

# FARMACOVIGILANCIA DE RIESGO CARDIOVASCULAR POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS COX-2 SELECTIVOS

Jorge E. Machado Alba<sup>\*\*</sup>  
Claudia Giraldo Giraldo<sup>\*\*</sup>  
Andrés Felipe Ruiz<sup>\*</sup>

## Resumen

**Introducción:** los antiinflamatorios no esteroideos y COX-2 selectivos (COXIB) se han asociado con mayor riesgo cardiovascular. Se ha determinado el riesgo de posibles resultados negativos relacionados a la medicación de pacientes que reciben COXIB, mediante búsqueda activa en bases de datos de pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud.

**Métodos:** a partir de una base de datos de medicamentos de 3,7 millones de usuarios, empleando la herramienta Business Object sobre una plataforma en Oracle, se obtuvieron estadísticas desde 1° de enero 2007 hasta 31 mayo 2011, discriminadas por edad, género, ciudad, asegurador, medicamento, duración del consumo y co-medicación dispensada.

**Resultados:** se encontraron 176 pacientes, mayoritariamente mujeres (66,0%) y edad promedio de 59,8 años en 22 ciudades del país. Los medicamentos prescritos fueron celecoxib (79,5%) y etoricoxib (20,5%); el tiempo promedio de uso de COXIB fue 8,1 meses (rango: 1-48 meses). Se hallaron 81 pacientes que tenían algún factor de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (n=70; 22,5%), dislipidemia (n=22; 7,1%), diabetes mellitus (n=12; 3,9%) y 7 pacientes con empleo de COXIB por más de 18 meses y riesgo cardiovascular asociado, que fueron reportados al responsable de la atención sanitaria, quienes notificaron la modificación de la terapia.

**Discusión:** la farmacovigilancia permite optimizar recursos y prevenir resultados negativos asociados con la medicación que puedan causar morbilidad o letalidad. Se recomienda desarrollar la búsqueda en bases de datos para reforzar los programas de vigilancia de uso de medicamentos en el país, con el fin de mejorar la calidad de la prescripción.

**Palabras clave:** Farmacoepidemiología; Factores de Riesgo; Toxicidad de Medicamentos; Trastornos Relacionados con Sustancias.

\* Departamento de Fármaco epidemiología. Audifarma S.A., Pereira, Colombia.

\*\* Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia.

# DRUG SURVEILLANCE OF CARDIOVASCULAR RISKS DUE TO NON STEROID ANTI INFLAMMATORY COX-2 SELECTIVE

## Abstract

**Introduction:** *non steroid anti inflammatory and COX-2 selective (COXIB) have been associated with a higher cardiovascular risk. The risk of possible negative results related to the treatment of patients that take COXIB, through the search in data bases of patients affiliated to the generalized health system is to be determined.*

**Methods:** *through the use of a medicine data base of 3.7 million affiliates, using a Business Objective tool on an Oracle platform, statistics were obtained from January 1, 2007 through May 31 2011, differentiated by age, gender, city, insurance company, medication, time length of consumption and co-medication applied.*

**Results:** *a sample of 176 patients was found, mainly women (66.0%) with an age average of 59.8 years in 22 cities throughout the country. The prescribed medications were Celecoxib (79.5%) and Etoricoxib (20.5%). The average time length of use of COXIB was 8.1 months (range: 1 – 48 months). 81 patients with some risk of cardiovascular problems and hypertension were found (n=70; 22;5%), dyslipidemia (n=22; 7.1%), diabetes mellitus (n=12; 3.9%) and 7 patients with the use of COXIB for more than 18 months and cardiovascular risk associated, which were reported to the person in charge of sanitary services, who notified the modification of the therapy.*

**Discussion:** *dDrug surveillance allows the optimization of resources and the prevention of negative results associated with the prescription of drugs that may cause incidences of diseases or death. The search in data bases to reinforce the vigilant programs of the use of medications in the country, in order to improve the quality of the prescription, is recommended.*

**Keywords:** Drug epidemiology; Risk factors; Toxicity of medications; Substance related disorders.

# FÁRMACO VIGILÂNCIA DE RISCO CARDIOVASCULAR POR ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES COX-2 SELETIVOS

## Resumo

**Introdução:** os anti-inflamatórios não esteroides COX-2 seletivos (COXIB) são associados a maior risco cardiovascular. Deve-se determinar o risco de possíveis resultados negativos relativos à medicação de pacientes que recebem COXIB, com a busca ativa em bases de dados, pacientes filiados ao Sistema Geral de Segurança Social em Saúde.

**Métodos:** a partir da base de dados de medicamentos de 3,7 milhões de usuários, empregando a ferramenta Business Object sobre uma plataforma em Oracle, se obtiveram estatísticas desde 1º de janeiro de 2007 até 31 de maio de 2011, discriminadas por idade, gênero, cidade, seguradora, medicamento, duração do consumo e co-medicação dispensada.

**Resultados:** encontraram-se 176 pacientes, maioria de mulheres (66,0%) e idade média de 59,8 anos em 22 cidades do país. Os medicamentos prescritos foram celecoxib (79,5%) e etoricoxib (20,5%); o tempo médio de uso de COXIB foi 8,1 meses (rango: 1-48 meses). Em 81 pacientes, havia algum fator de risco cardiovascular como hipertensão arterial (n=70; 22,5%), dislipidemia (n=22; 7,1%), diabetes mellitus (n=12; 3,9%) e 7 pacientes com emprego de COXIB por mais de 18 meses e risco cardiovascular associado, que foram reportados ao responsável da atenção sanitária e que notificaram as mudanças da terapia.

**Discussão:** a fármaco vigilância permite otimizar recursos e prevenir resultados negativos associados com a medicação que possa causar morbidade ou letalidade. Recomenda-se desenvolver a busca em bases de dados para reforçar os programas de vigilância de uso de medicação no país, para melhorar a qualidade da prescrição.

**Palabras chave:** Fármaco Epidemiológica; Fatores de Risco; Toxicidade de Medicamentos; Transtornos Relativos às Substancias.

## Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son medicamentos comúnmente empleados para reducir la inflamación y aliviar el dolor. Sin embargo, el riesgo de efectos serios de tipo cardiovascular (CV) asociados con el uso de AINEs no selectivos y COX-2 selectivos (COXIB) es controversial y está por establecerse plenamente. Distintos trabajos muestran evidencias del riesgo asociado con diferentes eventos cardiovasculares, entre ellos infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular trombotico (ACV) con cada uno de los medicamentos de estos grupos químicos (1, 2).

Estudios epidemiológicos que incluyeron AINEs y COXIB, comparando la exposición de rofecoxib con celecoxib, mostraron que el primero incrementaba el riesgo de eventos coronarios en forma mayor que el segundo (OR 1,59, IC 95%: 1,10 – 2,32,  $p = 0,015$ ) (1). Se ha encontrado que todos los AINEs y COXIB se asocian con mayor riesgo CV (3), pero naproxeno ha sido el único que se ha encontrado con efecto neutral o menor riesgo CV (1). Estos datos concluyen que el uso corriente de AINEs conlleva un riesgo modesto de un primer IM fatal, siendo para un año el RR de 1,21 (IC 95%: 1,00 – 1,48) y un IM no fatal de 1,34 (IC 95%: 1,06 - 1,70) (1, 3, 4).

Los resultados del estudio APPROVe mostraron un mayor número de IM y de ACV isquémicos con rofecoxib (RR 1,92, IC 95%: 1,19 – 3,11,  $p = 0,008$ ), además de una clara diferencia en los eventos vasculares a partir de los 18 meses de terapia continua; sin embargo en un cuidadoso análisis, el mayor riesgo para la insuficiencia cardíaca congestiva,

edema pulmonar e insuficiencia cardíaca en realidad se hizo evidente a los 5 meses (5).

En estudios hechos con grandes series de pacientes, se ha encontrado que las prevalencias totales de IM, angina y ACV fueron mayores a largo plazo en los usuarios con un antecedente de enfermedad CV, comparados con aquellos sin este antecedente (IM, 4,76% vs 0,99%; angina, 4,11% vs 0,43%; ACV, 7,74% vs 1,51) ( $P < 0,01$ ). La historia de enfermedad CV (hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal crónica) jugó el papel más significativo para la recurrencia de los eventos CV, mientras que el riesgo para la población general era bajo (4, 5). Los HR fueron 2,29 (IC95%:1,22-4,32) para IM, 6,19 (IC95%: 3,56-10,78) para angina, y 3,56 (IC95%: 2,80-4,52) para ACV (5, 6).

Las intervenciones para aminorar el riesgo en la aparición de problemas relacionados con los medicamentos, pueden ayudar a garantizar que el empleo de los mismos sea más seguro, logrando que se rebajen costos de atención como consecuencia de las RAM presentadas y reduciéndose la morbilidad y mortalidad asociada con el empleo de los fármacos. Se pretende determinar el riesgo de posibles resultados negativos asociados a la medicación, mediante la metodología de búsqueda activa de pacientes que estén recibiendo COXIB y puedan incrementar el peligro de desarrollar un evento cardiovascular adverso, años 2007 - 2009 en bases de datos de pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS); además diseñar una estrategia de intervención para minimizar en ellos el riesgo de CV.

## Materiales y métodos

Audifarma S.A es un operador logístico que se encarga de la dispensación institucional de medicamentos a diferentes clientes que prestan servicios de salud en Colombia. Actualmente diligencia aproximadamente un millón de fórmulas al mes para cerca de 4 millones de usuarios del país. Toda la información sobre la dispensación de medicamentos es almacenada sobre una plataforma LINUX en una base de datos POSTGRESQL; con el aplicativo DELPHI para Windows se obtiene una serie de estadísticas por cliente institucional (por ejemplo Empresas Promotoras de Salud-EPS o Instituciones Prestadoras de Servicios-IPS) por ciudad, por usuario y por medicamento.

En el departamento de farmacoepidemiología de dicha empresa, se revisan a diario las estadísticas generadas en búsqueda de medicamentos que podrían relacionarse en casos específicos con resultados negativos asociados al empleo de la medicación (RNM), que incluyen problemas de necesidad, efectividad y seguridad. A partir de la base de medicamentos almacenada, empleando la herramienta Business Object sobre una plataforma en Oracle, se obtuvieron las estadísticas desde 1° de enero de 2007 hasta 31 de mayo de 2011, discriminadas por cliente institucional (EPS), ciudad, usuario y medicamento.

Se consideraron las variables, género, edad, ciudad, nombre de COXIB, duración del consumo y co-medicación dispensada que represente un uso para morbilidades que supuestamente son un factor de riesgo cardiovascular, de la siguiente manera:

Para *hipertensión arterial*, si el paciente recibía concomitantemente un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (iECA), antagonista del receptor de angiotensina (ARA II), bloqueantes beta adrenérgicos, bloqueantes de los canales de calcio y diuréticos;

Para *diabetes mellitus*, si recibía insulinas, biguanidas y sulfonilureas;

Para *dislipidemia* si tomaba cualquiera de los hipolipemiantes (estatinas, fibratos, resinas fijadoras de lípidos);

Para *enfermedad cardiaca isquémica*: si consumía algún vasodilatador coronario (nitratos) o un antiagregante plaquetario (ácido acetil salicílico (ASA), clopidogrel).

El caso identificado fue documentado y socializado con los responsables de la prestación del servicio (EPS) para que la información llegase directamente al médico prescriptor y todos ellos pudiesen tomar decisiones frente al posible problema identificado. Habitualmente los prestadores de los servicios de salud hacen la revisión de cada caso con su equipo de trabajo, considerando la pertinencia del reporte y tomando decisiones que pueden implicar la modificación de la prescripción, incrementar las medidas de control que apoyen en la valoración del riesgo a que está sujeto el paciente o la incorporación en un programa de seguimiento farmacoterapéutico. Finalmente realimentan al equipo de farmacovigilancia con las medidas tomadas.

El trabajo contó con el aval de las instituciones prestadoras de servicios (IPS) y del departamento de farmacoepidemiología de la empresa

dispensadora de los medicamentos, y se enmarca en la categoría de investigación sin riesgo, según la resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 19,0 para Windows; se empleó la prueba de  $X^2$  para comparar variables categóricas y se determinó como nivel de significancia estadística una  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se obtuvo una base de datos con los usuarios que han recibido algún COXIB desde el 1° de enero del año 2007 hasta 31 de mayo de 2011, encontrándose un total de 176 pacientes con esta condición, predominio femenino ( $n=116$ , 66,0%) y una edad promedio para las mujeres de 59,8 años (rango: 26-80 años) y para los hombres de 50,4 años (rango: 21-79 años). Se encontraron pacientes de 12 diferentes EPS en 22 ciudades del país, pero la mayoría se ubicaron en solo 5 de estas, siendo las más frecuentes Bogotá ( $n=33$ ; 18,3% de los pacientes), Barranquilla ( $n=29$ ; 16,1%), Valledupar ( $n=25$ ; 13,9%), Cartagena ( $n=23$ ; 12,8%) y Manizales ( $n=13$ ; 7,2%).

Los medicamentos prescritos fueron celecoxib (cápsula de 100 mg) en 12, celecoxib (cápsula de 200 mg) en 128 y etoricoxib (tableta de 200 mg) en 36 pacientes respectivamente. No hubo prescripciones de rofecoxib. El tiempo promedio de uso de todos los COXIB fue de 8,1 meses (rango: 1-48 meses). De los 176 pacientes se hallaron 81 que independientemente del tiempo de uso del COXIB tenían algún factor de riesgo cardiovascular, entre ellos hipertensión arterial ( $n=70$ ; 39,7% de los casos), dislipidemia ( $n=22$ ; 12,5%), diabetes mellitus ( $n=12$ ; 6,8%) y uno con enfermedad cardíaca isquémica, según estuviesen recibiendo bloqueantes beta adrenérgicos ( $n=19$ ), bloqueantes de los canales de calcio ( $n=18$ ), diuréticos tiazídicos ( $n=17$ ), iECAs ( $n=14$ ), ARA II ( $n=14$ ), antitrombóticos ( $n=13$ ), biguanidas ( $n=4$ ), insulina ( $n=3$ ) y sulfonilureas ( $n=3$ ). De acuerdo al número de factores de riesgo CV, se encontró que 39 pacientes contaban con un solo factor de riesgo; 29 con dos; 12 con tres y había un paciente con cuatro factores de riesgo CV respectivamente. Se halló una asociación estadísticamente significativa entre el uso de ASA y el uso de COXIB por menos de cinco meses ( $p=0,047$ ) (Ver cuadro 1).

En la búsqueda de pacientes con más de cinco meses de tratamiento con

**Cuadro 1.** Asociación de empleo de ácido acetil salicílico en usuarios de antiinflamatorios no esteroideos COX-2 selectivos, por menos de 5 meses en Colombia, 2011

	No	Si	Total
Más de 5 meses	89	13	102
Menos de 5 meses	56	18	74
	145	31	176

COXIB por su posible asociación con insuficiencia cardíaca o edema pulmonar, se encontraron 101 personas que cumplieran con esta condición, y de estos 42 también tenían uno o más factores de riesgo CV como hipertensión arterial (n=37; 36,6% de este grupo de casos; p=0,7), dislipidemia (n=14; 13,8%; p=0,8) y diabetes mellitus (n=8; 7,9%; p=0,1). No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre el empleo por más de 5 meses y alguna de las comorbilidades.

De la búsqueda de pacientes con más de 18 meses de terapia con estos medicamentos por su posible relación con eventos coronarios adversos, se hallaron 19 usuarios, de los cuales un total de siete, tenía además un factor de riesgo CV como hipertensión arterial (n=5; 26,3% de este grupo de casos; p=0,2) y dislipidemia (n=3; 10,5%; p=0,2) con un tiempo promedio de consumo de 30,1 meses. En este grupo, considerado de mayor riesgo se encontró una asociación estadísticamente significativa con la falta de profilaxis con ASA o clopidogrel y el empleo de COXIB (p=0,033) (Ver cuadro 2).

En el grupo de siete pacientes con mayor riesgo de eventos trombóticos adversos se concentró la intervención, que consistió en el reporte individual de cada caso al director médico en cada

una de las cinco EPS responsables de su atención, a través de un documento que respaldaba el análisis, y en el que se hicieron recomendaciones para valorar la necesidad de continuidad de la terapia o su reemplazo por una alternativa más segura. En un lapso de tiempo que varió entre dos y cuatro semanas se recibió respuesta sobre cada uno de ellos, donde los prestadores del servicio sanitario notificaron los resultados de su intervención, que consistió básicamente en el retiro del fármaco, previa discusión y concertación con el médico tratante.

## Discusión

La revisión de literatura científica sobre los hallazgos de los riesgos que representa el uso de medicamentos y su correlación con bases de datos sistematizadas, en las cuales se puedan identificar los pacientes objeto del mencionado riesgo, se constituye en una herramienta útil para mejorar la calidad de la prescripción en el país. Ya se ha descrito que hallazgos de interacciones entre medicamentos similares pueden estar asociados con dificultades en la formación universitaria, carencia de programas de educación continuada, desinterés e incluso falta de tiempo por parte de los médicos para acceder a los reportes de nuevas condiciones de uso de los fármacos (7).

**Cuadro 2.** Asociación de empleo de ácido acetil salicílico en usuarios de antiinflamatorios no esteroideos COX-2 selectivos por más de 18 meses en Colombia, 2011

	No	Si	Total
Menos de 18 meses	126	31	157
Más de 18 meses	19	0	19
	145	31	176

El hallazgo de estos casos justifica las actividades de farmacovigilancia, en especial para reducir el riesgo de eventos adversos en aquellos pacientes que teniendo un factor de riesgo como hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipidemia, no están recibiendo ASA (8). Los prestadores logísticos de la distribución deben involucrarse en toda la cadena del medicamento, para velar por el buen uso del recurso farmacéutico, lo cual podría reducir el riesgo de aparición de problemas negativos asociados con la medicación (9).

En este trabajo la propuesta de intervención consiste básicamente en informar del riesgo a cada asegurador y médico, para que sea valorado por estos y se tomen las decisiones frente a la continuidad de su empleo. Deben contemplarse las opciones de suspender el COXIB si este no se requiere o puede ser reemplazado por un analgésico tipo acetaminofén, en caso de que la indicación principal sea solo el manejo del dolor (10). En los usuarios que requieran de la continuidad del tratamiento, debe valorarse la relación riesgo beneficio, fundamentados en que estos pacientes ya tienen un factor de riesgo CV, y es en ellos en quienes se incrementa la posibilidad de eventos coronarios graves, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar y su riesgo gastrointestinal.

Puede ofrecerse la opción de reemplazar la terapia antiinflamatoria por naproxeno, que ha mostrado asociarse menos con eventos CV que los demás AINEs (1, 11). En la situación de cambio a naproxeno, dada su toxicidad gastrointestinal, se puede valorar la necesidad de agregar a la terapia un medicamento que disminuya la secreción de ácido gástrico como un inhibidor de bomba de protones (omeprazol) o un antihistamínico H2

(ranitidina) (10, 12, 13). Finalmente, si se concluye que el paciente amerita continuar con el antiinflamatorio a pesar del riesgo CV, se puede considerar la opción de emplear otros AINEs no selectivos o incluso COXIB conjuntamente con dosis bajas de ASA (10, 14, 15). En la selección del AINE, debe tenerse en cuenta que el ibuprofeno a pesar de relacionarse poco con eventos gastrointestinales adversos y relativo bajo riesgo cardiovascular, estudios de interacciones con ASA han sugerido que su uso simultáneo interfiere con los efectos cardio-protectores de la segunda (1).

Estrategias como esta, que vinculan a los dispensadores de medicamentos institucionales, los aseguradores y los prestadores de servicios sanitarios, aunque no resuelven todos los problemas de seguridad del medicamento, pueden ayudar a reducir los posibles riesgos asociados con el uso de estos para algunos grupos de pacientes, por lo que es recomendable considerarla como una herramienta que refuerce los programas de farmacovigilancia, para mejorar la calidad de la prescripción médica y lograr un uso más racional de los fármacos.

Los médicos deben tener en cuenta que para prevenir las enfermedades CV, la no prescripción de medicamentos de alto riesgo debe ser una mayor prioridad que la prescripción de medicamentos que disminuyan el riesgo CV (16, 17).

### Financiación

El trabajo de investigación recibió financiación por parte de Audifarma S.A.

### Agradecimientos

A Andrés Felipe Quintero por su apoyo en la búsqueda sistematizada de la información.



## REFERENCIAS

1. Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol.* 2009; 103:1227-37
2. Ross JS, Madigan D, Hill KP, Egilman DS, Wang Y, Krumholz HM. Pooled analysis of rofecoxib placebo-controlled clinical trial data: lessons for postmarket pharmaceutical safety surveillance. *Arch Intern Med.* 2009; 169:1976-85
3. Garcia Rodríguez LA, González-Pérez A, Bueno H, Hwa J. NSAID use selectively increases the risk of non-fatal myocardial infarction: a systematic review of randomised trials and observational studies. *PLoS One.* 2011; 6:e16780
4. Scott PA, Kingsley GH, Smith CM, Choy EH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and myocardial infarctions: comparative systematic review of evidence from observational studies and randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1296-304
5. Huang WF, Hsiao FY, Wen YW, Tsai YW. Cardiovascular events associated with the use of four nonselective NSAIDs (etodolac, nabumetone, ibuprofen, or naproxen) versus a cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib): a population-based analysis in Taiwanese adults. *Clin Ther.* 2006;28:1827-36
6. 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; 352:1092–1102
7. Machado-Alba JE, Giraldo-Giraldo C, Moncada-Escobar JC. [Active pharmacosurveillance of patients affiliated to the Colombian general social security/health system]. *Rev Salud Publica (Bogota).* 2010; 12:580-8
8. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009; 150:396-404
9. Faus MJ, Amariles P, Martínez-Martínez F. Atención Farmacéutica conceptos, proceso y casos prácticos. Madrid: Ergon. 2008; pp:139-62
10. Friedewald VE, Bennett JS, Christo JP, Pool JL, Scheiman JM, Simon LS, *et al.* AJC Editor's consensus: Selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2010; 106:873-84
11. Laharie D, Droz-Perroteau C, Bénichou J, Amouretti M, Blin P, Bégaud B, *et al.* Hospitalizations for gastrointestinal and cardiovascular events in the CADEUS cohort of traditional or Coxib NSAID users. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 69:295-302
12. Siew C, Chan F. NSAID-induced gastrointestinal and cardiovascular injury. *Current Opinion in Gastroenterology* 2010; 26:611–617
13. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007; 8:73-84
14. Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther.* 2010; 32:667-77
15. Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events

- taking low-dose aspirin? *Lancet*. 2007; 370:2138-51
16. Joshi GP, Gertler R, Fricker R. Cardiovascular thromboembolic adverse effects associated with cyclooxygenase-2 selective inhibitors and nonselective antiinflammatory drugs. *Anesth Analg*. 2007; 105:1793-804
  17. Ritter JM, Harding I, Warren JB. Precaution, cyclooxygenase inhibition, and cardiovascular risk. *Trends Pharmacol Sci*. 2009; 30:503-8