

Guía de práctica clínica

Recomendaciones en la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos e indicaciones de gastroprotección en Urgencias

Sabadell, Enero 2009

COORDINADOR: Emili Gené Tous, Adjunto Senior, Servicio de Urgencias del Hospital de Sabadell

Miembros del grupo de trabajo:

- Xavier Calvet Calvo. Adjunto consultor, Servicio de Digestivo del Hospital de Sabadell
- Anisi Moron Besolí. Servicio de Farmacia, Hospital de Sabadell
- M.Luisa Iglesias Lepine, Directora del Servicio de Urgencias, Hospital de Sabadell

Revisores internos que han aportado comentarios adicionales:

- Carmen Campos Gracia, Adjunto Servicio de Urgencias, Hospital de Sabadell
- Mercè Fayos Pérez, D.U.E. Servicio de Urgencias, Hospital de Sabadell
- M.Dolores Ferrer Da Pena, Adjunto Servicio de Urgencias, Hospital de Sabadell
- Milagros García Peláez, Servicio de Farmacia, Hospital de Sabadell

INDEX

[1. RESUMEN Y OBJETIVO](#)

[2. PERSONAS A LAS QUE VA DIRIGIDA Y USUARIOS DE LA GUÍA](#)

[3. PUNTOS CLAVE](#)

[4. UN REPASO A LA HISTORIA](#)

[5. ACCIÓN FARMACOLÓGICA Y MECANISMO DE ACCIÓN](#)

[6. SITUACIÓN ACTUAL: IMPACTO CLÍNICO, ECONÓMICO Y SOCIAL](#)

[7. ELECCIÓN DE UN AINE](#)

[8. INDICACIONES DE GASTROPROTECCIÓN](#)

[9. TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE LA GASTROPATÍA POR AINE](#)

[10. SITUACIONES PARTICULARES](#)

[10.1. Aspirina a dosis baja y otros antiagregantes](#)

[10.2. AINE y antecedentes de hemorragia digestiva](#)

[10.3. AINE Y Helicobacter Pylori](#)

[11. CONCLUSIONES](#)

[12. BIBLIOGRAFIA](#)

1. RESUMEN Y OBJETIVO añ

En los Servicios de Urgencias, la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y de fármacos antsecretorios para la profilaxis de las complicaciones digestivas, es elevada. El tratamiento con AINES se asocia a múltiples efectos adversos entre los que destacan por su gravedad y su elevado coste, las complicaciones digestivas, especialmente la hemorragia por úlcera péptica, así como un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares asociado al tratamiento con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COXIBS) así como con algunos AINES clásicos.

El *objetivo* de esta revisión es actualizar tanto los factores de riesgo de las complicaciones gastrointestinales como el perfil gastrolesivo de los diferentes AINES, analizar las implicaciones que tienen los factores de riesgo cardiovascular y proponer la mejor estrategia de prevención en función de los factores de riesgo digestivos y cardiovasculares.

Palabras claves: antiinflamatorios no esteroideos, urgencias, úlcera péptica, hemorragia digestiva, inhibidores de la bomba protones.

2. PERSONAS A LAS QUE VA DIRIGIDA Y USUARIOS DE LA GUÍA

Personas a las que va dirigida la guía:

Pacientes que acudan al servicio de Urgencias y que por su patología requieran la prescripción de un antiinflamatorio no esteroideo.

Usuarios de la Guía:

Médicos adjuntos, médicos en formación o enfermeras que trabajen habitualmente en el ámbito de Urgencias o aquellos que no trabajando habitualmente, puedan atender puntualmente a pacientes en el Servicio de Urgencias con una patología tributaria de la prescripción de un antiinflamatorio no esteroideo.

3. PUNTOS CLAVE

1. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se asocia a múltiples efectos adversos entre los que destacan por su gravedad y su elevado coste, las complicaciones digestivas, especialmente la hemorragia por úlcera duodenal.
2. Los AINE se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas y evitar las complicaciones
3. La profilaxis de las complicaciones digestivas por AINE se realiza a menudo de manera inadecuada.
4. Los factores de riesgo de las complicaciones gastrointestinales por AINE son la edad, los antecedentes de úlcera o complicación, la gravedad de la enfermedad de base y la coprescripción de más de un AINE, o de un AINE asociado a antiagregantes, anticoagulantes, antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina o esteroides
5. La estrategia más utilizada para prevenir los efectos adversos y las complicaciones es la asociación de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) al AINE.
6. Se ha observado un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares asociado al tratamiento con AINE inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COXIBS), riesgo que posiblemente aparece también con alguno de los AINES clásicos, por lo que se aconseja prudencia en su utilización.
7. Los factores que determinan la indicación y el tipo de profilaxis que un paciente debe recibir son: 1) la presencia de factores de riesgo digestivo; 2) los factores de riesgo cardiovascular y 3) la presencia de complicaciones previas secundarias a AINE.

4. UN REPASO A LA HISTORIA

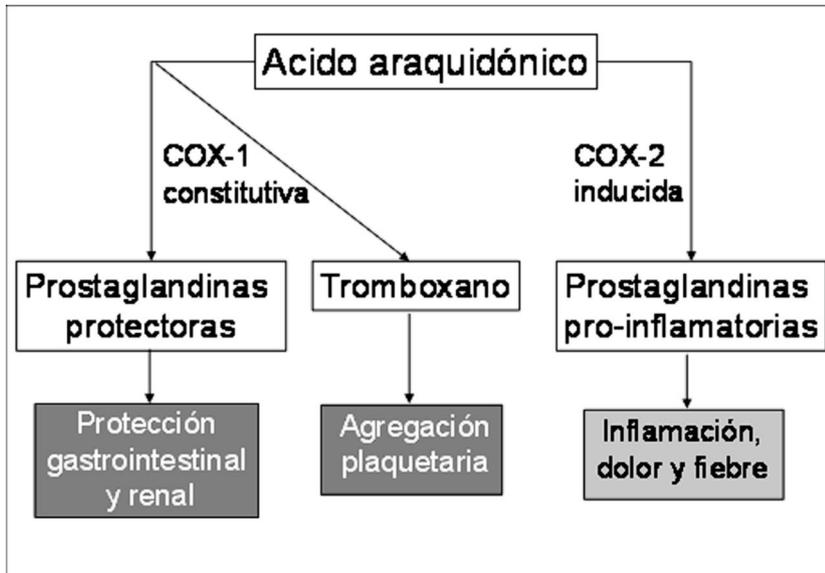
En 1899, Felix Hoffman logró la síntesis del ácido acetilsalicílico (AAS) trabajando en los laboratorios Bayer en Alemania, consiguiendo el primer fármaco antiinflamatorio no esteroide que recibió el nombre de aspirina^{®1}, utilizada inicialmente para el tratamiento de la fiebre y la enfermedad reumática. En 1938, Douthwite presentó las primeras evidencias endoscópicas del daño sobre la mucosa gástrica provocado por el AAS². En 1971, Sir John Vane demostró que el AAS inhibe la síntesis de las prostaglandinas por lo que obtuvo el premio Nobel de Medicina en 1982. La década de los años 70 se caracterizó por la aparición de los nuevos AINES, y en 1999 la FDA aprobó los primeros AINES selectivos para inhibir la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Finalmente el siglo XXI, ha puesto en evidencia el aumento del riesgo de episodios cardiovasculares con el uso de los COX2³ y de algunos AINES clásicos.

5. ACCIÓN FARMACOLÓGICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Son básicamente analgésicos, antipiréticos, antiinflamatorios y antiagregantes plaquetarios, por medio de su acción sobre el ácido araquidónico, a través de la inhibición de la ciclooxigenasa que interviene en los mecanismos patogénicos de la inflamación, el dolor y la fiebre. A la vez actúa sobre la agregación plaquetaria y sobre los mecanismos de defensa renales y de la mucosa gástrica, ocasionando efectos adversos (**Figura 1**).

Recientemente se han descrito dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX1 y COX2). La COX1 se expresa en la mayoría de los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas con función protectora de la mucosa gástrica y que regula la función renal y la actividad plaquetaria. La COX2 se expresa en menor número de tejidos en condiciones normales, pero es inducida en respuesta a estímulos inflamatorios en macrófagos, monocitos y células endoteliales, donde se generan prostaglandinas que median en el dolor y en la inflamación. La inhibición de la COX1, sería la responsable de los efectos adversos de los AINES clásicos sobre la mucosa gastrointestinal, mientras que sus beneficios terapéuticos dependerían de la inhibición de la COX2. La principal consecuencia de los fármacos que actúan selectivamente inhibiendo la COX2 es que consiguiendo la misma eficacia antiinflamatoria reducen los efectos secundarios derivados de la inhibición de la COX1.

FIGURA 1. METABOLISMO DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS AINES



COX: ciclooxigenasa;

6. SITUACIÓN ACTUAL: IMPACTO CLÍNICO, ECONÓMICO Y SOCIAL ⁵

Los AINES son uno de los grupos terapéuticos más utilizados en la medicina actual. Los toman el 20% de las personas con más de 65 años y se prescriben al 20% de los pacientes que requieren ingreso hospitalario. Son fármacos muy accesibles ya que pueden obtener sin prescripción médica, lo que conlleva un alto porcentaje de automedicación. Esto implica que a pesar de ser un grupo de medicamentos seguros administrados a la dosis adecuada y en pacientes seleccionados, presentan un elevado número de efectos adversos y de complicaciones potencialmente graves.

El consumo de AINE se ha duplicado en menos de 15 años⁴, y tanto el ibuprofeno como los fármacos más utilizados en la prevención de la toxicidad gastrointestinal por AINES (omeprazol, lansoprazol y pantoprazol), se encuentran entre los diez principios activos más prescritos a través de las recetas del Sistema Nacional de Salud en cuanto al número de envases⁵. En el año 2007, el 8,3 % y el 10% del coste total de la prescripción del Servicio de Urgencias del Hospital de Sabadell correspondieron a los AINES y a los antisecretores (97,5% fueron inhibidores de la bomba de protones).

Los efectos adversos de los AINE son frecuentes y, entre estos, destacan, por su frecuencia y gravedad, las complicaciones digestivas, específicamente las relacionadas con la aparición de lesiones en la mucosa gastroduodenal. Sin embargo, las lesiones por AINE no se limitan al tracto digestivo alto, y se calcula que entre un 15-50% de las complicaciones por AINE aparecen en el intestino delgado o colon⁶.

Las complicaciones digestivas son la causa de 50.000 hospitalizaciones anuales, de 1.000-2.500 muertes por año en España⁷ y de 16.500 muertes por año en EEUU⁹. El coste estimado en 1998 atribuible al consumo de AINE y sus complicaciones fue de 80-200 millones de euros en España⁸. Estas cifras son comparables al número de muertes causadas por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y considerablemente mayor que el número de muertes producidas por afecciones tales como el mieloma múltiple, el asma, el cáncer cervical o la enfermedad de Hodgkin, por lo que se ha llamado "la epidemia silenciosa".

Por otra parte, los síntomas del tracto gastrointestinal superior asociados al uso de AINES pueden afectar significativamente en la calidad de vida de los pacientes y reducir su productividad laboral y sus actividades cotidianas como lo corrobora el estudio de Wahlqvist et al.¹⁰ que sugiere que los síntomas digestivos asociados al consumo de AINES comportaron una disminución de un 13% en la productividad laboral y un 26% en las actividades cotidianas.

Así mismo, hay estudios relevantes que nos indican que la profilaxis de la gastropatía por AINES se realiza de manera claramente incorrecta en nuestro medio. Así, Lanas et al.⁸ observaron que la prescripción del tratamiento gastroprotector era inadecuada en el 80% de los casos, y el grupo de Rey et al.¹¹ confirmaron que únicamente el 12% de los pacientes tratados con AINES con un factor de riesgo para complicaciones digestivas y el 32% con dos o más factores de riesgo, recibía tratamiento gastroprotector.

Finalmente, remarcar que existe una importante disociación entre las manifestaciones clínicas que refiere el paciente y la presencia de lesiones gastroduodenales. Así, sólo un 30% de los pacientes que toman AINE presentaran síntomas dispépticos y de éstos solo un 30% tendrán una úlcera. De igual manera, solo uno de cada dos pacientes que presentan una hemorragia digestiva asociada al consumo de AINE, había referido previamente síntomas dispépticos, por lo que las manifestaciones clínicas no servirán para decidir a qué pacientes debemos indicar tratamiento de gastroprotección^{12,13}, por lo que es imprescindible identificar los factores predictores para desarrollar una úlcera o una hemorragia digestiva.

7. ELECCIÓN DE UN AINE ã

Antes de prescribir un AINE debemos plantearnos cuatro preguntas: ¿qué tipo de AINE?, ¿a que dosis?, ¿es preciso asociar dos AINES?, ¿hay que indicar gastroprotección?

- Si se asume que los AINES presentan una eficacia similar, el criterio de selección fundamental es minimizar los efectos adversos, principalmente los gastrointestinales y cardiovasculares.

- Se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

- La prescripción se debe hacer en base a los perfiles de seguridad de cada uno de los principios activos. De esta manera, no todos los AINES presentan el mismo perfil de seguridad desde el punto de vista digestivo ni cardiovascular.

- **Desde el punto de vista digestivo**, existe un grupo de AINES que tienen un riesgo menor de presentar complicaciones digestivas¹⁴⁻¹⁶, entre ellos el aceclofenaco, el diclofenaco y el ibuprofeno y otro grupo de fármacos con un perfil de mayor gastrolesividad como el ketorolaco, el piroxicam, el meloxicam y la indometacina (Tabla 1).

TABLA 1. RIESGO DE COMPLICACIONES DIGESTIVAS SEGÚN AINE¹⁶

AINE	RR (IC 95%)
Aceclofenaco	2,6 (1,5-4,6)
Diclofenaco	3,1 (2,3-4,2)
Ibuprofeno	4,1 (3,1-5,3)
Naproxeno	7,3 (4,7-11,4)
Ketoprofeno	8,6 (2,5-29,2)
Indometacina	9 (3,9-20,7)
Meloxicam	9,8 (4,0-23,8)
Piroxicam	12,6 (7,8-20,3)
Ketorolaco	14.4 (5,2-39,9)

RR: Riesgo relativo; **IC:** Intervalo de confianza

Como consecuencia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios¹⁷ emitió en el año 2007 una nota informativa en el contexto de la evaluación de balance beneficio/riesgo, referente al uso de los AINES ketorolaco, piroxicam y ketoprofeno:

- El *ketorolaco* por vía sistémica pasa a considerarse medicamento de uso hospitalario y debe restringirse a las indicaciones autorizadas (tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio moderado o severo y tratamiento del dolor causado por cólico nefrítico), siendo la duración máxima del tratamiento no superior a los dos días para el tratamiento parenteral y de siete días para el tratamiento oral.
- El *piroxicam* por su perfil de reacciones adversas gastrointestinales graves desfavorables, el Comité de Medicamentos de Uso Humano lo ha catalogado también como medicamento de uso hospitalario.

- **Desde el punto de vista cardiovascular**, recientemente han sido publicados diferentes estudios^{3,18-22} que han analizado el riesgo de problemas cardiovasculares graves asociados a la prescripción de AINES.

- Los COXIBS presentan un mayor riesgo aterotrombótico, principalmente de infarto agudo de miocardio, ictus y problemas vasculares arteriales periféricos en comparación con pacientes no tratados, siendo mayor para los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular²².
- La administración de 150 mg/24 horas de diclofenaco y de 2.400 mg/24 horas de ibuprofeno se ha asociado a un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos equiparable al de algunos COXIBS²⁰.
- Los datos actuales sobre el uso de naproxeno a dosis de 1.000 mg/24 horas, sugieren un menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los COXIBS, sin que de ello se deduzca un efecto protector, ya que por otra parte, presenta un mayor riesgo gastrointestinal que el diclofenaco y el ibuprofeno.
- Para el resto de los AINES comercializados en España los datos son muy limitados o inexistentes. Por lo tanto, los datos disponibles sugieren que el riesgo cardiovascular (especialmente de infarto agudo de miocardio) de los AINES podría tratarse de un efecto de clase y no únicamente de los COXIBS, especialmente cuando se utilizan a dosis altas y de forma continuada²³.

Finalmente, los AINE también pueden presentar efectos adversos a nivel renovascular. La retención de sodio, el edema y la hipertensión pueden ocurrir tanto con los inhibidores selectivos de la COX-2 como con los AINE tradicionales. De forma puntual, se ha reportado insuficiencia renal aguda con su uso. Este riesgo es dosis dependiente y relacionado con la inhibición eficaz de la ciclooxigenasa²⁴. El riesgo de presentar insuficiencia renal asociada a AINE es bajo en la mayoría de los pacientes y esta complicación es generalmente reversible con la retirada del AINE. Sin embargo, en presencia de enfermedad renal preexistente o en tratamiento combinado con otros fármacos (diuréticos, inhibidores de la ECA,

aminoglicosidos,...) el riesgo de toxicidad renal inducida por AINE puede ser más elevado²⁵.

8. INDICACIONES DE GASTROPROTECCIÓN ã

El consumo de AINES incrementa el riesgo de complicaciones digestivas a cualquier dosis o duración del tratamiento. Sin embargo, el riesgo de complicaciones aumenta con el incremento de las dosis de AINES y con la duración del tratamiento. El riesgo, aumenta también con la edad y alcanza valores suficientes para justificar la instauración de un tratamiento gastroprotector a partir de los 60 años y en especial a partir de los 75 años.

Otros factores de riesgo para complicaciones digestivas son la asociación de más de un AINE –una combinación que no aumenta la eficacia analgésica, pero sí el riesgo de complicaciones, y por tanto debe evitarse- o la combinación de AINE y anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, corticoides o antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina.

Finalmente, los antecedentes previos de úlcera y en especial de complicaciones ulcerosas, así como la gravedad de la enfermedad de base del paciente son factores de riesgo relevantes.

• Se recomienda indicar tratamiento gastroprotector en todo paciente que reciba AINES y que presente al menos uno de los factores de riesgo citados^{6,16}

(Tabla 2).

TABLA 2. FACTORES DE RIESGO DE COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES POR AINES^{6,16}

Factores de riesgo	Aumento del riesgo
Historia previa de úlcera	5,2-6,7
Historia previa de complicación	12,6-18,9
Edad >60 años	1,5-3
>75 años	3-6
Gravedad de la enfermedad de base	1,3-1,8
2 AINE o AINE+Antiagregante	12,7-14,5
AINE + anticoagulante	6,3-25,7
AINE + corticoide	4-12,7
AINE + ISRS	15

ISRS: Antidepresivo inhibidor de la recaptación de la serotonina

9. TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE LA GASTROPATÍA POR AINE ã

- El tratamiento profiláctico de elección en nuestro medio, cuya eficacia se ha demostrado en ensayos clínicos y en estudios epidemiológicos^{16,27-29} es la asociación al AINE de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) a dosis estándar (omeprazol 20 mg/24 h, lansoprazol 30 mg/24 h, pantoprazol 40 mg/24 h, rabeprazol 20 mg/24 h o esomeprazol 40 mg/24 h)²⁶. No se ha establecido la eficacia a dosis inferiores, por lo que deben evitarse. El tratamiento gastroprotector, debe iniciarse a la vez que se indica el tratamiento con AINES y debe mantenerse hasta 7-14 días después de finalizado el tratamiento con AINES⁶.

- Los antagonistas del receptor H2 (H2RA) no están indicados al necesitarse como mínimo una dosis doble para la prevención de las úlceras duodenales y gástricas. Además, se desconoce su efectividad en la prevención de las complicaciones asociadas al uso de AINES a largo plazo. Por todo ello se desaconseja su utilización²⁶

- El misoprostol es tan efectivo como los IBP a dosis de 600-800 mcg/24 horas, pero su eficacia es inferior si la dosis que se utiliza es de 400 mcg/24 horas^{27,30,31}, pero su elevada tasa de efectos secundarios (hasta un 20% de los pacientes puede desarrollar dolor abdominal o diarrea con dosis de 800 mcg/24 horas) y su difícil dosificación (3-4 veces/24 horas) no lo hacen aconsejable²⁶.

- Los inhibidores selectivos de la COX2 (COXIB) presentan los efectos antiinflamatorios de los AINES clásicos y una reducción marcada de las complicaciones digestivas, tanto altas como bajas^{16,18,32}. En el caso de complicaciones digestivas bajas, los COXIB son el único grupo terapéutico que ha demostrado reducir las complicaciones, por lo que en tratamientos a largo plazo son los fármacos de elección³².

10. SITUACIONES PARTICULARES ã

10.1. Aspirina a dosis baja y otros antiagregantes

El comportamiento de los pacientes en tratamiento con ácido acetilsalicílico a dosis bajas es similar al de los pacientes

que toman AINES, aunque el riesgo de hemorragia es notablemente inferior¹⁶. En general, se recomienda su uso a dosis lo más bajas posible (80-100 mg/24 horas) siendo el riesgo de complicaciones gastrointestinales directamente proporcional al incremento de la dosis³³. Las indicaciones de gastroprotección son las mismas que para los AINES.

Como características particulares destacaremos (Tabla 3):

TABLA 3. RIESGO DE COMPLICACIONES DIGESTIVAS EN RELACIÓN AL CONSUMO DE AINE, AAS, CLOPIDOGREL Y COXIB¹⁶

Factor	Aumento riesgo
AINE	5,3
COXIB	1,0
AAS 100 mg	2,7
AAS 300 mg	6,1
Clopidogrel	3,1
AINE+AAS	12,7
COXIB+AAS	14,5

- Los antiagregantes distintos del AAS como el clopidogrel, también se asocian a un aumento importante del riesgo de complicaciones digestivas con un riesgo similar al del AAS^{16,34}.
- En pacientes que han presentado una hemorragia digestiva es más útil la combinación de AAS y un IBP que el uso de clopidogrel para la prevención secundaria de la recidiva hemorrágica³⁵.
- El uso concomitante de AAS anula el efecto gastroprotector de los COXIB sobre la mucosa gástrica^{16,36}.

10.2. AINE y antecedentes de hemorragia digestiva

En pacientes con complicaciones previas por AINES -en especial la hemorragia digestiva-, y que necesitan mantener el tratamiento, tanto la asociación del AINE con un IBP como el uso de un COXIB solo, tienen un efecto protector insuficiente^{25,37}, por lo que se recomienda la combinación de dos métodos de gastroprotección, habitualmente la combinación de un COXIB y un IBP con lo que se consigue evitar la recidiva hemorrágica³⁸.

10.3. AINE Y Helicobacter Pylori

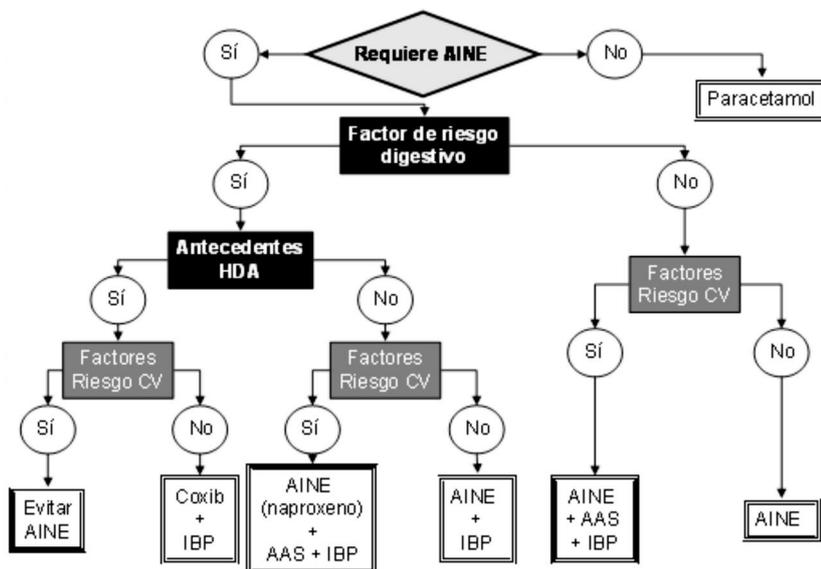
La infección por *Helicobacter pylori* y el uso concomitante de AINE son dos factores independientes que incrementan el riesgo de úlcera péptica y de hemorragia digestiva de manera significativa. Ambos factores podrían actuar de manera sinérgica de tal manera que la enfermedad ulcerosa péptica es rara en aquellos pacientes que no consumen AINE ni tienen infección por *Helicobacter Pylori*³⁹.

La erradicación tiene un discreto efecto protector en pacientes que inician AINE por primera vez. Sin embargo su efecto es mínimo en pacientes que ya reciben tratamiento continuado con AINE. Específicamente, el efecto profiláctico de la erradicación de *Helicobacter pylori* parece muy limitado en los pacientes que ya reciben tratamiento gastroprotector⁴⁰. Las recomendaciones actuales son coherentes con el actual estado de conocimiento y recomiendan erradicación en pacientes con antecedentes de úlcera o úlcera activa o complicada, sin recomendarla de modo general en todos los pacientes que tomen o vayan a tomar AINE⁶. Sin embargo, a la luz de los conocimientos más recientes es razonable extender la indicación de erradicación a los pacientes que van a iniciar AINE, especialmente si no reúnen criterios para gastroprotección⁴⁰.

11. CONCLUSIONES

El tratamiento profiláctico de las complicaciones por AINES (**Figura 2**) debe realizarse en todos los pacientes que reciben un AINE y presentan uno o más factores de riesgo para complicaciones.

FIGURA 2. ESTRATEGIA DE GASTROPROTECCIÓN EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON AINES



AINE: Antiinflamatorio no esteroideo; **AAS:** Acido acetil salicílico; **IBP:** inhibidor de la bomba de protones; **CV:** Cardiovascular. **HDA:** Hemorragia digestiva alta.

12. BIBLIOGRAFIA ã

1. Vane JR, Flower RJ, Botting RM. History of aspirin and its mechanism of action. *Stroke* 1990; 21: IV12-IV23.
2. Douthwaite A.H, Lintott G.A.M. Gastroscopic observation of effect of aspirin and certain other substances on stomach. *Lancet* 1938; 2: 1222-1225.
3. Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005; 331: 1310-1316.
4. de Abajo F, Garcia DP, Del Pino A. Trends of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Use in Spain, 1990 through 2003. *Aten Primaria* 2005; 36: 424-433.
5. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud. *Informacion Terapeutica* 2005; 29: 49-53.
6. Lanás A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Pique JM, Blanco FJ. Clinical strategy to prevent the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Gastroenterol.Hepatol.* 2003; 26: 485-502.
7. Lanás A, Pérez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am.J.Gastroenterol.* 2005; 100: 1685-1693.
8. Lanás A. Cost stratification of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal side effects. *Med.Clin. (Barc.)* 2000; 114 Suppl 3: 46-53.
9. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N.Engl.J.Med.* 1999; 340: 1888-1899.
10. Wahlqvist P., Bergenheim K, Langstrom G, Naesdal J. Resolution of upper gastrointestinal symptoms associated with chronic non-steroidal anti-inflammatory drug therapy has a positive impact on patient-reported productivity. *Gut* 2003; 52: A226.
11. Rey E, Elola-Olaso CM, Rodríguez-Artalejo F, Locke GR, III, Díaz-Rubio M. Use of antisecretory drugs among consumers of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2006; 24: 1585-1592.
12. Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987; 28: 527-532.
13. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am.J.Gastroenterol.* 1987; 82: 1153-1158.
14. García Rodríguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am.J.Med.* 1998; 104: 305-345.

15. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez GS, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1563-1566.
16. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, 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.
17. Comunicacions de riscos associats als medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. URL <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/index.html> .
2007. Fecha ultimo acceso: 13-12-2007.
18. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N.Engl.J.Med.* 2000; 343: 1520-8, 2.
19. 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: 266-274.
20. 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: 1302-1308.
21. 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: 1633-1644.
22. 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: 1071-1080.
23. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIB y AINE tradicionales. *Informacion Terapeutica* 2006; 30: 81-83.
24. Cheng HF, Harris RC. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 2005; 11(14): 1795-1804
25. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N.Engl.J.Med.* 2002; 347: 2104-2110.
26. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2002; CD002296.
27. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N.Engl.J.Med.* 1998; 338: 727-734.
28. Lanas A, Rodrigo L, Marquez JL, Bajador E, Perez-Roldan F, Cabrol J, et al. Low frequency of upper gastrointestinal complications in a cohort of high-risk patients taking low-dose aspirin or NSAIDs and omeprazole. *Scand.J.Gastroenterol.* 2003; 38: 693-700.
29. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N.Engl.J.Med.* 1998; 338: 719-726.
30. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch.Intern.Med.* 2002; 162: 169-175.
31. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann.Intern.Med.* 1995; 123: 241-249.
32. Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003; 124: 288-292.
33. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827-830.
34. Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas AI, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2003; 18: 443-449.
35. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N.Engl.J.Med.* 2005; 352: 238-244.
36. 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: 1247-1255.

37. Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wong VW, Hui AJ, Wu JC, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 1038-1043.

38. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621-1626.

39. Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 9-13.

40. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2005; 21: 1411-1418.

Inici