST, Lai MS. Increased risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study. *Stroke*. 2010;41:1884–1890.
43. Chao T-F, Liu C-J, Chen S-J, et al. The association between the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and atrial fibrillation: a nationwide case-control study. *Int J Cardiol*. 2013;168:312–316.
44. Chen YR, Hsieh FI, Chang CC, Chi NF, Wu HC, Chiou HY. Effect on risk of stroke and acute myocardial infarction of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol*. 2018;121:1271–1277.



45. Cho SK, Kim D, Won S, et al. Impact of anti-rheumatic treatment on cardiovascular risk in Asian patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47:501–506.
46. Choi NK, Park BJ, Jeong SW, Yu KH, Yoon BW. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hemorrhagic stroke risk: the acute brain bleeding analysis study. *Stroke*. 2008;39:845–849.
47. Chu C-S, Chou P-H, Lin C-H, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risks of stroke in patients with obsessive compulsive disorder: a population-based study. *PLoS One*. 2016;11:e0162239.
48. Chuang SY, Hsu PF, Lin FJ, et al. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and atrial fibrillation among a middle-aged population: a nationwide population-based cohort. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84:1290–1300.
49. Cunnington M, Webb D, Qizilbash N, et al. Risk of ischaemic cardiovascular events from selective cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:601–608.
50. de Abajo FJ, Gil MJ, García Poza P, et al. Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23:1128–1138.
51. De Vries F, Setakis E, Van Staa TP. Concomitant use of ibuprofen and paracetamol and the risk of major clinical safety outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70:429–438.
52. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BHC. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 2002;162:265–270.
53. Fischer LM, Schlienger RG, Matter CM, Jick H, Meier CR. Current use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy*. 2005;25:503–510.
54. Fosbøl EL, Folke F, Jacobsen S, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among healthy individuals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:395–405.
55. García Rodríguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1628–1636.
56. García-Poza P, de Abajo FJ, Gil MJ, Chacón A, Bryant V, García-Rodríguez LA. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. 2015;13:708–718.
57. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med*. 2009;169:141–149.
58. Goodson NJ, Brookhart AM, Symmons DPM, Silman AJ, Solomon DH. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:367–372.
59. Graham D, 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;365:475–481.
60. Grimaldi-Bensouda L, Rossignol M, Danchin N, et al. Risk of ST versus non-ST elevation myocardial infarction associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Heart*. 2011;97:1834–1840.
61. Haag MDM, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB, Stricker BHC. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med*. 2008;168:1219–1224.
62. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J*. 2006;27:1657–1663.
63. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, García Rodríguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart*. 2006;92:1610–1615.
64. Hung Y-M, Lin L, Chen C-M, et al. The effect of anti-rheumatic medications for coronary artery diseases risk in patients with rheumatoid arthritis might be changed over time: a nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2017;12:e0179081.
65. Johnsen SP. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs. *Arch Intern Med*. 2005;165:978.
66. Kim J, Lee J, Shin CM, Lee DH, Park B-J. Risk of gastrointestinal bleeding and cardiovascular events due to NSAIDs in the diabetic elderly population. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;3:e000133.
67. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M, et al. Exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2005;142:157–164.
68. Kohli P, Steg PG, Cannon CP, et al. NSAID use and association with cardiovascular outcomes in outpatients with stable atherothrombotic disease. *Am J Med*. 2014;127:53–60.
69. Krijthe BP, Heeringa J, Hofman A, Franco OH, Stricker BH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of atrial fibrillation: a population-based follow-up study. *BMJ Open*. 2014;4:e004059.
70. Lamberts M, Lip GYH, Hansen ML, et al. Relation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs to serious bleeding and thromboembolism risk in patients with atrial fibrillation receiving antithrombotic therapy: A nationwide cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;161:690–698.
71. Lapi F, Piccinini C, Simonetti M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cerebrovascular events in patients with osteoarthritis: a nested case-control study. *Intern Emerg Med*. 2016;11:49–59.
72. Laredo L, Rodríguez Á, Vargas E, Moreno A, Cruz A, Dios García J De. Asociación entre consumo de antiinflamatorios no esteroideos e insuficienciacardiacacongostiva [Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure]. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:658–660.
73. Lee TA, Bartle B, Weiss KB. Impact of NSAIDs on mortality and the effect of preexisting coronary artery disease in US veterans. *Am J Med*. 2007;120:9–16.
74. Levesque LE, Brophy JM, Zhang B. The risk for myocardial infarction with cyclooxygenase-2 inhibitors: a population study of elderly adults. *Ann Intern Med*. 2005;142:481–489.
75. Li C, Wang XR, Ji HJ, et al. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: medications and risk factors in China. *Clin Rheumatol*. 2017;36:1023–1029.
76. Lindhardsen J, Gislason GH, Jacobsen S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1515–1521.
77. Liu SS, Bae JJ, Bieltz M, Ma Y, Memtsoudis S. Association of perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs

- with postoperative myocardial infarction after total joint replacement. *Reg Anesth Pain Med.* 2012;37:45–50.
78. 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;163:481–486.
  79. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet.* 2004;363:1751–1756.
  80. Mangoni AA, Woodman RJ, Gaganis P, Gilbert AL, Knights KM. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident myocardial infarction and heart failure, and all-cause mortality in the Australian veteran community. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;69:689–700.
  81. Mangoni AA, Woodman RJ, Gilbert AL, Knights KM. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of ischemic and hemorrhagic stroke in the Australian veteran community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:490–498.
  82. McGettigan P, Han P, Jones L, Whitaker D, Henry D. Selective COX-2 inhibitors, NSAIDs and congestive heart failure: Differences between new and recurrent cases. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65:927–934.
  83. Olsen AMS, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: A nationwide cohort study. *Circulation.* 2012;126:1955–1963.
  84. Olsen AMS, Gislason GH, McGettigan P, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA.* 2015;313:805.
  85. Patel TN, Goldberg KC. Use of aspirin and ibuprofen compared with aspirin alone and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2004;164:852–856.
  86. Pontes C, Marsal JR, Elorza JM, Aragón M, Prieto-Alhambra D, Morros R. Analgesic use and risk for acute coronary events in patients with osteoarthritis: a population-based, nested case-control study. *Clin Ther.* 2018;40:270–283.
  87. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet.* 2002;360:1071–1073.
  88. Ray WA, Varas-Lorenzo C, Chung CP, et al. Cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009;2:155–163.
  89. Roumie CL, Mitchel EF, Kaltenbach L, Arbogast PG, Gideon P, Griffin MR. Nonaspirin NSAIDs, cyclooxygenase 2 inhibitors, and the risk for stroke. *Stroke.* 2008;39:2037–2045.
  90. Roumie CL, Choma NN, Kaltenbach L, Mitchel EF, Arbogast PG, Griffin MR. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events—stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:1053–1063.
  91. Sanchez Serrano JL, Burillo JMT, Arias AA, Carreras MIM, Gámez JCV. Cardiovascular risk associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Rev Esp Salud Publica.* 2015;89:607–613.
  92. Sanchez Serrano JL, Burillo JMT, Arias AA, Ferrer EZ, Lluch MTG, Gámez JCV. Cardiovascular risk associated with the use of non steroidal anti-inflammatory drugs, cases and controls study in a health care area in Spain. *Int J Pharmacol.* 2016;12:612–616.
  93. Schmidt M, Pedersen L, Maeng M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and cardiovascular risks after coronary stent implantation. *Pharmacotherapy.* 2011;31:458–468.
  94. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, Rothman KJ, Sorensen HT. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. *BMJ.* 2011;343:d3450.
  95. Schmidt M, Christiansen CF, Horváth-Puhó E, Glynn RJ, Rothman KJ, Sørensen HT. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1326–1333.
  96. Schmidt M, Hovath-Puhó E, Christiansen CF, Petersen KL, Botker HE, Sørensen HT. Preadmission use of nonaspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs and 30-day stroke mortality. *Neurology.* 2014;83:2013–2022.
  97. Shin J-Y, Park M-J, Lee SH, et al. Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. *BMJ.* 2015;351:h3517.
  98. Solomon DH, Avorn J, Stürmer T, Glynn RJ, Mogun H, Schneeweiss S. Cardiovascular outcomes in new users of coxibs and nonsteroidal antiinflammatory drugs: High-risk subgroups and time course of risk. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1378–1389.
  99. Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ, et al. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthritis Care Res.* 2008;59:1097–1104.
  100. Sondergaard KB, Gislason G. NSAIDs and cardiac arrest. *Eur Heart J.* 2017;38:1788–1789.
  101. Spalding WM, Reeves MJ, Whelton A. Thromboembolic cardiovascular risk among arthritis patients using cyclooxygenase-2-selective inhibitor or nonselective cyclooxygenase inhibitor nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Ther.* 2007;14:3–12.
  102. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* 2006;55:531–536.
  103. Thöne K, Kollhorst B, Schink T. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of acute myocardial infarction in the general German population: a nested case-control study. *Drugs Real World Outcomes.* 2017;4:127–137.
  104. Tsai WC, Ou TT, Yen JH, Wu CC, Tung YC. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: A nationwide case-control study. *PLoS One.* 2015;10:1–13.
  105. van der Linden MW, van der Bij S, Welsing P, Kuipers EJ, Herings RMC. The balance between severe cardiovascular and gastrointestinal events among users of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:668–673.
  106. Van Staa TP, Rietbrock S, Setakis E, Leufkens HGM. Does the varied use of NSAIDs explain the differences in the risk of myocardial infarction? *J Intern Med.* 2008;264:481–492.
  107. Wade KC, Ellenberg JH, Grosser T, et al. Exogenous estrogen does not attenuate the association between rofecoxib and myocardial infarction in perimenopausal women. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011;57:194–200.
  108. Wernli KJ, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Newcomb PA. Use of antidepressants and NSAIDs in relation to mortality in long-term breast cancer survivors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:131–137.
  109. Wu L-C, Leong P-Y, Yeo K-J, et al. Celecoxib and sulfasalazine had negative association with coronary artery diseases in

- patients with ankylosing spondylitis: a nation-wide, population-based case-control study. *Medicine*. 2016;95:e4792.
110. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332:1302.
111. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:1225–1236.
112. U.S. Food and Drug Administration. Postmarket drug safety information for patients and providers—information for healthcare professionals: valdecoxib (marketed as Bextra). Center for Drug Evaluation and Research. 2005. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm429364.htm>. Accessed June 4, 2017.
113. Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJV, et al. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation*. 2006;114:1028–1035.
114. Gutiérrez Dávila JM, RoncancioVillamil GE. Capítulo XIV: Manifestaciones cardíacas de la enfermedad sistémica [Cardiac manifestations of systemic disease]. In: Charria García DJ, Guerra Leon PA, ManzurJattin F, et al, eds. *Texto de Cardiología [Cardiology Text]*. Bogota, Colombia: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. 2007:1145–1253.

### Supporting Information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.





## Cardiovascular and gastrointestinal safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a case/non-case study

Luis Hermenegildo Martin Arias<sup>1</sup> · Antonio Martin Gonzalez<sup>2</sup> · Rosario Sanz Fadrique<sup>1</sup> · Esther Salgueiro<sup>3</sup> · Maria Sainz<sup>1</sup>

Received: 18 January 2018 / Accepted: 24 July 2018  
© Springer Nature Switzerland AG 2018

### Abstract

**Background** Coxibs cardiovascular (CV) safety continues being a current issue after rofecoxib worldwide withdrawal in 2004. **Objective** To evaluate the cardiovascular and gastrointestinal (GI) risk of coxibs through case/non-case study. **Setting** The Spanish Pharmacovigilance System for Human Use Drugs (FEDRA) and the Uppsala Monitoring Centre (VigiBase) databases. **Method** We identified adverse drug reactions (ADRs) cases reported under the MedDRA system organ classes of “cardiac disorders”, “vascular disorders”, “nervous system disorder” and “gastrointestinal disorders”. Disproportionality was considered when the following criteria were met simultaneously: proportional reporting ratio (PRR)  $\geq 2$ , 95% confidence interval lower limit of reporting odds ratio (ROR)  $> 1$ , Chi square test ( $\chi^2$ )  $\geq 4$ ; and number of ADR reports ( $n$  rep.)  $> 3$ . **Main outcome measure** Potential disproportionality between cardiovascular and GI ADRs as reported to FEDRA and VigiBase and the use of coxibs. **Results** We found association between coxibs and CV-ADRs in FEDRA [PRR 2.11 (95% CI 1.97–2.27); ROR 2.53 (95% CI 2.29–2.89);  $\chi^2$  367.81;  $n$  rep., 561] and VigiBase [PRR 2.67 (95% CI 2.64–2.71); ROR 3.26 (95% CI 3.20–3.31);  $\chi^2$  23,950.93;  $n$  rep., 21,047]; and between coxibs and GI-ADRs in VigiBase [PRR 2.91 (95% CI 2.84–2.97); ROR 3.08 (95% CI 3.01–3.16);  $\chi^2$  8762.82;  $n$  rep. 6954]. No association was found between coxibs and GI-ADRs in FEDRA. **Conclusion** The association found support a potential coxibs class effect in terms of cardiovascular safety. Classical NSAIDs GI risk may be higher than that for coxibs.

**Keywords** Cardiovascular disease · Cyclooxygenase 2 inhibitors · Epidemiologic study · Gastrointestinal disease · Non steroidal anti inflammatory agents

### Impacts on practice

- The results support a potential coxibs class effect in terms of cardiovascular safety
- Coxibs CV risk may be higher than that for Classical NSAIDs
- Classical NSAIDs GI risk may be higher than that for coxibs, although both pharmacological groups seem to have some risk of gastrointestinal events

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s11096-018-0705-x>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Antonio Martin Gonzalez  
antoniomargo86@gmail.com

<sup>1</sup> Centre for Drug Surveillance (CESME), School of Medicine, Valladolid University, Valladolid, Spain

<sup>2</sup> Department of Pharmacy, Sagrado Corazón Hospital, Valladolid, Spain

<sup>3</sup> Department of Pharmacology, School of Medicine, Oviedo University, Valladolid, Spain

### Introduction

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are some of the most frequently prescribed medications in current clinical practice. The primary indication of NSAIDs is the relief of both acute and chronic pain associated with chronic inflammatory rheumatic conditions. NSAIDs inhibit the two isoforms of the enzyme cyclooxygenase (COX-1 and COX-2). Their analgesic and anti-inflammatory effects are related to COX-2 inhibition, while COX-1 inhibition is involved in

the gastrointestinal (GI) adverse effects that are frequently associated with NSAIDs [1].

Due to their specific mechanism of action, selective cyclooxygenase-2 inhibitors (coxibs) seem to be associated with a lower incidence of GI adverse reactions when compared to classical NSAIDs. Indeed, some clinical trial has shown fewer GI complications in coxib group compared to classical NSAIDs [2–4]. However, the lack of a control group that includes subjects non-exposed to anti-inflammatory therapy prevents us from directly estimating the gastrointestinal risk excess associated with the use of coxibs in the clinical practice. Moreover, it should be also take into account that a series of irregularities and interpretations of the results of these clinical trials have been revealed, which has arisen doubts regarding the gastrointestinal risk of coxibs [5, 6].

Since their commercialization, there has been a strong concern that coxibs caused cardiovascular adverse effects associated with their mechanism of action. The VIGOR Study first showed that there was an actual coxib-associated cardiovascular (CV) risk, with a fourfold to fivefold increase in myocardial infarction risk in patients taking rofecoxib versus naproxen for rheumatoid arthritis [2]. Furthermore, following the release of the APPROVe Study results, rofecoxib was withdrawn worldwide in 2004, because the study showed an incidence of 3 thrombotic events per 400 patient-years [7]. Subsequently, a number of studies reporting an increased CV risk with celecoxib [8], etoricoxib [9] and valdecoxib were published [10]. Nonetheless, while awaiting the assessment of the benefit-risk balance for this drug class, celecoxib continues to be marketed worldwide, while etoricoxib is marketed in some European Union countries and Australia, and valdecoxib is marketed in a number of South American countries.

So far, very few data from pharmacovigilance databases have been published on both the CV and GI safety of coxibs. In addition, none of these studies have used the data on spontaneous reports from the Uppsala Monitoring Centre (VigiBase) database.

## Aim of the study

The objective of this study was to examine the CV and GI risks of celecoxib, etoricoxib and valdecoxib as compared to the CV and GI risks of the non-selective NSAIDs ibuprofen, diclofenac and naproxen originated from the pharmacovigilance systems.

## Ethics approval

This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

## Method

### Case/non-case design

A case/non-case design was used. This approach can be used to calculate measures of disproportionality between the expected and the reported cases for a drug or group of drugs and a given adverse drug reaction (ADR) in a pharmacovigilance database [11, 12]. This design is based on mathematical procedures, which provide a risk estimator by comparing the reported incidence of a given ADR among the individuals exposed to a drug versus the reported incidence among non-exposed. Reports involving the ADR of interest are considered as cases, whereas the remaining reports are non-cases. In the absence of disproportionality, it is assumed that exposure to the drug and ADR occurrence are two independent phenomena, and therefore the proportion of ADR reports would be expected to be similar in the exposed and non-exposed groups. Disproportionality for a particular ADR-drug relationship in a pharmacovigilance database may be indicative of an association between this drug and this ADR.

### Data source

In this study, we used the Spanish Pharmacovigilance System for Medicinal Products for Human Use Database (FEDRA<sup>®</sup>, Spanish acronym for Spanish Pharmacovigilance Data on Adverse Reactions, version 2.0), and the World Health Organisation (WHO) VigiBase database [13]. FEDRA includes all the suspected ADRs reported to the Spanish Pharmacovigilance System since 1982 by healthcare professionals and the pharmaceutical industry, and, since 2013, by the users themselves. Before data inclusion, all reports are evaluated by qualified personnel at the Regional Pharmacovigilance Centres and coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). On the other hand, VigiBase was initiated in 1968 following the thalidomide tragedy, and is operated by the Uppsala Monitoring Centre (UMC) [14]. VigiBase is the largest pharmacovigilance database in the world, with more than 12 million suspected ADR cases, which are reported to the UMC by the national centres integrating the WHO International Pharmacovigilance Program (WIPP). Currently, 131 countries participate in the WIPP [15].

### Case selection

For the analysis, we selected spontaneous reports registered between the drug authorization date and the search date (January 16, 2016). MedDRA terminology is categorised into five hierarchical levels: SOC (system organ class),



HLGT (high level group terms), HLT (high level terms), PT (preferred terms), and LLT (low level terms). The search was made at HLGT level. For CV cases we selected reports which contained ADRs included in the SOC terms ‘cardiac disorders’, ‘vascular disorders’ ‘nervous system disorders’. For GI cases, we searched reports with ADRs from the SOC ‘gastrointestinal disorders’. The HGLTs selected from each SOC are shown in supplemental material Table S1. All reports containing any of the selected drugs (i.e. celecoxib, etoricoxib, valdecoxib, ibuprofen, naproxen, or diclofenac) were considered ‘exposures’, regardless of whether the specific drug was suspected to have caused the ADR or not. For the coxib group, we chose drugs that were marketed worldwide on the study initiation date. For the non-selective NSAID group, we chose ibuprofen for its broad use in clinical practice; we also included diclofenac, because it is considered to have the highest GI risk in this group [16], and naproxen, as it is considered to be among the drugs with the lowest CV risk in this group [17].

When analysing the CV risk of coxibs, reports containing the HLT “gastrointestinal haemorrhages” were excluded in order not to overestimate the CV risk because of the high number of gastrointestinal hemorrhages presumably reported with NSAIDs. Also, the ADRs corresponding to the HGLTs “cardiac disorder signs and symptoms” and “decreased and nonspecific blood pressure disorders and shock” were excluded because they were found to be excessively unspecific and might act as “noise” in analysing coxib CV safety.

When analysing GI risk, we excluded reports containing ADRs from the HLGT ‘gastrointestinal signs and symptoms’, as it includes very unspecific ADRs, notably nausea and vomiting which are the most reported GI disorders and not related with the objective of the study.

### Data statistical analysis

For the disproportionality assessment, the proportional reporting ratio (PRR), the reporting odds ratio (ROR), and the Chi square test ( $\chi^2$ ) were used, according to the recommendations by the British and Dutch Drug Safety Committees [18, 19]. The PRR is a measure for the proportion of reports involving the drug under investigation and containing the ADR of interest. It provides a comparison against the proportion of reports for the rest of drugs containing the same ADR. The ROR is defined as the ratio between the likelihood for a report to contain the association *drug under study-ADR of interest* and the likelihood for a report to contain the association *ADR of interest-rest of drugs in the database*. The  $\chi^2$  test provides a statistical parameter comparing the data actually observed in the database against the data on the drug-ADR association expected by the investigator. In our study, we considered that there was a

potential association between drugs and ADR when the PRR was  $\geq 2$ , the  $\chi^2$  was  $\geq 4$  and the number of reports containing the association was  $> 3$  [20]. As an additional criterion, we included the requirement that the 95% confidence interval for the ROR should be  $> 1$  [21]. Thus, we obtained a composite endpoint comprising four criteria. Of note, the composite criteria for consider that association exists between drugs and ADR used in this study were more restrictive than the usual separate criteria.

For the estimation of disproportionality indicators, we used a  $2 \times 2$  contingency table based on the data contained in the database (Fig. 1). Thus,  $PRR = [(a/c) \times (a + b/c + d)]$  and  $ROR = [(a/b) \times (c/d)]$ .

## Results

On January 16, 2016, FEDRA database comprised 217,351 spontaneous reports of suspected ADRs, of which 46,349 (21.3%) included CV and 26,619 (12.2%) included GI ADRs. In turn, on that date, Vigibase had 12,512,232 reports of suspected ADRs, of which 1,192,022 (9.5%) included CV and 1,657,339 (13.2%) included GI ADRs.

The datasets generated and/or analysed during the study are available from the corresponding author on request.

### Cardiovascular risk

In accordance with the pre-established criteria in this study, we found association between coxibs and CV events in both FEDRA [PRR (95% CI): 2.11 (1.97–2.27); ROR (95% CI): 2.53 (2.29–2.79);  $\chi^2$ : 367.81;  $n$  rep: 561] and Vigibase [PRR (95% CI): 2.67 (2.64–2.71); ROR (95%

		Adverse reaction	
		Adverse reaction of interest	Other adverse reactions
Exposition	Exposition of interest	a	b
	Other expositions	c	d

**Fig. 1**  $2 \times 2$  Contingency table for proportional reporting ratio (PRR), reporting odds ratio (ROR) and Chi square ( $\chi^2$ ) estimation

**Table 1** Association between cardiovascular adverse reactions and exposure to COXIBs or non-selective NSAIDs and cardiovascular adverse reactions in FEDRA (1985–2016) and Vigibase (1973–2016)

Drug	Number of cases <sup>a</sup>	PRR (95% CI)	ROR (95% CI)	$\chi^2$
<b>FEDRA</b>				
COXIBs	561	2.11 (1.97–2.27)	2.53 (2.29–2.79)	367.81
Celecoxib	241	1.59 (1.42–1.78)	1.75 (1.52–2.02)	60.47
Etoricoxib	322	2.71 (2.48–2.96)	3.67 (3.20–4.21)	393.61
Non-selective NSAIDs	908	0.74 (0.66–0.88)	0.72 (0.60–0.86)	87.91
Diclofenac	374	0.78 (0.71–0.86)	0.76 (0.68–0.84)	26.05
Ibuprofen	422	0.75 (0.68–0.82)	0.72 (0.65–0.80)	41.00
Naproxen	127	0.72 (0.61–0.86)	0.70 (0.58–0.84)	15.15
<b>Vigibase</b>				
COXIBs	21,047	2.67 (2.64–2.71)	3.26 (3.20–3.31)	23,950.93
Celecoxib	14,443	2.43 (2.40–2.47)	2.88 (2.82–2.93)	13,320.09
Etoricoxib	1185	1.54 (1.46–1.62)	1.63 (1.54–1.74)	247.48
Valdecoxib	7087	5.43 (5.35–5.52)	10.21 (9.88–10.56)	28,141.91
Non-selective NSAIDs	10,127	0.45 (0.44–0.46)	0.43 (0.42–0.43)	7422.06
Diclofenac	3260	0.46 (0.45–0.48)	0.44 (0.42–0.45)	1677.01
Ibuprofen	4167	0.49 (0.48–0.51)	0.47 (0.45–0.48)	2402.44
Naproxen	3014	0.42 (0.41–0.44)	0.40 (0.38–0.41)	2326.05

PRR indicates proportional reporting ratio, ROR reporting odds ratio,  $\chi^2$  Chi square test; NSAIDs nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COXIBs selective cyclooxygenase-2 inhibitors

<sup>a</sup>One case can contain more than one of the selected drugs, so the sum of the reported cases for each drug may not matches the total number of cases for the entire group of drugs

CI): 3.26 (3.20–3.31);  $\chi^2$ : 23,950.93; *n* rep: 21,047] (Table 1). After valdecoxib was excluded from Vigibase data analyses—valdecoxib is not marketed in Spain so it is not included in FEDRA analyses—the results in both databases approach [Celecoxib + etoricoxib in Vigibase: PRR (95% CI): 2.32 (2.28–2.35); ROR (95% CI): 3.26 (3.20–3.31);  $\chi^2$ : 23,950.93; *n* rep: 15,697]. This association has been also found for each drug separately, being the risk higher for valdecoxib (found in Vigibase). For celecoxib the risk is higher in Vigibase [PRR (95% CI): 2.43 (2.40–2.47)] than that found in FEDRA [PRR (95% CI): 1.59 (1.42–1.78)]; but contrast, etoricoxib, has higher risk found in FEDRA [PRR (95% CI): 2.71 (2.48–2.96)] than that found in Vigibase [PRR (95% CI): 1.54(1.46–1.62)].

On the contrary, we did not find association between the selected non-selective NSAIDs and CV events in either database. FEDRA [PRR (95% CI): 0.74 (0.66–0.88); ROR (95% CI): 0.72 (0.60–0.86);  $\chi^2$ : 87.91; *n* rep: 908] and Vigibase [PRR (95% CI): 0.45 (0.44–0.46); ROR (95% CI): 0.43 (0.42–0.43);  $\chi^2$ : 7422.06; *n* rep: 10,127] (Table 1). There is no association neither for the drugs separately.

### Gastrointestinal risk

In this study, the association criteria between the coxibs and GI events in the Vigibase were met [PRR (95% CI): 2.91

(2.84–2.97); ROR (95% CI): 3.08 (3.01–3.16);  $\chi^2$ : 8762.82; *n* rep: 6954], but they were not met in the FEDRA database [PRR < 2] [PRR (95% CI): 1.98 (1.64–2.39); ROR (95% CI): 2.04 (1.67–2.48);  $\chi^2$ : 51.65; *n* rep: 106] (Table 2). When valdecoxib was excluded from the analysis in order to compare Vigibase data versus FEDRA data, the association criteria between celecoxib and etoricoxib and GI events were still met [PRR (95% CI): 3.10 (3.03–3.18); ROR (95% CI): 3.31 (3.23–3.40);  $\chi^2$ : 9179.77; *n* rep: 6381].

On the other hand, we did find association between the non-selective NSAIDs and GI events in both FEDRA and Vigibase (Table 2).

### Discussion

Considering that traditional non-selective NSAIDs and coxibs have similar analgesic as well as anti-inflammatory efficacy, as has been conclusively shown by many published studies (Table 3), the CV and GI safety profiles of each drug should be the main criterion for selecting the most appropriate NSAID for individual patients. In the United Kingdom, approximately 2000 people die each year as a result of GI ADRs caused by NSAIDs [22]. Therefore, selecting the drug with the best safety profile in each case should be a matter of great concern to clinicians.

It was the aim of this investigation to address the potential association of coxibs with the occurrence of CV and GI

**Table 2** Association between gastrointestinal adverse reactions and exposure to COXIBs or non-selective NSAIDs and serious gastrointestinal adverse reactions in FEDRA (1985–2016) and VigiBase (1973–2016)

Drug	Number of cases <sup>a</sup>	PRR (95% CI)	ROR (95% CI)	X <sup>2</sup>
<b>FEDRA</b>				
COXIBs	106	1.98 (1.64–2.39)	2.04 (1.67–2.48)	51.65
Celecoxib	68	2.25 (1.78–2.84)	2.32 (1.82–2.98)	47.53
Etoricoxib	39	1.69 (1.24–2.30)	1.72 (1.25–2.38)	11.14
Non-selective NSAIDs	867	3.82 (3.28–4.44)	4.17 (3.52–4.94)	322.16
Diclofenac	425	3.96 (3.61–4.35)	4.34 (3.91–4.81)	906.55
Ibuprofen	316	2.45 (2.20–2.73)	2.56 (2.28–2.88)	265.40
Naproxen	154	3.79 (3.26–4.41)	4.14 (3.49–4.90)	318.38
<b>VigiBase</b>				
COXIBs	6954	2.91 (2.84–2.97)	3.08 (3.01–3.16)	8762.82
Celecoxib	5714	3.17 (3.09–3.25)	3.39 (3.30–3.49)	8574.99
Etoricoxib	573	2.41 (2.23–2.61)	2.52 (2.31–2.74)	485.57
Valdecoxib	703	1.73 (1.61–1.86)	1.77 (1.64–1.91)	224.66
Non-selective NSAIDs	24,581	3.75 (3.71–3.80)	4.08 (4.02–4.13)	47,695.33
Diclofenac	8995	4.20 (4.12–4.29)	4.65 (4.55–4.76)	22,087.27
Ibuprofen	8858	3.45 (3.38–3.52)	3.72 (3.64–3.80)	15,473.50
Naproxen	7463	3.44 (3.36–3.51)	3.71 (3.62–3.80)	13,013.70

PRR indicates proportional reporting ratio, ROR reporting odds ratio,  $\chi^2$  Chi square test, NSAIDs nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COXIBs selective cyclooxygenase-2 inhibitors

<sup>a</sup>One case can contain more than one of the selected drugs, so the sum of the reported cases for each drug may not matches the total number of cases for the entire group of drugs

**Table 3** The Oxford league table

Drug	Number of patients	Percentage with at least 50% relief	NNT <sup>a</sup>	Confidence interval
Etoricoxib 180/240	248	77	1.5	1.3–1.7
Valdecoxib 40 mg	473	73	1.6	1.4–1.8
Diclofenac 100 mg	411	67	1.9	1.6–2.2
Celecoxib 400 mg	298	52	2.1	1.8–2.5
Naproxen 440 mg	257	50	2.3	2.0–2.9
Ibuprofen 600 mg	203	79	2.4	2.0–4.2

Adapted from Ong CKS, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs [31]

<sup>a</sup>NNT indicates Number Needed to Treat

ADRs found in pharmacovigilance databases. To our knowledge, this is the first case/non-case study on coxibs comparing the analysis of the data coming from a national pharmacovigilance database (FEDRA) with those coming from a global pharmacovigilance database (VigiBase). We did find a study with a similar design, in which the authors examined a French pharmacovigilance database, and concluded that there was an association between rofecoxib and the reporting of thrombotic events [OR 4.21 (95% CI 1.97–8.61)] [23].

Regarding CV safety, our results support a potential coxib class effect that is in keeping with the results reported in several meta-analyses and systematic reviews, which are studies with sounder methodology [3, 9, 24, 25]. In our study, the VigiBase data analyses show some

differences between the individual drugs, with valdecoxib showing the highest risk, followed by celecoxib and etoricoxib. However, results from FEDRA are dissimilar, since the risk with etoricoxib is higher than that of celecoxib. A potential explanation for this discrepancy may be both the unequal sample sizes and the heterogeneity of the reports in the different national pharmacovigilance databases. Also, it should be borne in mind that etoricoxib is not approved in many countries participating in the OMS International Pharmacovigilance Program, which may influence the number of reports submitted to each national database.

In addition, we found no disproportionality, and therefore no association, between CV risk and non-selective NSAIDs



in both databases. The meta-analyses published so far have reported conflicting results [16, 24–26]. Indeed, Varas-Lorenzo et al. found an increased risk of stroke for diclofenac [RR 1.27 (1.08–1.48)], but not for ibuprofen [RR 1.10 (0.89–1.36)], while Trelle et al. noted increased risk of all studied CV events for ibuprofen and for diclofenac (except for myocardial infarction). Concordant with our results, the only finding shared with the meta-analyses reviewed is the lack of risk for naproxen.

As far as GI safety is concerned, our results support the hypothesis that coxibs do not have, in the setting of everyday clinical practice, the high action selectivity showed in theory and its use is associated with GI risk [2]. In fact, Vigibase data suggest that both coxibs and non-selective NSAIDs entail a high risk of GI ADRs; this risk seems to be smaller with coxibs. However, our results on FEDRA, according to our criteria, showed no association between GI ADRs and the coxib as a group since  $PRR < 2$ . Nevertheless, this association does exist for celecoxib alone. The disparity in the sample sizes of each database might explain the differences, thus FEDRA shows greater risk for non-selective NSAIDs. The literature review performed for this study shows similar results: lower GI risk for coxibs versus non-selective NSAIDs (meta-analyses by Jarupongprapa et al. [27], Moore et al. [28] and Mallen et al. [29]) but an increased GI risk for coxibs versus placebo (meta-analyses by Zeng et al. [30] and Castellsague et al. [16]).

In view of our results and those from earlier studies, the higher CV risk noted for coxibs and the similar GI safety profiles for coxibs and non-selective NSAIDs are the two factors that should condition the choice of the most appropriate drug for each patient by assessing its analgesic/anti-inflammatory equivalence. In this respect, one of the most useful drug selection strategies is the one proposed by Ong et al. [31], who recommend reserving coxibs as an alternative for patients who do not respond to or do not tolerate NSAIDs.

Due to reasons related to the CV safety of coxibs, several countries have now implemented measures, and the FDA requested the inclusion of a black-box warning, in the celecoxib prescribing information, about the increased risk of serious CV events. Additionally, the EMA valdecoxib withdrawal report considering data on serious skin reactions included a cardiovascular safety review with an unfavourable benefit/risk balance [32]. Likewise, Health Canada released a safety note limiting the maximum dose of celecoxib to 200 mg/day [33].

Our study has a number of drawbacks related to the use of spontaneous reporting systems, such as under-reporting of ADRs, selective reporting (immediate serious ADRs associated with new drugs, like coxibs, are usually reported with higher frequency than long-latency

mild/moderate ADRs associated with well-known drugs, i.e., traditional NSAIDs), and spontaneous reports with incomplete information [34, 35]. In fact, one of the major limitations of our study was the lack of data on coxib and NSAID dosage and treatment duration, which are two factors known to influence the CV risk associated with these drugs [23, 36, 37]. Another important limitation of this study is the selection bias; patients at GI risk may have been prescribed coxibs more likely than non-selective NSAIDs and so determine results.

At any rate, studies like ours have the advantage of detecting, in the least time possible, drug-related safety concerns that could not be identified in clinical trials due to their intrinsic limitations (e.g., small sample size, short duration, or lack of an accurate reflection of standard clinical practice).

Even though our results are in keeping with previous studies, it should be stressed that research methods based on measuring disproportionality inside pharmacovigilance databases do not quantify true risk. Thus, PRR and ROR reflect an increased likelihood of reporting a given ADR; however, they cannot reflect the likelihood of occurrence of a certain ADR the population. Therefore, in a setting of signal generation, case/non-case studies are suitable to test one or more working hypotheses as a preliminary step to more sophisticated epidemiological case-control or cohort studies.

## Conclusion

Spanish pharmacovigilance database—FEDRA—and WHO pharmacovigilance database—Vigibase—show increased risks for cardiovascular adverse reactions for coxibs (celecoxib, etoricoxib and valdecoxib) but not for non-selective NSAIDs (diclofenac, ibuprofen and naproxen), which could indicate that non-selective NSAIDs have better cardiovascular profile.

On the other hand, both groups show increased gastrointestinal risk in the two databases; this risk is higher with non-selective NSAIDs.

Risk-benefit balance should be assessed for each individual patient when prescribing NSAIDs. Cardiovascular and gastrointestinal risks should be evaluated.

**Funding** No funding was received for preparation of the manuscript.

**Conflicts of interest** The authors declare that they have no conflicts of interest.

## References


1. Wood AJ, FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med.* 2001;345:433–42.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1520–8.
3. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis The CLASS Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000;284:1247–55.
4. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2006;368:1771–81.
5. Juni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX-2 inhibitors superior to traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2002;324:1287–8.
6. Boers M. Seminal pharmaceutical trials: maintaining masking in analysis. *Lancet.* 2002;360:100–1.
7. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005;352:1092–102.
8. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005;352:1071–80.
9. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med.* 2006;99:132–40.
10. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoelt A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005;352:1081–91.
11. Capellà D, Pedrós C, Vidal X, Laporte J-R. Case-population studies in pharmacoepidemiology. *Drug Saf.* 2002;25:7–19.
12. Almenoff JS, Pattishall EN, Gibbs TG, DuMouchel W, Evans SJW, Yuen N. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82:157–66.
13. VigiLyze. Uppsala Monitoring Centre. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. 2017. <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>. Accessed 30 Apr 2018.
14. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR database system: basic facts. *Drug Inf J.* 2008;42:409–19.
15. Uppsala Monitoring Centre. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. 2018. <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/who-programme-members/>. Accessed 20 May 2018.
16. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications. *Drug Saf.* 2012;35:1127–46.
17. Bhala N, Embeson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382:769–79.
18. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf Engl.* 2001;10:483–6.
19. van Puijtenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf Engl.* 2002;11:3–10.
20. Aronson JK. Side effects of drugs annual: a worldwide yearly survey of new data and trends in adverse drug reactions. 1st ed. London: Elsevier; 2011.
21. van Puijtenbroek EP, Bate A, Leufkens HGM, Lindquist M, Orre R, Egberts ACG. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11:3–10.
22. Jones R. Efficacy and safety of COX 2 inhibitors. *BMJ.* 2002;325:607–8.
23. Sommet A, Grolleau S, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. Was the thrombotic risk of rofecoxib predictable from the French Pharmacovigilance Database before 30 September 2004? *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:829–34.
24. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011;8:e1001098.
25. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7086.
26. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scotti L, et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies: stroke and NSAIDs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20:1225–36.
27. Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2013;48:830–8.
28. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R6.
29. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1359–66.
30. Zeng C, Wei J, Li H, Yang T, Gao SG, Li YS, et al. Comparison between 200 mg QD and 100 mg BID oral celecoxib in the treatment of knee or hip osteoarthritis. *Sci Rep.* 2015;5:1–13.
31. Ong CKS, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Med Res.* 2007;5:19–34.
32. European Medicines Agency. Post-authorisation evaluation of medicines for human use. Public statement on the suspension of the marketing authorisation for Bextra (valdecoxib) in the European Union. 2005. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2009/12/WC500018391.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018391.pdf). Accessed 11 July 2018.
33. Government of Canada HC. Summary Safety Review—Celecoxib (CELEBREX and generics)—assessing the risk of serious heart and stroke side effects at high doses relative to other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). 2016. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/celecoxib-eng.php>. Accessed 28 Apr 2018.
34. Laporte J-R, Capellà D. European medicines research: perspectives in pharmacotoxicology and pharmacovigilance. In: Fracchia GN, editor. Biomedical and health research. Amsterdam: IOS Press; 1994. p. 370–90. ISBN: 90-5199-154-1.
35. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29:385–96.
36. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and

- traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332:1302–8.
37. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation*. 2008;117:2104–13.

REVIEW  
ARTICLE

doi: 10.1111/fcp.12430

## Gastrointestinal safety of coxibs: systematic review and meta-analysis of observational studies on selective inhibitors of cyclo-oxygenase 2

Luis Hermenegildo Martín Arias<sup>a</sup>, Antonio Martín González<sup>b\*</sup> , Rosario Sanz Fadrique<sup>a</sup>, Esther Salgueiro Vázquez<sup>c</sup><sup>a</sup>Centre for Drug Surveillance (CESME), School of Medicine, Valladolid University, Av/Ramon y Cajal N.º. 7, 47005 Valladolid, Spain<sup>b</sup>Department of Pharmacy, Sagrado Corazón Hospital, C/Fidel Recio N.º 1, 47002 Valladolid, Spain<sup>c</sup>Department of Pharmacology, School of Medicine, Oviedo University, Oviedo, Spain**Keywords**

adverse drug reactions, cyclo-oxygenase 2 inhibitors, gastrointestinal events, meta-analysis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Received 30 May 2018;  
revised 24 October 2018;  
accepted 30 October 2018\*Correspondence and reprints:  
antoniomargo86@gmail.com**ABSTRACT**

Prior meta-analyses have shown a higher gastrointestinal risk of nonselective NSAIDs versus placebo and a lower gastrointestinal risk of coxibs versus nonselective NSAIDs. However, the available data about gastrointestinal risk for coxibs versus placebo are scarce. The aim of this study was to review the current evidence on the use of coxibs and to evaluate the risk of gastrointestinal adverse outcomes (GAO) associated with coxibs versus nonexposed. Search was conducted on PubMed and Embase databases. We selected cohort observational, case-control, nested case-control and case-crossover studies that reported the risk of GAO associated with coxibs versus nonexposed as relative risk (RR), odds ratio (OR), hazard ratio (HR) or incidence rate ratio (IRR). It was estimated the pooled RR and the 95% confidence interval (CI) for coxibs both individually and as a whole by the DerSimonian and Laird method. Twenty-eight studies met inclusion criteria. Overall, coxibs were associated with a significant increment in the risk of GAO [RR 1.64 (95% CI 1.44–1.86)]. The analysis by individual drugs showed that etoricoxib [RR 4.85 (95% CI 2.64–8.93)] presented the highest gastrointestinal risk, followed by rofecoxib [RR 2.02 (95% CI 1.56–2.61)] and celecoxib [RR 1.53 (95% CI 1.19–1.97)]. Gastrointestinal risk was also high for the subgroups aged <65 years and low-dose coxibs. The use of coxibs is associated with a statistically significant increased risk of GAO, which would be high even for low-dose coxibs and <65-year-old subgroups. The risk would be higher for etoricoxib than for celecoxib and rofecoxib.

**INTRODUCTION**

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are some of the most frequently prescribed medications related to adverse drug reactions [1,2]. Selective inhibitors of type 2 cyclo-oxygenase (COX-2), also known as 'coxibs', were introduced in the market of analgesic/anti-inflammatory agents as a less gastrointestinal damaging alternative to nonsteroidal anti-inflammatory

drugs [3,4]. The worldwide broad consumption of anti-inflammatory drugs [5], along with the publication of the results from relevant clinical trials [6–9] and the sales promotion made by the pharmaceutical industry contributed to the conspicuous success of coxibs. However, there are still doubts about the improved gastrointestinal safety of coxibs compared to that of nonselective NSAIDs in the setting of long-term clinical practice. In clinical trials, the lack of a control group



that includes subjects nonexposed to anti-inflammatory therapy prevents us from directly estimating the gastrointestinal risk excess associated with the use of coxibs in the clinical practice. Furthermore, the doses used in clinical trials are usually higher than those prescribed by doctors in the clinical setting. On the other hand, subjects on combined therapy with two or more drugs that cause damage to the gastrointestinal system (e.g. antiaggregants, anticoagulants or corticoids), as well as the populations presenting multiple risk factors for gastrointestinal adverse outcomes are not usually adequately represented in clinical trials.

So far, most meta-analyses of controlled clinical trials have also included studies with an active control group (subjects on nonselective NSAIDs therapy, with or without gastroprotective treatment) [10–13]. In addition, we encountered two meta-analyses of clinical trials that included a control group with subjects receiving placebo. Zeng *et al.* [14] found a higher risk of upper gastrointestinal events for celecoxib at both 200 and 100 mg/day, while Bhala *et al.* [15] noted a high risk of upper gastrointestinal complications for coxibs, such as bleeding, perforation and obstruction [RR 1.81 (95% CI 1.17–2.81)].

The aim of our investigation was to analyse the risk of gastrointestinal events associated with coxibs versus nonexposed to anti-inflammatory therapy. For this purpose, we conducted a meta-analysis of observational studies following the PRISMA guidelines on systematic reviews (<http://www.prisma-statement.org/>). We identified two published meta-analyses of observational studies with a design similar to ours [16,17]. However, it is our belief that the restriction of search to events involving exclusively the upper gastrointestinal tract, the lack of a subgroup analysis for subjects on combined treatment with gastrolesive drugs or gastroprotective medication, the utilization of only one database (i.e. Medline), and the restriction of search to 2011, fully justify the execution of a new meta-analysis aimed to dispel the current doubts about the gastrointestinal safety of coxibs.

## MATERIALS AND METHODS

### Search strategy and selected studies

We carried out a search of studies published between 1 October 1999 (date of marketing approval of rofecoxib) and 1 September 2017 based on PubMed y Embase databases. Language was restricted to English, Spanish, French and Italian. We used medical subject headings

(MeSH) for the search in PubMed and Emtrée subject headings for the search in Embase, both in combination with free text in order to identify the names of the different coxibs, the pharmacological group, the mechanism of action, the study design and the terms related to gastrointestinal risks and events. The detailed information on the search strategy is available elsewhere (see Data S1. No published protocol was followed). In addition, we conducted a manual search of the references contained in the relevant articles and previously published meta-analyses.

After the elimination of duplicate articles, we screened the titles and abstracts of the eligible studies. Inclusion criteria for studies to be selected were as follows: 1/cohort observational, case-control, nested case-control or case-crossover study; 2/subjects >18 years old on active treatment when the study was conducted; 3/reporting a value for the risk ratio (RR), odds ratio (OR), hazard ratio (HR) or incidence rate ratio (IRR) with a 95% CI for any gastrointestinal event associated with either an individual coxib or with coxibs as a pharmacological group; and 4/inclusion of a control group consisting of subjects nonexposed to anti-inflammatory therapy or subjects with no gastrointestinal events in the case of cohort and case-control studies, respectively.

We excluded incomplete studies (i.e. letters to the editor, comments, oral presentations and case series) since it was very unlikely that they met the inclusion criteria and to avoid both an increased in heterogeneity and to keep the highest average quality among studies. Likewise, we excluded observational studies based on data from clinical trials and studies that included subjects with oncological diseases who had been operated on or were being treated with coxibs administered by the intravenous route. When the reason for exclusion was not sufficiently clear based on only the abstract reading, we screened the entire article.

To avoid case duplications when two studies shared the database, study period and measured outcomes, we excluded the study with the least duration.

Any discrepancies in the selected studies were resolved by consensus among the authors.

### Data collection and quality of selected studies

A standardized data collection form was used to extract the following information from the selected studies: name of the principal author, recruitment year, follow-up period, publication year, country where the study was conducted, study design, number, age and sex of



subjects, drug(s) under investigation, target gastrointestinal event(s), potential confounding factors that were adjusted for and risk estimator(s) utilized in the study and its value with 95% CI. When available, we gathered information on the doses and treatment duration. When the information reported in the study was incomplete, we did not contact the study authors to fill out the form.

The gastrointestinal conditions identified in the selected studies were categorized under the common term 'gastrointestinal adverse outcomes' (GAO; see Table I).

The methodological quality of each study was evaluated using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) [18]. This scale is composed of three quality parameters, namely selection, comparability and exposure/results. The NOS assigns a maximum score of four, two and three points for the first, second and third quality parameters, respectively. Thus, a top quality study would obtain nine points. A score between six and eight points indicates intermediate quality, while a score <6 corresponds to a poor quality study. To increase the homogeneity between the studies, those with a NOS score less than four were excluded.

### Statistical analysis

We estimated the pooled RR of GAO and the 95% CI for coxibs (individually and as a pharmacological group) versus nontreatment based on the risk values reported in each study using the generic inverse variance method of DerSimonian and Laird [19]. This method assigns a weight to each study of a meta-analysis as a function of their standard errors. The OR, HR and IRR were used as good estimators of RR to carry out the statistical estimations, since gastrointestinal events are considered to be unusual [20].

The statistical analysis was conducted using a random effects model to take into consideration the potential variability in each study and between the studies included in the meta-analysis, resulting from differences in the study design, target population and drugs under investigation. To boost the statistical power, the results from the cohort studies were combined with those from the case-control, nested case-control and case-crossover studies. We developed the forest plot of the random effects model for coxibs as a pharmacological group. If a study reported results for both individual coxibs and coxibs as a group, precedence was given to the estimations for coxibs as a pharmacological group.

We planned a subgroup analysis including stratification by study design, doses and treatment duration, subjects' age and use of concomitant medication, such as antiaggregants/anticoagulants and gastroprotective agents.

The meta-analysis statistical heterogeneity was evaluated by the Cochrane chi-square test. A high chi-square value in relation to its degrees of freedom provides potential evidence for heterogeneity of the intervention effects. Statistically significant heterogeneity was considered when  $P < 0.05$ . The Cochrane chi-square test was supplemented with the Higgins statistic ( $I^2$ ), which quantify the between-studies variability resulting from the heterogeneity (not due to chance). A value ranging from 0% to 25% indicates that heterogeneity is negligible, while a value between 26% and 50% is indicative of low heterogeneity, 51–75% intermediate heterogeneity and 76–100% high heterogeneity [21].

To check the robustness of results, a sensitivity analysis was performed. The aim of this analysis was to evaluate the individual impact of each study by estimating the pooled RR in the absence of each of the studies. Additionally, we conducted a repeat analysis by including only the studies that reported the results adjusted for the main confounding variables (i.e. subjects' age, history of gastrointestinal events, use of de gastroprotective medication and concomitant treatment with gastrolesive drugs). To verify the consistency of the main analysis results, we estimated the RR value from the studies identified by the initial search and which were not included in the meta-analysis that compared, in one hand, the risk of GAO for coxibs versus nonselective NSAIDs and, in the other hand, the risk of GAO for nonselective NSAIDs and aspirin versus nontreatment.

The publication bias was evaluated by visualizing the funnel plot and the Egger regression test [22].

Data statistical analysis was performed using REVIEW MANAGER 5.3 software from the Cochrane Collaboration (London, UK).

## RESULTS

### Characteristics and quality of the selected studies

A total of 1 994 candidate studies met the inclusion criteria (Figure 1). After exclusion of duplicates, we reviewed 1 861 titles/abstracts. A total of 357 of these 1 861 were selected for full-length article review. Following inclusion criteria application, 28 articles about coxibs versus nontreatment, of which 4 was cohort

Table 1 Characteristics of included studies.

Author, year of publication	Source population	Study population	Study design and time period	Outcome evaluated	Case definition	Newcastle-Ottawa Scale
Abraham et al., 2008 [24]	Veterans Affairs facilities; EEUJ	N = 481 980, 97.8% men, >65 years	Cohort, 2000–2002	UGIE (duodenal, gastric or peptic ulcer, GI haemorrhage, GI perforation)	Endoscopy	7*
Battistella et al., 2005 [28]	Administrative Health Care Databases, Ontario (Canada)	N = 66 014, 48.8% men, >65 years	Nested case-control, 2000–2001	UGIB (duodenal, gastric, gastrojejunal or peptic ulcer bleeding, duodenitis or gastritis bleeding, GI haemorrhage)	ICD codes	6*
Castellsague et al., 2009 [27]	Saskatchewan Health Services, Canada	N = 20 728, 49.1% men, 20–89 years	Nested case-control, 1999–2001	UGIC (bleeding peptic ulcer, GI haemorrhage, GI obstruction, GI perforation)	Endoscopy	8*
Castellsague et al., 2013 [26]	Selected Hospital Service Database, Italy	N = 29 746, 42.3% men, 20–89 years	Nested case-control, 2001–2008	UGIC (bleeding peptic ulcer, GI haemorrhage, GI obstruction, GI perforation)	Endoscopy	8*
Chang et al., 2011 [23]	National Health Insurance Database, Taiwan	N = 1 297, 55.9% men, >20 years	Case-crossover, 2006	LGIE (angiodysplasia, diverticulitis small bowel or diverticulitis colon bleeding, colon/rectum haemorrhage, intestine perforation)	ICD codes	7*
Chang et al. (2), 2011 [25]	National Health Insurance Database, Taiwan	N = 40 635, 63.2% men, >20 years	Case-crossover, 2006	UGIE (duodenal, gastric, gastrojejunal or peptic ulcer, ulcer, duodenitis, gastritis, GI haemorrhage)	ICD codes	7*
Crooks et al., 2013 [29]	General Practice Research Database, United Kingdom	N = 97 991, Not indicated, >18 years	Case-control, 1997–2010	Non variceal UGIB	ICD codes	6*
Etrman et al., 2009 [30]	Health Insurance and Vital Statistics Databases, Quebec (Canada)	N = 68 313, 67.6% men, >65 years	Nested case-control, 1995–2004	UGIB (duodenal, gastric, gastrojejunal or oesophageal bleeding, haematemesis, GI bleeding)	ICD codes	7*
Garcia Rodriguez et al., 2007 [31]	Health Improvement Network Database, United Kingdom	N = 11 561, Not indicated, 40–85 years	Nested case-control, 2000–2005	UGIC (duodenal, gastric or peptic ulcer bleeding or perforation)	Computer medical history	6*
Garcia Rodriguez et al., 2011 [32]	Health Improvement Network Database, United Kingdom	N = 22 049, Not indicated, 40–84 years	Nested case-control, 2000–2007	UGIB (bleed located in stomach or duodenum)	Computer medical history	6*
Hein Salmivaara et al., 2007 [33]	National Prescription register and Hospital Discharge Databases, Finland	N = 50 971, 57.1% men, >18 years	Case-control, 2000–2004	UGIE (duodenal, gastric, gastrojejunal or peptic ulcer, GI haemorrhage, perforation)	ICD codes	6*
Hippisley-Cox et al., 2005 [34]	QRESEARCH Database, United Kingdom	N = 98 274, 52.6% men, >25 years	Nested case-control, 2000–2004	UGIE (duodenal, gastric, gastrojejunal or peptic ulcer, GI haemorrhage, perforation)	ICD codes	6*

Table I Continued

Author, year of publication	Source population	Study population	Study design and time period	Outcome evaluated	Case definition	Newcastle-Ottawa Scale
Humes et al., 2011 [35]	General Practice Research Database, United Kingdom	N = 9 879, 38.6% men, >45 years	Case-control, 1990–2005	Diverticular perforation	Endoscopy	5*
Lanas et al., 2006 [36]	Spanish Association of Gastroenterology Network, Spain	N = 8 309, 59.1% men, 20–85 years	Case-control, 2001–2004	UGIB (haematemesis or melena with peptic lesions)	Endoscopy	7*
Lanas et al., 2015 [37]	Spanish Association of Gastroenterology Network, Spain	N = 2 016, 60.7% men, 20–90 years	Case-control, 2009–2013	GI bleeding (haematemesis, melena, red blood per rectum)	Endoscopy	8*
Laporte et al., 2004 [38]	Selected Hospital Databases, Italy/Spain	N = 10 006, Not indicated, >18 years	Case-control, 1998–2001	UGIB: bleeding cause by duodenal or gastric ulcer or erosions	Endoscopy	5*
Lin et al., 2013 [39]	National Health Insurance Database, Taiwan	N = 3 238, 58.6% men, >18 years	Cohort, 1995–2000	LGIB (colon diverticulitis or rectal bleeding, melena) UGIB (duodenal, gastric, gastrojejunal or peptic ulcer bleeding, duodenitis or gastritis bleeding, GI haemorrhage)	ICD codes	7*
Mamdani et al., 2002 [40]	Administrative Health Care Databases, Ontario (Canada)	N = 143 969, 40.9% men, >65 years	Cohort, 2000–2001	UGIB (duodenal, gastric, gastrojejunal or peptic ulcer bleeding, GI haemorrhage)	ICD codes	6*
Marrá et al., 2012 [41]	British Columbia Services Plan Database, Canada	N = 4 266, 28.1% men, >18 years	Cohort, 1996–2006	GI event (haemorrhage, perforation or ulcerations in the lower or the upper GI tract)	ICD codes	4*
Nagata et al., 2014 [42]	National Center for Global Health and Medicine, Tokyo (Japan)	N = 3 677, 62% men, >18 years	Case-control, 2009–2013	LGIB (melena or rectal bleeding with no evidence of a source on upper endoscopy)	Endoscopy	6*
Nagata et al. (2), 2014 [43]	National Center for Global Health and Medicine, Tokyo (Japan)	N = 911, 66% men, >18 years	Case-control, 2009–2013	Diverticular colon bleeding	Endoscopy	5*
Nørgård et al., 2014 [44]	North Jutland Health Service Database, Denmark	N = 3 686, 53.9% men, 18–89 years	Case-control, 2000–2002	UGIB (duodenal, gastric or gastrojejunal ulcer bleeding, gastritis bleeding, GI haemorrhage, haematemesis, melena)	ICD codes	8*
Qadeer et al., 2006 [45]	Cleveland Clinic Foundation, Ohio (EEUU)	N = 146, 55.5% men, >18 years	Case-control, 1999–2002	GI bleeding (haematemesis, Melena)	Endoscopy	6*
Ruigomez et al., 2014 [46]	Health Improvement Network Database, United Kingdom	N = 2 309, 52.3% men, 50–84 years	Nested case-control, 2000–2007	Peptic ulcer (duodenal or gastric ulcer without bleeding nor perforation)	Endoscopy	5*

Table I Continued

Author, year of publication	Source population	Study population	Study design and time period	Outcome evaluated	Case definition	Newcastle-Ottawa Scale
Sirois <i>et al.</i> , 2014 [47]	Régie de l'assurance maladie du Québec Databases, Canada	N = 2 226, 54.4% men, >65 years	Nested case-control, 1998–2003	GI bleeding (bleeding, perforation or ulceration of the lower or upper GI tract)	ICD codes	6
Tata <i>et al.</i> , 2005 [48]	Health Improvement Network Database, United Kingdom	N = 64 417, 54.3% men, >18 years	Case-control, 1990–2003	UGIB (duodenal or gastric ulcer bleeding, haematemesis, melena)	ICD codes	5
Tseng <i>et al.</i> , 2015 [49]	National Health Insurance Database, Taiwan	N = 8 894, 64.6% men, >20 years	Case-crossover, 2000–2012	Peptic ulcer bleeding	ICD codes	6
Wessinger <i>et al.</i> , 2006 [50]	3 selected hospitals, EEUU	N = 1 579, 59.2% men, >18 years	Case-control, 2003–2004	GI bleeding (bleeding, perforation or ulceration of the lower or upper GI tract)	ICD codes	5

GI, gastrointestinal; ICD, international classification of diseases; LGIB, lower gastrointestinal bleeding; LGIE, lower gastrointestinal event; UGIB, upper gastrointestinal bleeding; UGIC, upper gastrointestinal complication; UGIE, upper gastrointestinal event.

and 24 case-control studies (nine of 24 case-control studies were nested case-control and three case-cross-over studies), were selected to be included in the meta-analysis [23–50]. The detailed characteristics of the selected studies are described in *Table I*.

The publication year ranged from 2002 to 2014. In five studies, only subjects aged over 65 years were included. The diagnosis of gastrointestinal event was confirmed by endoscopy in 11 studies, while it was based on the subject's medical records in the remaining studies. Mean NOS score was six, and 10 of the 28 studies obtained seven or more points. Fifteen of the 28 studies reported the RRs adjusted for subjects' age, history of gastrointestinal events, use of gastroprotective medication and concomitant treatment with gastrole- sive drugs (i.e. anticoagulants, antiaggregants or corti- coids).

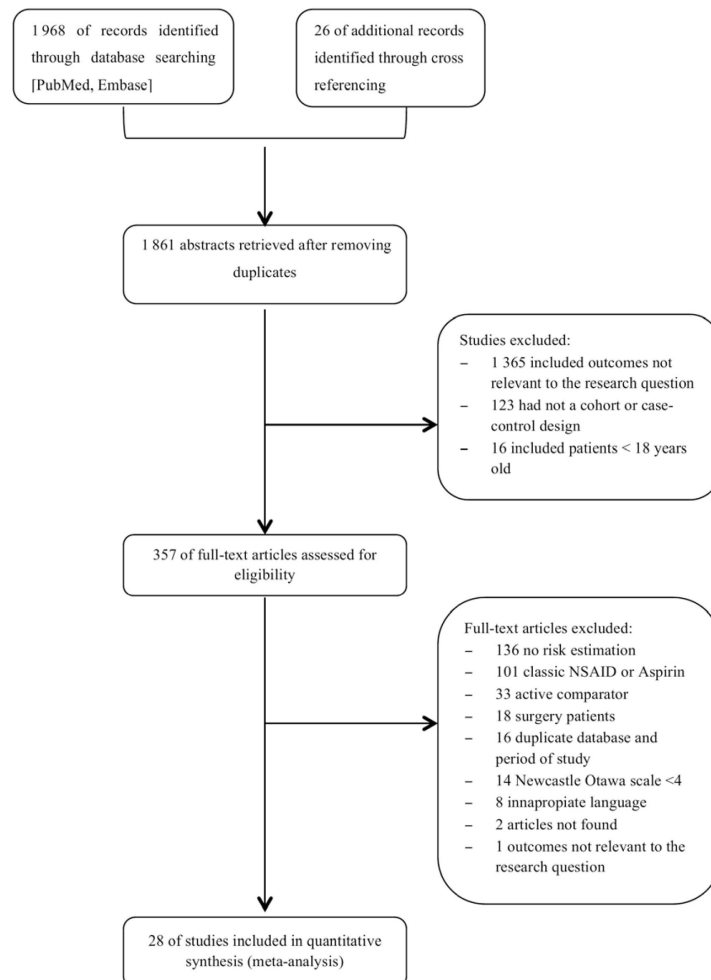
The most frequently studied GAO was gastrointesti- nal bleeding (16/28 studies), followed by the composite outcome bleeding-perforation-ulcer (10/28), gastroin- testinal perforation (1/28) and peptic ulcer (1/28).

### Meta-analysis results

The forest plot for the data contained in the 28 studies included showed an increased risk of GAO associated with coxibs as a pharmacological group (*Figure 2*). The pooled RR was 1.64 [95% CI 1.44–1.86] compared to the subjects who were not treated with anti-inflamma- tory drugs. This increased risk was also observed for the individual coxibs, except for valdecoxib. Of note, only one study reported results individually for valdecoxib, with the RR being 1.88 [95% CI 0.82–4.31]. The risk was higher for etoricoxib [RR 4.85 (95% CI 2.64–8.93)] followed by rofecoxib [RR 2.02 (95% CI 1.56–2.61)] and celecoxib [RR 1.53 (95% CI 1.19–1.97); *Table II*].

The subgroup analysis disclosed a slight difference in the risk of GAO depending on the dose, treatment dura- tion and subjects' age (*Figure 3*). A more heightened risk for the subgroups high doses, treatment duration >30 days and subjects' age >65 years was seen. The analysis of the subjects treated with concomitant medi- cation yielded a lower pooled RR for subjects on gastro- protective medication [RR 0.99 (95% CI 0.57–1.73)] [23,34,44] and a higher RR for subjects on antiaggre- gants/anticoagulants, including aspirin [RR 2.37 (95% CI 0.96–5.86)] [32,36,39,46], though the latter RR did not reach statistical significance.

The pooled RR for the case-control studies was higher than that for cohort studies [RR 1.71 (95% CI 1.50–1.94) versus RR 1.13 (95% CI 0.77–1.64)].



**Figure 1** Flow diagram for identification of studies on gastrointestinal adverse outcomes and coxibs.

### Analysis of heterogeneity

The respective analysis revealed that there was statistically significant heterogeneity between the measured effects in the 28 studies selected for the meta-analysis ( $I^2 = 73\%$ ,  $P < 0.00001$ ). Likewise, the individual analysis for celecoxib ( $I^2 = 76\%$ ,  $P < 0.00001$ ) and rofecoxib ( $I^2 = 68\%$ ,  $P = 0.003$ ) showed the occurrence of heterogeneity. However, the corresponding individual analysis did not show any heterogeneity for etoricoxib ( $I^2 = 50\%$ ,  $P = 0.13$ ). Heterogeneity was lower when we performed a subgroup analysis by including fewer studies. To determine the influence of heterogeneity on the meta-analysis results, we repeated the analysis with only those studies that achieved the

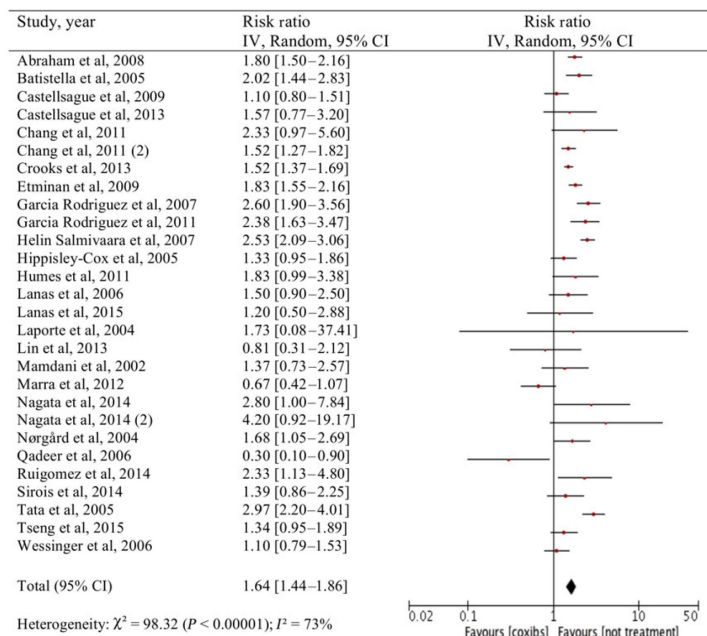
highest quality (i.e. NOS score more than seven). This analysis yielded a pooled RR for GAO similar to that in the main analysis [RR 1.59 (95% CI 1.40–1.80)], with  $P = 0.18$  and  $I^2 = 29\%$ .

### Analysis of sensitivity

The corresponding analysis disclosed that the pooled RR for GAO in the case of coxibs as a pharmacological group was similar, independently of the study excluded in each step (Figure 4).

A repeat analysis was conducted by including only the studies reporting the results adjusted for the main confounding factors (i.e. subjects' age, history of gastrointestinal events, use of gastroprotective





**Figure 2** Forest plot and pooled relative risk (95% CI) of gastrointestinal adverse outcomes associated with the use of coxibs versus not treatment.

Study, year	COXIB		
	Celecoxib	Etoricoxib	Rofecoxib
Batistella et al., 2005	1.70 [1.20–2.41]	NA	2.40 [1.70–3.39]
Castellsague J, 2013	1.38 [0.85–2.24]	3.27 [1.72–6.22]	0.84 [0.41–1.72]
Chang et al., 2011	2.33 [0.97–5.60]	NA	NA
Chang et al. (2), 2011	1.52 [1.27–1.82]	NA	NA
Garcia Rodriguez et al., 2007	NA	12.00 [4.00–36.00]	NA
Helin Salmivaara et al., 2007	2.53 [2.09–3.06]	4.40 [2.40–8.07]	2.58 [1.98–3.36]
Hippisley-Cox et al., 2005	1.11 [0.87–1.42]	NA	1.56 [1.30–1.87]
Lanas et al., 2006	1.00 [0.40–2.50]	NA	2.10 [1.10–4.01]
Laporte et al., 2004	0.30 [0.03–3.00]	NA	7.20 [2.30–22.54]
Mamdani et al., 2002	1.00 [0.70–1.43]	NA	1.90 [1.30–2.78]
Nagata et al., 2014	2.80 [1.00–7.84]	NA	NA
Nagata et al. (2), 2014	4.20 [0.92–19.17]	NA	NA
Nørgård et al., 2004	1.30 [0.70–2.41]	NA	2.10 [1.20–3.67]
Pooled RR			
Random effects	1.53 [1.19–1.97]	4.85 [2.64–8.93]	2.02 [1.56–2.61]
Heterogeneity ( $\chi^2$ P-value)	<0.00001	0.13	0.003
Inconsistency $I^2$ (%)	76	50	68

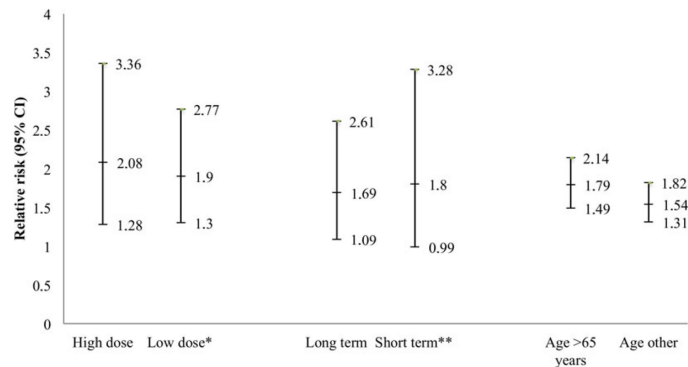
NA, not available; RR, relative risk;  $\chi^2$ , chi-squared.

**Table II** Individual and pooled relative risk (95% CI) of gastrointestinal adverse outcomes associated with the use of individual coxibs.

medication and concomitant treatment with gastroleptic drugs). In this case, the pooled RR for coxibs as a pharmacological group was comparable to those of

the main analysis [RR 1.67 (95% CI 1.47–1.90)], though heterogeneity values were lower [ $I^2 = 48\%$  ( $P < 0.02$ )].

**Figure 3** Pooled estimates of the relative risk (RR) and 95% confidence interval (95% CI) of gastrointestinal adverse outcomes associated with coxib as a pharmacological group distinguishing among the subgroup analysis of dose, treatment duration and age of the subjects.



\*Usual daily cut-off doses: celecoxib, 200 mg; etoricoxib, 90 mg; rofecoxib, 25 mg.  
 \*\*Short term: treatment duration < 30 days. Long term: treatment duration > 30 days.

Subsequently, we repeated the meta-analysis by excluding the studies by Laporte et al. [38] and Nagata et al. [43], because these studies reported RRs with excessively broad confidence intervals, which were not concordant with the RRs in the other studies. However, the exclusion of these studies did not modify the risk of GAO associated with coxibs as a pharmacological group [RR 1.62 (95% CI 1.42–1.85)].

Finally, the analysis of the studies not included in the meta-analysis but that included remarkable drug comparisons, showed that the risk for nonselective NSAIDs was 2.54 [95% CI 2.22–2.91] and 1.81 [95% CI 1.64–2.00] for aspirin. Nine studies compared the risk of GAO for coxibs versus nonselective NSAIDs, being that risk lower for coxibs [RR 0.63 (95% CI 0.44–0.89)].

#### Assessment of publication bias

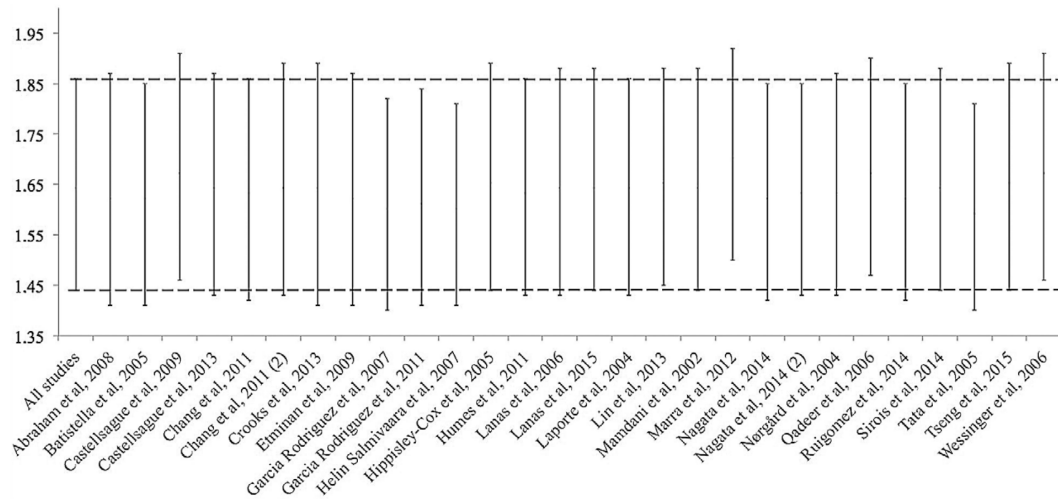
Figure 5 displays the funnel plot used to evaluate the publication bias. The plot shows that most of the selected studies distributed themselves around the funnel apex. The Egger regression test showed a positive slope of the regression line, and the ordinate in the origin was 0.325 ( $P < 0.339$ ), which suggests the absence of publication bias.

#### DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first meta-analysis of observational studies versus nonuse of anti-inflammatory treatment with such a large number of studies published after the year 2000. The most recent meta-analysis we have identified included only six

studies, which have been included in our meta-analysis as well [16]. In addition, this would be the first meta-analysis of coxibs that take into consideration all the gastrointestinal events, not only those involving the upper gastrointestinal tract, which reduces the likelihood of not identifying some notified events, such as 'melaena' or 'gastrointestinal bleeding', which may have been coded as lower gastrointestinal tract events in the subject's medical records.

So far, published meta-analyses had shown that a highest risk of gastrointestinal adverse events was associated with nonselective NSAIDs versus placebo [16,51–53] and a lowest risk of coxibs versus nonselective NSAIDs [10,15]. Now, our meta-analysis supports that there is an increased risk of GAO for coxibs versus nontreatment, for both coxibs as a pharmacological group [RR 1.64 (95% CI 1.44–1.86)] and celecoxib [RR 1.53 (95% CI 1.19–1.97)], etoricoxib [RR 4.85 (95% CI 2.64–8.93)] and rofecoxib [RR 2.02 (95% CI 1.56–2.61)]. It should be stressed that, according to our results, the risk for etoricoxib may be twofold higher than the risk for rofecoxib and nearly threefold higher than that for celecoxib. However, it should be borne in mind that only 3 studies reported results about the individual risk for etoricoxib. This finding is in keeping with the results from the Castellsague et al.'s study [16], in which the authors noted a high risk of complications involving the upper gastrointestinal tract in subjects on celecoxib or rofecoxib. On the contrary, our finding differs with that by Masso González et al. [17], who observed risk of upper gastrointestinal tract bleeding for rofecoxib [RR 2.12 (95% CI 1.59–2.84)], but not for

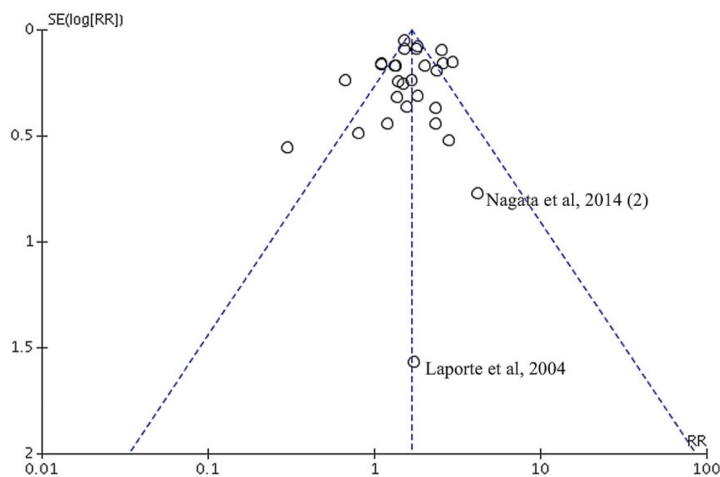


**Figure 4** Sensitivity analysis. First line shows pooled relative risk (RR) for all studies. The other lines show pooled RR removing the specified study.

celecoxib [RR 1.42 (95% CI 0.85–2.37)] or coxibs as a pharmacological group [RR 1.88 (95% CI 0.96–3.71)]. The small number of studies included in the investigation conducted by Masso González *et al.* (only nine) would explain this discrepancy.

A feature of our investigation, as compared with earlier meta-analyses, that should be emphasized, is the determination of the effect of concomitant medication on the risk of GAO. Thus, we found that the use of gastroprotective medication concomitantly with coxibs, proton pump inhibitors or antihistamines  $H_2$ , resulted

in a decreased risk of GAO [RR 0.99 (95% CI 0.57–1.73)]. Because we observed gastrointestinal risk for coxibs, this therapeutic association should be a useful strategy aimed at minimizing the gastrointestinal toxicity associated with the anti-inflammatory therapy. On the other hand, with regard to the subjects on concomitant treatment with antiaggregants/anticoagulants, we noted that the risk of GAO was higher than that from the main analysis [RR 2.37 (95% CI 0.96–5.85)] and showed a trend to reach statistical significance.



**Figure 5** Funnel plot in the meta-analysis.



It is remarkable that the subgroup analysis yielded a statistically significant risk of GAO even in the case of subjects receiving low doses of coxibs and subjects aged under 65 years old. Of note, this risk did not reach statistical significance for subjects on treatment lasting less than 30 days (Figure 3). We did not find any previous meta-analyses reporting the effect of therapy duration and subjects' age on the risk of GAO associated with coxibs versus nontreatment. Additionally, to our knowledge, only the meta-analysis by Castellsague et al. [16] addressed the effect of the dose of celecoxib and rofecoxib versus the absence of pharmacological treatment. In this study, the results for celecoxib differed from those for rofecoxib, since the authors found a heightened risk for high-dose rofecoxib, but they failed to find an increased risk for high-dose celecoxib.

Despite we did not include these matters in our meta-analysis main results, we felt that it was of great moment to determine the risk of GAO for nonselective NSAIDs and aspirin by collecting data from the studies we found in the initial search. The aim was to obtain a reference RR for drugs whose gastrointestinal risk has been well established. This RR was to be determined in the same type of populations and statistically analysed in a similar fashion. In this way, we would obtain a reference RR to be compared with the results from our meta-analysis. Our results showed that the risk for nonselective NSAIDs was 2.54 [95% CI 2.22–2.91] and 1.81 [95% CI 1.64–2.00] for aspirin. Likewise, in order to corroborate the consistency of the results obtained in our meta-analysis, we estimated the RR value from the 9 studies identified by the initial search that compared the risk of GAO for coxibs with the risk for nonselective NSAIDs. The results indicated that the risk was lower for coxibs [RR 0.63 [95% CI 0.44–0.89]], which concurs with the different risks for coxibs and NSAIDs when identified separately.

Although the analysis of the funnel plot and the Egger regression did not show any publication bias, both tests could have been influenced by the presence of heterogeneity. Taking into account the positive results related to studies sponsored by pharmaceutical companies [54], we analysed in depth the source of funding of the different included studies as a possible cause of publication bias. A total of 13 studies were financed by pharmaceutical industry in some way, and 10 studies did not have any conflict of interest (the other five studies did not show a conflict of interest disclosure). In both cases, the pooler RR yielded for GAO was similar [RR 1.71 (95% CI 1.38–2.11) versus RR

1.77 (95% CI 1.45–2.16)] so we may consider the absence of any publication bias in our study.

The present meta-analysis suffers from a number of biases that are inherent to the design of meta-analyses of observational studies. Firstly, it is well known the potential overestimation of the risk in observational studies as compared to clinical trials [55]. Secondly, the quality of a meta-analysis highly depends on the data gathered from the original studies; hence, it is likely that we inadvertently introduced a potential bias in collecting the data from the selected studies. Thirdly, the findings of observational studies are open to some residual confounding, and it could not be excluded that the effect of coxibs may be confounded by a number of uncontrolled factors such as comorbidities, chronic pharmacology treatments or alcohol consumption, on which there was no information in most studies. In the fourth place, the heterogeneity of the selected studies may be another drawback of meta-analyses. However, our results indicated that heterogeneity was moderate ( $I^2 = 73\%$ ) and the repeat statistical analysis we performed by including only the studies with a NOS score  $>7$  showed that heterogeneity was low ( $I^2 = 29\%$ ), with similar results. Most often there are differences between case-control and cohort studies in determining the risk [56], which may have contributed to heterogeneity. Thus, our investigation found a higher risk in case-control studies [RR 1.71 (95% CI 1.50–1.94) versus RR 1.13 (95% CI 0.77–1.64)] in cohort studies. However, only four were cohort studies, which may have influenced on their results. The scarce number of studies reporting high etoricoxib risks (three) may also have contributed to meta-analysis heterogeneity. In view of the consistency between the results from the main analysis and between those from the analyses of the different subgroups along with the similarity of the results from the sensitivity analysis, the heterogeneity we found is likely to be related to the broad clinical diversity of patients included in the studies. The high number of selected studies, the broad set of drugs and the wide variability in patients' comorbidities all may have contributed to the heterogeneity found in this meta-analysis. Likewise, it should be taken into account that chi-square test has a strong statistical power, since it is able to detect small heterogeneities, which are of little clinical significance in meta-analyses including a great number of studies [20]. Finally, the subjects with the largest number of risk factors for GAOs are most likely to receive treatment with coxibs; therefore, indication bias could be present and the

treatment itself would become a confounding factor. In spite of the above disadvantages and limitations, we are confident that our meta-analysis is relatively free from these limitations, since the repeat analysis we conducted by including only the 15 studies that reported results adjusted for the main confounding variables yielded similar results [RR 1.67 (95% CI 1.47–1.90)]. It should finally be born in mind the degree of novelty of our study since the most recent meta-analysis published [16,17] only included seven and five of these adjusted studies, respectively.

## CONCLUSION

The use of coxibs in the setting of the everyday clinical practice is associated with a statistically significant increased risk of GAO. This risk is high even for low-dose coxibs and for subjects aged <65 years. The gastrointestinal risk for etoricoxib may be higher than that for celecoxib and rofecoxib.

## ACKNOWLEDGEMENTS

None.

## FUNDING

No funding was received for the preparation of the manuscript.

## REFERENCES

- Cazacu I., Stroe R., Dondera R., Mogosan C. Adverse drug reactions of analgesic medicines: analysis of the Romanian pharmacovigilance database. *Fundam. Clin. Pharmacol.* (2018) **32** 330–336.
- Lapeyre-mestre M., Grolleau S., Montastruc J. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam. Clin. Pharmacol.* (2013) **27** 223–230.
- Kristiansen I.S., Kvien T.K. Cost-effectiveness of replacing NSAIDs with coxibs: diclofenac and celecoxib in rheumatoid arthritis. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* (2002) **2** 229–241.
- Latimer N., Lord J., Grant R.L. et al. Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis. *BMJ* (2009) **339** b2538.
- Intercontinental Medical Statistics Health Top 20 global therapy areas 2015. (2015). [http://www.imshealth.com/files/web/Corporate/News/Top-LineMarketData/Top\\_20\\_Global\\_Therapy\\_Areas\\_2015.pdf](http://www.imshealth.com/files/web/Corporate/News/Top-LineMarketData/Top_20_Global_Therapy_Areas_2015.pdf). Accessed 3 June 2017.
- Bombardier C., Laine L., Reicin A. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in subjects with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* (2000) **343** 1520–1528.
- Laine L., Curtis S.P., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in subjects with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet* (2007) **369** 465–473.
- Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* (2000) **284** 1247–1255.
- Schnitzer T.J., Burmester G.R., Mysler E. et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* (2004) **364** 665–674.
- Jarupongprapa S., Ussavasodhi P., Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol.* (2013) **48** 830–838.
- Watson D., Yu Q., Bolognese J., Reicin A., Simon T. The upper gastrointestinal safety of rofecoxib vs. NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* (2004) **20** 1539–1548.
- Ramey D.R., Watson D.J., Yu C., Bolognese J.A., Curtis S.P., Reicin A.S. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* (2005) **21** 715–722.
- Wang X., Tian H.J., Yang H.K., Wanyan P., Peng Y.J. Meta-analysis: cyclooxygenase-2 inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* (2011) **23** 876–880.
- Zeng C., Wei J., Li H. et al. Comparison between 200 mg QD and 100 mg BID oral celecoxib in the treatment of knee or hip osteoarthritis. *Sci. Rep.* (2015) **5** 1–13.
- Baigent C., Bhalra N., Emberson J. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* (2013) **382** 769–779.
- Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications. *Drug Saf.* (2012) **35** 1127–1146.
- Massó González E.L., Patrignani P., Tacconelli S., García Rodríguez L.A. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.* (2010) **62** 1592–1601.
- Wells G., Shea B., O'connell D. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. (2013). <http://www.evidenceba>

- sedpublichealth.de/download/Newcastle\_Ottawa\_Scale\_Pope\_Bruce.pdf. Accessed 20 may 2017.
- 19 DerSimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials* (1986) 7 177–188.
  - 20 Higgins J.P.T., Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration (2011) <http://www.cochrane-handbook.org>. Accessed 11 november 2018.
  - 21 Higgins J.P.T., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* (2003) 327 557–560.
  - 22 Egger M., Smith G.D., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* (1997) 315 629–634.
  - 23 Chang C.-H., Lin J.-W., Chen H.-C., Kuo C.-W., Shau W.-Y., Lai M.-S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of lower gastrointestinal adverse events: a nationwide study in Taiwan. *Gut* (2011) 60 1372–1378.
  - 24 Abraham N.S., Hartman C., Castillo D., Richardson P., Smalley W. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. *Am. J. Gastroenterol.* (2008) 103 323–332.
  - 25 Chang C.-H., Chen H.-C., Lin J.-W., Kuo C.-W., Shau W.-Y., Lai M.-S. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal adverse events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide case-crossover study in Taiwan. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* (2011) 20 763–771.
  - 26 Castellsague J., Pisa F., Rosolen V. et al. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* (2013) 22 365–375.
  - 27 Castellsague J., Holick C.N., Hoffman C.C., Gimeno V., Stang M.R., Perez-Guthann S. Risk of upper gastrointestinal complications associated with cyclooxygenase-2 selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Pharmacotherapy* (2009) 29 1397–1407.
  - 28 Battistella M., Mamdani M., Juurlink D.N., Rabeneck L., Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch. Intern. Med.* (2005) 165 189–192.
  - 29 Crooks C.J., West J., Card T.R. Comorbidities affect risk of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* (2013) 144 1384–1393.
  - 30 Etmnan M., LÉvesque L., Fitzgerald J.M., Brophy J.M. Risk of upper gastrointestinal bleeding with oral bisphosphonates and non steroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2009) 29 1188–1192.
  - 31 García Rodríguez L.A., Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* (2007) 132 498–506.
  - 32 García Rodríguez L.A., Lin K.J., Hernández-Díaz S., Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation* (2011) 123 1108–1115.
  - 33 Helin-Salmivaara A., Saarelainen S., Grönroos J.M., Vesalainen R., Klaukka T., Huupponen R. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: a case-control study in a general population. *Scand. J. Gastroenterol.* (2007) 42 923–932.
  - 34 Hippisley-cox J., Coupland C., Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in subjects taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* (2005) 331 1310–1316.
  - 35 Humes D.J., Fleming K.M., Spiller R.C., West J. Concurrent drug use and the risk of perforated colonic diverticular disease: a population-based case-control study. *Gut* (2011) 60 219–224.
  - 36 Lanas A., García-Rodríguez L.A., Arroyo M.T. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* (2006) 55 1731–1738.
  - 37 Lanas A., Carrera-Lasfuentes P., Arguedas Y. et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in subjects taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* (2015) 13 906–912.
  - 38 Laporte J., Ibañez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug Saf.* (2004) 27 411–420.
  - 39 Lin C.C., Hu H.Y., Luo J.C. et al. Risk factors of gastrointestinal bleeding in clopidogrel users: a nationwide population-based study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2013) 38 1119–1128.
  - 40 Mamdani M., Rochon P.A., Juurlink D.N. et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly subjects given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* (2002) 325 624–630.
  - 41 Marra C.A., Lynd L.D., Colley L. et al. Risk of gastrointestinal events in subjects with rheumatoid arthritis after withdrawal of rofecoxib. *J. Rheumatol.* (2012) 39 910–915.
  - 42 Nagata N., Niikura R., Aoki T. et al. Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. *Gastrointest. Endosc.* (2014) 80 1124–1131.
  - 43 Nagata N., Niikura R., Aoki T. et al. Colonic diverticular hemorrhage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, antiplatelet drugs, and dual therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* (2014) 29 1786–1793.
  - 44 Norgard B., Pedersen L., Johnsen S.P. et al. COX-2-selective inhibitors and the risk of upper gastrointestinal bleeding in high-risk subjects with previous gastrointestinal diseases: a population-based case-control study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2004) 19 817–825.
  - 45 Qadeer M.A., Richter J.E., Brotman D.J. Hospital-acquired gastrointestinal bleeding outside the critical care unit: risk factors, role of acid suppression, and endoscopy findings. *J. Hosp. Med.* (2006) 1 13–20.



- 46 Ruigomez A., Johansson S., Nagy P., Martín-Perez M., Garcia Rodriguez L.A. Risk of uncomplicated peptic ulcer disease in a cohort of new users of low-dose acetylsalicylic acid for secondary prevention of cardiovascular events. *BMC Gastroenterol.* (2014) **14** 1–10.
- 47 Sirois C., Moisan J., Poirier P., Grégoire J.-P. Myocardial infarction and gastro-intestinal bleeding risks associated with aspirin use among elderly individuals with type 2 diabetes. *Ann. Med.* (2014) **46** 335–340.
- 48 Tata L.J., Fortun P.J., Hubbard R.B. et al. Does concurrent prescription of selective serotonin reuptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs substantially increase the risk of upper gastrointestinal bleeding? *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2005) **22** 175–181.
- 49 Tseng C.L., Chen Y.T., Huang C.J. et al. Short-term use of glucocorticoids and risk of peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based case-crossover study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2015) **42** 599–606.
- 50 Wessinger S., Kaplan M., Choi L. et al. Increased use of selective serotonin reuptake inhibitors in subjects admitted with gastrointestinal haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (2006) **23** 937–944.
- 51 Ofman J.J., MacLean C.H., Straus W.L. et al. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J. Rheumatol.* (2002) **29** 804–812.
- 52 Odom D.M., Mladi D.M., Saag K.G. et al. Relationship between diclofenac dose and risk of gastrointestinal and cardiovascular events: meta-regression based on two systematic literature reviews. *Clin. Ther.* (2014) **36** 906–917.
- 53 Hernández-Díaz S., Rodríguez L.A.G. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. *Arch. Intern. Med.* (2000) **160** 2093–2099.
- 54 Heres S., Davis J., Maino K., Jetzinger E., Kissling W., Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am. J. Psychiatry* (2006) **163** 185–194.
- 55 Colditz G.A., Miller J.N., Mosteller F. How study design affects outcomes in comparisons of therapy. I: medical. *Stat. Med.* (1989) **8** 441–454.
- 56 Lijmer J.G., Mol B.W., Heisterkamp S. et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* (1999) **282** 1061–1066.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

**Data S1.** Search strategy.

### **3. CONCLUSIONES >>>**

I. Riesgo cardiovascular

- ✓ Se ha encontrado en nuestro metaanálisis un riesgo cardiovascular significativo tanto con los COXIB como con los AINE clásicos, siendo muy similar en ambos grupos, lo cual no parece confirmar que exista una clara ventaja en los AINE clásicos respecto a los COXIB en su uso en pacientes con riesgo cardiovascular.
- ✓ Dicho riesgo cardiovascular con los COXIB parece ser corroborado por la desproporcionalidad encontrada en las bases de datos FEDRA y *Vigibase*, mientras que con los AINE clásicos no se ha encontrado desproporcionalidad en dichas bases de datos.
- ✓ El riesgo cardiovascular con los COXIB sería elevado incluso a dosis bajas y en sujetos con riesgo cardiovascular basal bajo.
- ✓ Por principios activos, el riesgo parece ser más elevado con rofecoxib, seguido de diclofenaco, etoricoxib, ibuprofeno, naproxeno y celecoxib.

II. Riesgo gastrointestinal

- ✓ Se ha encontrado en nuestro metaanálisis un riesgo gastrointestinal elevado con los COXIB, pero inferior al de los AINE clásicos.
- ✓ La existencia de desproporcionalidad entre los COXIB y acontecimientos gastrointestinales graves en *Vigibase*, respaldaría la existencia del posible riesgo gastrointestinal con los COXIB, lo cual no parece confirmar que exista una clara ventaja

en el uso de estos fármacos respecto a los AINE clásicos en pacientes con riesgo gastrointestinal.

- ✓ El riesgo gastrointestinal de los COXIB podría ser menor si se utilizan junto con un tratamiento gastroprotector. Por otro lado, la administración concomitante de fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes podría aumentar el riesgo gastrointestinal.
  
- ✓ El riesgo gastrointestinal de los COXIB sería significativo independientemente de la dosis utilizada y de la edad de los pacientes.
  
- ✓ Entre los COXIB, por principios activos, el riesgo podría ser especialmente elevado para etoricoxib, casi el doble que con los AINE clásicos. También es elevado para rofecoxib y celecoxib.

## *4. BIBLIOGRAFÍA >>>*



1. Vane JR. Inhibitors of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971;231:232-35.
2. Anwar A, Anwar IJ, Delafontaine P. Elevation of cardiovascular risk by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;25:726-35.
3. Brooks PM, Day R. Nonsteroidal antiinflammatory drugs-differences and similarities. *N Engl J Med.* 1991;324:1716-25.
4. Kaplan-Machlis B, Klostermeyer BS. Cyclooxygenase-2 inhibitors: safety and effectiveness. *Ann Pharmacother.* 1999;33:979-1018.
5. Mitchell JA, Warner TD. Cyclo-oxygenase-2: Pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *Br J Pharmacol.* 1999;128:1121-32.
6. Pepper G. Non steroidal anti-inflammatory drugs. New perspectives on a familiar drug class. *Nurs Clin Norht Am.* 2000;35:223-44.
7. Vane JR, Botting R. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998;104:2S-8S.
8. Brooks P, Emery P, Evans JF, Fenner H, Hawkey CJ, Patrono C, et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology.* 1999;38:779-88.
9. Nasrallah R, Clark J, Hébert RL. Prostaglandins in the kidney: developments since Y2K. *Clin Sci.* 2007;113:297-311.
10. Langenbach R, Loftin C, Lee C, Tian H. Cyclooxygenase knockout mice: models for elucidating isoform-specific functions. *Biochem Pharmacol.* 1999;58:1237-46.
11. Jouzeau JY, Terlain B, Abid A, Nédélec E, Netter P. Cyclo-oxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs.* 1997;53:563-82.
12. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med.* 2001;345:433-42.
13. Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenases, the kidney and hypertension. *Hypertens.* 2004;43:525-30.

14. Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, Kapoor S, Kujubu D, Antes L, et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289:735-41.
15. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;66:7-84.
16. Patrono C. The PGH-Synthase system and isozyme-selective inhibition. *J Cardiovas Pharmacol.* 2006;47:1-6.
17. Florez J, Armijo J, Mediavilla A, Feria M. *Farmacología Humana*. 5ª.edición. Barcelona: Eselvier España S.L.; 2008. p.421-55.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de información online de medicamentos de la AEMPS [Internet]. Ficha técnica celecoxib (Celebrex®, Lab. Pfizer, 2000). 2018 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63073/FT\\_63073.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63073/FT_63073.html).
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de información online de medicamentos de la AEMPS [Internet]. Ficha técnica etoricoxib (Arcoxia®, Lab. MSD, 2002). 2018 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64930/FT\\_64930.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64930/FT_64930.html.pdf).
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de información online de medicamentos de la AEMPS [Internet]. Ficha técnica parecoxib (Dynastat®, Lab. Pfizer, 2002). 2018 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/02209005/FT\\_02209005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/02209005/FT_02209005.html).
21. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282:1921-28.
22. Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet.* 1999;354:2106-11.
23. Wiesenhutter CW, Boice JA, Ko A, Sheldon EA, Murphy FT, Wittmer BA, et al.

- Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:470-79.
24. Esser R, Berry C, Du Z, Dawson F, Fox A, Fujimoto RA, et al. Preclinical pharmacology of lumiracoxib: a novel selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *Br J Pharmacol.* 2005;144:538-50.
  25. Schnitzer TJ, Dattani ID, Seriola B, Schneider H, Moore A, Tseng L, et al. A 13-week, multicenter, randomized, double-blind study of lumiracoxib in hip osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1433-46.
  26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de información online de medicamentos de la AEMPS [Internet]. Ficha técnica lumiracoxib (Prexige®, Lab. Novartis Farmacéutica, 2007). 2018 [Accedido el 18 de diciembre de 2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/68777/FT\\_68777.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/68777/FT_68777.pdf).
  27. Viscusi ER, Gimbel JS, Halder AM, Snabes M, Brown MT, Verburg KM. A multiple-day regimen of parecoxib sodium 20 mg twice daily provides pain relief after total hip arthroplasty. *Anesth Analg.* 2008;107:652-60.
  28. Mehlisch DR, Desjardins PJ, Daniels S, Hubbard RC. Single doses of parecoxib sodium intravenously are as effective as ketorolac in reducing pain after oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1030-37.
  29. Monografía sobre fármacos y sustancias afines: analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. Sweetman SC, editor. Martindale: guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2ª edición. Barcelona: Pharma Editores;2006. p.1-103.
  30. Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, McLean B, Seidenberg B, Bolognese J, et al. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group. *Arthritis Rheum.* 2000;43:978-87.
  31. Day R, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M, et al. A randomized

- trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. Rofecoxib/Ibuprofen Comparator Study Group. Arch Intern Med. 2000;160:1781-87.
32. Saag K, van der Heijde D, Fisher C, Samara A, DeTora L, Bolognese J, et al. Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. Osteoarthritis Studies Group. Arch Fam Med. 2000;9:1124-34.
  33. Kivitz AJ, Greenwald MW, Cohen SB, Polis AB, Najarian DK, Dixon ME, et al. Efficacy and safety of rofecoxib 12.5 mg versus nabumetone 1,000 mg in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. J Am Geriatr Soc. 2004;52:666-74.
  34. 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. N Engl J Med. 2000;343:1520-28.
  35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de información online de medicamentos de la AEMPS [Internet]. Ficha técnica rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>, Lab. Merck Sharp & Dhome; Recox, Lab. Abelló). 2018 [Accedido el 18 de diciembre de 2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/s eguridad/2001/docs/rofecoxib\\_FT.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/s eguridad/2001/docs/rofecoxib_FT.pdf)
  36. Kivitz A, Eisen G, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. Randomized placebo-controlled trial comparing efficacy and safety of valdecoxib with naproxen in patients with osteoarthritis. J Fam Pract. 2002;51:530-37.
  37. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de información online de medicamentos de la AEMPS [Internet]. 2018 [Accedido el 26 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>.
  38. Ong CKS, Lirk P, Tan CH, Seymour RA. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Med Res. 2007;5:19-34.

39. Cashman J. The mechanism of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs*. 1996;52:13-23.
40. WHO's cancer pain ladder for adults [Internet]. 2018 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.
41. Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM, Svensson C, Luo ZD, Isakson PC. The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *J Neurosci*. 2001;21:5847-53.
42. McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain*. 1994;59:9-43.
43. Nabal M, Librada S, Redondo MJ, Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Palliat Med*. 2012;26:305-12.
44. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: Mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med*. 2001;111:304-15.
45. Botting RM. Mechanism of action of acetaminophen: Is there a cyclooxygenase 3? *Clin Infect Dis*. 2000;31:S202-10.
46. Snodgrass W, Rumack BH. Salicylate toxicity following therapeutic doses in young children. *Clin Toxicol*. 1981;18:247-59.
47. Starko KM, Ray GC, Domínguez LB, Stromber WL, Woodall DF. Reye's syndrome and salicylate use. *Pediatrics*. 1980;66:859-64.
48. Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Res Ther*. 2000;2:379-85.
49. Katzung BG, Furst DE. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: disease modifying anti-rheumatic drugs; non opioid anagesics; drugs used in gout. En Katzung BG, editor. *Basic and Clinical Pharmacology*, ed. 7. Stamford. Appleton & Lange. 1998. p.578.
50. Bovill JG. Mechanisms of opioids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Anesthesiol*. 1997;15(suppl):9.

51. Yaksh TL, Dirig DM, Malmberg AB. Mechanism of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Cancer Invest.* 1998;16:509.
52. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2005;353:2373-83.
53. Perneby C, Wallen N, Rooney C, Fitzgerald D, Hjerdahl P. Dose and time-dependent antiplatelet effects of aspirin. *Thromb Haemost.* 2006;95:652-8.
54. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86.
55. Silverstein FE. Improving the gastrointestinal safety of NSAIDs: The development of misoprostol - From hypothesis to clinical practice. *Dig Dis Sci.* 1998;43:447-58.
56. Jones R. Efficacy and safety of COX 2 inhibitors. *Br Med J.* 2002;325:607-8.
57. Hawkey CJ, Cullen DJ, Seager JM, Holmes S, Doherty M, Wilson J V, et al. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Nottingham general practices. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:177-85.
58. Lanas A, Ferrandez A. Inappropriate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events among long-term users in the elderly. *Drugs Aging.* 2007;24:121-31.
59. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;150:396-404.
60. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:795-80.
61. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med.* 2001;344:967-73.
62. Rostom A, Muir K, Dube C, Lanas A, Jolicoeur E, Tugwell P. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a meta-analysis of traditional NSAIDs with

- gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug Health Care Pat Saf.* 2009;1:1-25.
63. Henry DA. Side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Baillieres Clin Rheumatol* 1988;2:425-54.
  64. Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1996;6:489-504.
  65. Carretero M. Citoprotección gástrica. *Offarm.* 2001;20:122-5.
  66. Buttgereit F, Burmester GR, Simon LS. Gastrointestinal toxic side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 specific inhibitors. *Am J Med.* 2018;110 Suppl 3A:13S-19S.
  67. Jouzeau JY, Terlain B, Abid A, Nédélec E, Netter P. Cyclo-oxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs.* 1997;53:563-82.
  68. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet.* 2002;359:14-22.
  69. Hernández-Díaz S, Rodríguez-García LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. *Arch Intern Med.* 2000;160:2093.
  70. Mort JR, Aparasu RR, Baer RK. Interaction between selective serotonin reuptake inhibitors and nonsteroidal antiinflammatory drugs: review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2006;26:1307-13.
  71. Chan FKL, Chung SSC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VKS, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2001;344:967-73.
  72. Hernández-Díaz S, García-Rodríguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 2001;110:20S-27S.
  73. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual

- participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769-79.
74. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35:1127-46.
  75. Laporte J, Ibañez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*. 2004;27:411-20.
  76. Lewis SC, Langman MJS, Laporte J, Matthews JNS, Rawlins MD, Wiholm B. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:320-6.
  77. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1592-601.
  78. 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.
  79. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehsam E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial (TARGET), reduction in ulcer complications: Randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:665-74.
  80. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006;368:1771-81.
  81. Harris SI, Stoltz RR, LeComte D, Hubbard RC. Parecoxib sodium demonstrates



- gastrointestinal safety comparable to placebo in healthy subjects. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:575-80.
82. Sikes DH, Agrawal NM, Zhao WW, Kent JD, Recker DP, Verburg KM. Incidence of gastroduodenal ulcers associated with valdecoxib compared with that of ibuprofen and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:1101-11.
83. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005;352:1092-102.
84. Castanheira L, Fresco P, Macedo AF. Guidelines for the management of chronic medication in the perioperative period: systematic review and formal consensus. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36:446-67.
85. Catella-Lawson F, Crofford LJ. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med.* 2001;110 Suppl 3A:28S-32S.
86. Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2004;351:1709-11.
87. Tegeder I, Geisslinger G. Cardiovascular risk with cyclooxygenase inhibitors: general problem with substance specific differences? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2006;373:1-17.
88. Wilson SL, Poulter NR. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J Hypertens.* 2006;24:1457-69.
89. Parente L, Perretti M. Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases: two enzymes in the spotlight. *Biochem Pharmacol.* 2003;65:153-9.
90. Johnson AG, Nguyen T V, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1994;121:289-300.
91. Messerli FH, Sichrovsky T. Does the pro-hypertensive effect of cyclooxygenase-2 inhibitors account for the increased risk in cardiovascular disease? *Am J Cardiol* 2005;96:872-3.

92. 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.
93. Topol EJ. Arthritis medicines and cardiovascular events “house of coxibs”. *JAMA*. 2005;293:366-8.
94. Armstrong D. The New England Journal missed Vioxx warning signs. *Pittsburgh Post-Gazette* [Internet]. 2006 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.post-gazette.com/news/health/2006/05/15/The-New-England-Journal-missed-Vioxx-warning-signs/stories/200605150171>.
95. Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet*. 2002;359:118-23.
96. U.S Department of Justice. U.S. Pharmaceutical company Merck Sharp & Dohme sentenced in connection with unlawful promotion of Vioxx [Internet]. 2012 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.justice.gov/opa/pr/us-pharmaceutical-company-merck-sharp-dohme-sentenced-connection-unlawful-promotion-vioxx>.
97. Reicin AS, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, Yu Q. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac, and nabumetone). *Am J Cardiol*. 2002;89:204-9.
98. Konstam MA, Weir MR, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E, et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation*. 2001;104:2280-8.
99. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021-29.
100. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Nota informativa 2004/10. Comunicación

- sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios: Suspensión de comercialización de rofecoxib (Vioxx® y Ceox®). 2004.
101. Weaver AL, Messner RP, Storms WW, Polis AB, Najarian DK, Petruschke RA, et al. Treatment of patients with osteoarthritis with rofecoxib compared with nabumetone. *J Clin Rheumatol. United States*; 2006;12:17-25.
  102. Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005;352:1071-80.
  103. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-52.
  104. Solomon DH, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective cyclooxygenase 2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation*. 2004;109:2068-73.
  105. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1481-92.
  106. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL, et al. Complications of the COX-2 Inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2005;352:1081-91.
  107. European Medicines Agency. EMEA public statement on the suspension of the marketing authorisation for bextra (valdecoxib) in the European Union.(Ref. EMEA/358234/2005) [Internet]. 2005 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2009/12/WC500018369.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018369.pdf).
  108. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa de seguridad de medicamentos 2004/17. Parecoxib (Dynastat®): riesgo cardiovascular en cirugía de derivación coronaria (bypass) y reacciones

- dermatológicas graves [internet]. 2004 [accedido el 8 de marzo de 2019]. Disponible en:  
[https://www.aemps.gob.es/eu/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/docs/NI\\_2004-17\\_parecoxib-dynastat.pdf](https://www.aemps.gob.es/eu/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/docs/NI_2004-17_parecoxib-dynastat.pdf)
109. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials*. 2006;1:e33.
  110. Baraf HSB, Fuentealba C, Greenwald M, Brzezicki J, Brien O, Soffer B, et al. Gastrointestinal side effects of etoricoxib in patients with osteoarthritis: results of the etoricoxib versus diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness (EDGE) trial. *J Rheumatol Rheumatol*. 2007;34:408-20.
  111. Krueger K, Lino L, Dore R, Radominski S, Zhang Y, Kaur A, et al. Gastrointestinal tolerability of etoricoxib in rheumatoid arthritis patients: results of the etoricoxib vs diclofenac sodium gastrointestinal tolerability and effectiveness trial (EDGE-II). *Ann Rheum Dis*. 2008;67:315-22.
  112. Combe B, Swergold G, McLay J, McCarthy T, Zerbini C, Emery P, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (the MEDAL study). *Rheumatology*. 2009;48:425-32.
  113. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med*. 2016;375:2519-29.
  114. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001;286:954-9.
  115. Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, et al. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol*. 2002;29:804-12.
  116. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo F. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:563-71.

117. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aísa Á, et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reum Clin.* 2014;10:68-84.
118. Lanas A, Pique JM, Ponce J. Clinical approach for the patient requiring non-steroid anti-inflammatory agents: role of COX-2 inhibitors. *Gastroenterol Hepatol.* 2001;24:22-36.
119. US Food and Drug Administration. NDA 21-042, s-007, Vioxx Gastrointestinal Safety - Medical Officer Review 2000 [Internet]. 2000 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: [https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B1\\_07\\_H-FDA-Tab-E-1.htm](https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4090B1_07_H-FDA-Tab-E-1.htm).
120. US Food and Drug Administration. Arthritis advisory committee. NDA 20-998/S-009-Celebrex capsules (celecoxib) Medical officer review 2001 [Internet]. 2001 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677b1.htm>.
121. Okie S. Missing data on Celebrex. *Washington Post* [Internet]. 2001 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/articles/A333782001Aug4.html??noredirect=on>.
122. Watson D, Yu Q, Bolognese J, Reicin A, Simon T. The upper gastrointestinal safety of rofecoxib vs. NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1539-48.
123. Mallen SR, Essex MN, Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1359-66.
124. Ramey DR, Watson DJ, Yu C, Bolognese JA, Curtis SP, Reicin AS. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:715-22.
125. Wang X, Tian HJ, Yang HK, Wanyan P, Peng YJ. Meta-analysis: Cyclooxygenase-2 inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with

- proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:876-80.
126. Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2013;48:830-8.
127. Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:818-28.
128. Zeng C, Wei J, Li H, Yang T, Gao SG, Li YS, et al. Comparison between 200mg QD and 100mg BID oral celecoxib in the treatment of knee or hip osteoarthritis. *Sci Rep.* 2015;5:1-13.
129. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:R6.
130. European Medicines Agency, Post-authorisation evaluation of medicines for human use. Public CHMP assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (ref:EMA/H/A-5.3/800) [Internet]. 2006 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/report/public-chmp-assessment-report-medicinal-products-containing-non-selective-non-steroidal-anti\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/report/public-chmp-assessment-report-medicinal-products-containing-non-selective-non-steroidal-anti_en.pdf).
131. Uppsala Monitoring Centre. World Health Organization. Vigibase [Internet] [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>.
132. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: A systematic review and meta-analysis. *J R Soc Med.* 2006;99:132-40.
133. Solomon SD, Wittes J, Finn P V., Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis. *Circulation.* 2008;117:2104-13.

134. Chen LC, Ashcroft DM. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:762-72.
135. Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Systematic review and meta-analysis of the risk of major cardiovascular events with etoricoxib therapy. *N Z Med J.* 2005;118:19-24.
136. Chen LC, Ashcroft DM. Do selective COX-2 inhibitors increase the risk of cerebrovascular events? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther.* 2006;31:565-76.
137. White WB, West CR, Borer JS, Gorelick PB, Lavange L, Pan SX, et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2007;99:91-8.
138. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *Bmj.* 2011;342:c7086.
139. Mackenzie IS, Wei L, MacDonald TM. Cardiovascular safety of lumiracoxib: a meta-analysis of randomised controlled trials in patients with osteoarthritis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:133-41.
140. De Vecchis R, Baldi C, Di Biase G, Ariano C, Cioppa C, Giasi A, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol.* 2014;62:437-8.
141. Matchaba P, Gitton X, Krammer G, Ehram E, Sloan VS, Olson M, et al. Cardiovascular safety of lumiracoxib: a meta-analysis of all randomized controlled trials > or =1 week and up to 1 year in duration of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 2005;27:1196-214.
142. Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98:266-74.

143. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *Jama*. 2006;296:1633-44
144. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011;8:e1001098
145. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scotti L, et al. Stroke risk and NSAIDs: a systematic review of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:1225-36.
146. Ungprasert P, Matteson EL, Thongprayoon C. Nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of hemorrhagic stroke. *Stroke*. 2016;47:356-64.
147. US Food and Drug Administration. Summary minutes for the Joint meeting of the arthritis advisory committee and the drug safety and risk management advisory committee of the Food and Drug Administration [Internet]. 2005 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.fda.gov/%0Dohrms/dockets/ac/cder05.html#ArthritisDrugs>.
148. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa de seguridad de medicamentos 2005/12. Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2: riesgo cardiovascular [Internet]. 2005 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/s eguridad/2005/NI\\_2005-12\\_antiinflamatorios\\_COX\\_2.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/s eguridad/2005/NI_2005-12_antiinflamatorios_COX_2.htm).
149. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. Center for drug evaluation and research [Internet]. 2015 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>.
150. Schmidt M, Lamberts M, Olsen A-MS, Fosboll E, Niessner A, Tamargo J, et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for cardiovascular pharmacotherapy of the



- European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. England; 2016;37:1015-23
151. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa de seguridad de medicamentos 2006/10. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIBS y AINE tradicionales [Internet]. 2006 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/NI\\_2006-10\\_coxibs\\_AINE.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/NI_2006-10_coxibs_AINE.htm).
  152. European Medicines Agency. European Medicines Agency review concludes positive benefit-risk balance for non-selective NSAIDs [Internet]. 2006 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2009/12/news\\_detail\\_000752.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/12/news_detail_000752.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).
  153. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa de seguridad de medicamentos 2012/15. Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados [Internet]. 2012 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH\\_FV\\_15-2012.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_15-2012.pdf).
  154. Intercontinental Medical Statistics Health. Top 20 global therapy areas 2015 [Internet]. 2015 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: [http://www.imshealth.com/files/web/Corporate/News/Top-Line Market Data/Top\\_20\\_Global\\_Therapy\\_Areas\\_2015.pdf](http://www.imshealth.com/files/web/Corporate/News/Top-Line%20Market%20Data/Top_20_Global_Therapy_Areas_2015.pdf).
  155. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. *Arthritis, rheumatism, and aging medical information system*. *Am J Ther*. 2000;7:115-21.
  156. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*. 2001;120:594-606.
  157. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Prestación Farmacéutica Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2016 [Internet]. 2017 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.cesm.org/wp->

- content/uploads/2017/06/Informe\_Anual\_SNS\_2016\_general.pdf.
158. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low, middle, and high-income countries. *PLoS Med.* 2013;10:e1001388.
  159. Mamdani M, Rochon P, Laupacis A, Anderson G. Initial patterns of use of COX-2 inhibitors by elderly patients in Ontario: findings and implications. *CMAJ.* 2002;167:1125-6.
  160. Greenberg JD, Fisher MC, Kremer J, Chang H, Rosenstein ED, Kishimoto M, et al. The COX-2 inhibitor market withdrawals and prescribing patterns by rheumatologists in patients with gastrointestinal and cardiovascular risk. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:395-401.
  161. Schussel K, Schulz M. Prescribing of COX-2 inhibitors in Germany after safety warnings and market withdrawals. *Pharmazie.* 2006;61:878-86.
  162. Consumer Healthcare Products Association. OTC sales by category 2013-2016 [Internet]. 2017 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.chpa.org/OTCsCategory.aspx>.
  163. EvaluatePharma®. World preview 2015, outlook to 2020. 8th ed. Evaluate® [Internet]. 2015 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/wp15.pdf>.
  164. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de utilización de medicamentos U/AIN/V1/15012014. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España durante el periodo 2000-2012 [Internet]. 2014 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/AINE.pdf>
  165. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de utilización de medicamentos U/AIN/V1/11/09/2017. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en España durante el periodo 2013-2016 [Internet]. 2017 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiinfla>

- matorios-AINE-periodo-2013-2016.pdf.
166. Gotzsche PC. Merck, where the patients die first. In: Deadly medicines and organised crime. How big pharma has corrupted healthcare. 2013. p.155-63.
  167. Report A. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Conclusiones científicas y motivos de la modificación del resumen de las características del producto presentadas por la EMEA. EMEA/CPMP/1747/04A [Internet]. 2004 [Accedido el 6 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/referrals/celecoxib-0..>
  168. Singh G, Wu O, Langhorne P, Madhok R. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R153.
  169. Liu G, Yan Y-P, Zheng X-X, Xu Y-L, Lu J, Hui R-T, et al. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;114:1523-9.