



ORIGINAL

Análisis de las diferencias entre indicación y prescripción de gastroprotección en pacientes con factores de riesgo tratados con antiinflamatorios no esteroideos: estudio GAP

Angel Lanas^{a,*}, Maria Muñoz^b, Maria Caballero Correa^c, Pedro Martínez Jiménez^c y en representación de los investigadores del estudio GAP[♦]

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Lozano Blesa, CIBERehd, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

^bServicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España

^cDepartamento Médico Janssen-Cilag, España

Recibido el 6 de agosto de 2009; aceptado el 25 de septiembre de 2009

Disponible en Internet el 22 de noviembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Gastroprotección;
Antiinflamatorios no esteroideos;
Inhibidores de la bomba de protones;
Misoprostol;
Factores de riesgo gastrointestinales

Resumen

Se ha señalado que las medidas de prevención en pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) están infrutilizadas. El objetivo de este estudio es analizar las diferencias entre indicación y prescripción real de gastroprotección con inhibidores de bomba de protones en pacientes con factores de riesgo para complicaciones gastrointestinales en tratamiento con AINE.

Métodos: Estudio observacional, transversal y multicéntrico. Recogida retrospectiva de datos a partir de historias clínicas y cumplimentación de un cuestionario sobre factores de riesgo e indicación de gastroprotección.

Resultados: Un total de 432 facultativos recogieron datos de 2.160 pacientes tratados con AINE. Un 90,4% de pacientes recibían prescripción de gastroprotección con inhibidores de bomba de protones. El tratamiento con AINE a largo plazo frente a corto plazo (<1 mes) mostraba una asociación con gastroprotección (*odds ratio*=2,37; intervalo de confianza del 95%: 1,779-3,171). La media de factores de riesgo por paciente fue de $2 \pm 0,16$ (rango: 0-7), se observó una asociación significativa entre número de factores de riesgo y porcentaje de pacientes en gastroprotección. Aun así, la proporción de pacientes con factores de riesgo sin gastroprotección fue del 3% para historia previa de enfermedad ulcerosa o hemorragia digestiva por AINE y del 7-10% para los demás factores. Se observaron diferencias entre indicación y gastroprotección prescrita entre las diferentes especialidades, los especialistas de radioterapia son los que presentaron menor grado de gastroprotección.

*Autor para correspondencia.

♦El listado de investigadores participantes del estudio GAP se muestra en el Anexo I.

Correo electrónico: angel.lanas@gmail.com (A. Lanás).

KEYWORDS

Gastroprotection;
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs;
Proton pump inhibitors;
Misoprostol;
Gastrointestinal risk factors

Conclusiones: Estos resultados reflejan que en la práctica clínica diaria las diferencias entre indicación y prescripción real de gastroprotección en pacientes con factores de riesgo tratados con AINE son pequeñas en nuestro país.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Analysis of differences between indication and prescription of gastroprotection in patients with risk factors treated with nonsteroidal anti-inflammatory agents: The GAP study

Abstract

Preventive measures in patients treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been reported to be underused. The aim of the present study was to analyze differences between the indication and prescription of gastroprotection with proton pump inhibitors (PPI) in patients treated with NSAIDs and with risk factors for gastrointestinal complications.

Methods: We performed an observational, cross-sectional, multicenter study. Data were gathered retrospectively from medical records and from a questionnaire on risk factors and indication for gastroprotection.

Results: A total of 432 physicians gathered data from 2,160 patients treated with NSAIDs. Nearly all (90.4%) of the patients were prescribed gastroprotection with a PPI. Long-term versus short-term (<1 month) NSAID treatment was associated with gastroprotection (OR=2.37; 95% CI 1.779–3.171). The mean number of risk factors per patient was 2 ± 0.16 (range 0–7), and a significant association was found between the number of risk factors and the percentage of patients receiving gastroprotection. Nevertheless, the proportion of patients with risk factors not receiving gastroprotection was 3% for those with a prior history of ulcer and/or gastrointestinal bleeding due to NSAIDs and 7–10% for the remaining factors. Differences were found between the indication for gastroprotection and the gastroprotection prescribed among the various specialties. The specialists prescribing gastroprotection the least were radiotherapy specialists.

Conclusions: These results demonstrate that, in daily clinical practice, differences between the indication and prescription of gastroprotection in patients treated with NSAIDs and with risk factors are small in Spain.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen una de las clases de fármacos más utilizados a nivel mundial por sus efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. En los Estados Unidos se ha estimado que aproximadamente se expenden 60 millones de recetas de AINE cada año, predominantemente en pacientes mayores¹. Los AINE son fármacos eficaces en el tratamiento de enfermedades musculoesqueléticas agudas y crónicas, entre otras²⁻⁴. Por otra parte, los AINE se utilizan tanto mediante automedicación como por indicación específica de casi todas las especialidades médicas; existen algunas en las que su uso es mayor (p. ej., Reumatología).

La morbilidad gastrointestinal es el efecto adverso más común asociado al tratamiento con AINE y la relación entre el consumo de AINE y las lesiones del tracto gastrointestinal están bien establecidas⁵⁻⁷. El efecto adverso gastrointestinal más grave es la úlcera complicada (con hemorragia, perforación u obstrucción) o sintomática. En pacientes que consumen estos fármacos de forma habitual se encuentran úlceras gastroduodenales entre un 15 y un 30% de los casos, la incidencia anual de complicaciones es cercana al 1,5%⁸. En Estados Unidos se ha estimado que el uso de AINE

conlleva anualmente unas 100.000 hospitalizaciones⁹. En España, la mortalidad por AINE asciende a 1,5 casos por cada 10.000 consumidores de dichos fármacos¹⁰.

En vista del riesgo aumentado de morbimortalidad gastrointestinal se han propuesto diferentes estrategias para reducir la tasa de toxicidad gastrointestinal en pacientes bajo tratamiento con AINE no selectivos, entre las que destaca el uso de agentes gastroprotectores. A pesar de la existencia de guías y recomendaciones específicas referentes a la indicación de tratamiento gastroprotector en pacientes en tratamiento con AINE y factores de riesgo¹¹⁻¹⁴, diferentes estudios han demostrado que, en la práctica diaria, los fármacos gastroprotectores siguen estando infrautilizados¹⁵⁻¹⁷. Así pues, la diferencia entre los pacientes en los que estaría indicado el tratamiento gastroprotector y los que realmente lo reciben podría representar entre un 67 y un 80% de pacientes sin tratamiento adecuado^{15,18}. Si bien los porcentajes de pacientes en tratamiento con AINE y agentes gastroprotectores concomitantes varían en función de los diferentes AINE administrados y de la indicación crónica o aguda de éstos¹⁹, no se han efectuado estudios previos que valoren si, además, existen diferencias entre las especialidades de los médicos prescriptores.

El objetivo principal de este estudio multicéntrico es analizar las diferencias entre indicación y prescripción real de gastroprotección en pacientes con factores de riesgo para complicaciones gastrointestinales bajo tratamiento con AINE no selectivos, así como comparar la prescripción de gastroprotección en diferentes especialidades medicoquirúrgicas. Entre los objetivos secundarios del estudio están: a) determinar la prevalencia de factores de riesgo en pacientes bajo tratamiento con AINE; b) valorar si había diferencias en la indicación de gastroprotección entre pacientes en tratamiento con AINE a corto plazo (<1 mes) o a largo plazo (>1 mes) (incluido el tratamiento intermitente), y c) analizar la percepción de los facultativos acerca de la presencia de factores de riesgo.

Material y métodos

Se diseñó un estudio observacional, transversal y multicéntrico a nivel nacional (estudio GAP) con recogida retrospectiva de datos agregados a partir de historias clínicas durante un período de 3 meses, entre marzo y junio de 2007. Se consideraron aquellas especialidades medicoquirúrgicas en las que los facultativos indican con frecuencia tratamiento con AINE o valoran pacientes en tratamiento con estos fármacos, incluidas Traumatología, Reumatología, Geriátrica, Rehabilitación, Oncología, Cuidados Paliativos, Radioterapia y Gastroenterología. El estudio se llevó a cabo en el ámbito de la atención ambulatoria y hospitalaria en condiciones habituales de la práctica clínica de los médicos participantes. El Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid aprobó el protocolo del estudio.

Para la elección de los médicos participantes todas las comunidades autónomas estuvieron representadas, seleccionándose en cada una un número proporcional de médicos a la población de ésta. La elección final por comunidades se designó al azar entre los listados de los especialistas disponibles en la base de datos de la compañía Janssen-Cilag. Los médicos participantes cumplimentaron un cuestionario autoadministrado en el que se recogían datos del perfil del propio médico (edad, sexo, años de ejercicio, centro de trabajo y especialidad) y conocimientos sobre factores de riesgo (tabla 1) e indicaciones de tratamiento con agentes gastroprotectores. Asimismo, se recogieron datos agregados a partir de la historia clínica de los 5

últimos pacientes consecutivos que hubieran acudido a su consulta el día en que recibieron la encuesta, o los días anteriores si fuera preciso, y estuvieran tratados con AINE no selectivos, independientemente de la duración del tratamiento. Se excluyeron los pacientes con evidencia cierta de indicación de inhibidores de la bomba de protones por otras enfermedades distintas a la gastroprotección previa al inicio del tratamiento con AINE, tales como dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Zollinger-Ellison y tratamiento de erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*.

Análisis estadístico

El tamaño muestral se calculó de acuerdo con el objetivo principal del estudio. Según el estudio de Abraham et al¹⁸ se estimó que el porcentaje medio de pacientes que deberían recibir tratamiento gastroprotector y no lo recibían era del 63%. Al considerar una diferencia clínicamente significativa entre 2 especialidades como mínimo de un 12%, con un error $\alpha=0,05$ y un nivel de potencia de 0,8, se estimó necesaria una muestra de 274 pacientes por especialidad. Al considerar una pérdida del 9% de las respuestas, se deberían incluir los datos agregados de 301 pacientes por especialidad, lo que representaba 60 médicos por cada una de las 8 especialidades seleccionadas, con un total de 480 médicos. Se utilizó el test de la chi-cuadrado (o el test no paramétrico de Fisher cuando era necesario) para la comparación de los porcentajes de pacientes que deberían recibir tratamiento gastroprotector y no lo recibían en las distintas especialidades. Para la comparación entre 2 especialidades concretas se utilizó la prueba de hipótesis para proporciones (test bilateral). Se aceptó un valor de significación del 5% ($p<0,05$). Las asociaciones entre el tratamiento gastroprotector, la duración del tratamiento con AINE y el número de factores de riesgo se analizaron mediante modelos de regresión logística, tanto para la población global, como para el grupo de pacientes con un solo factor de riesgo. El procesamiento y análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 9.1 para Windows.

Resultados

Datos de los investigadores

Del total de 480 investigadores, finalmente participaron 432 (90%) que completaron los datos agregados de 2.160 pacientes en tratamiento con AINE. La media de años de ejercicio profesional fue de $19,9 \pm 8,9$ años (rango: 2–42 años), con más de 5 años de ejercicio en un 98,6% de los facultativos. Estuvieron representadas la mayoría de las comunidades autónomas, y destacaron Andalucía (un 19,9% de los investigadores), Cataluña (un 16,7%) y Madrid y Valencia (ambas con un 12,8%). Tal como se muestra en la tabla 2, los antecedentes de úlcera o de hemorragia digestiva (95,4%), el tratamiento con más de un AINE (94,4%) y el tratamiento con esteroides (85,6%) fueron las características que harían necesario el uso de gastroprotección identificadas con mayor frecuencia y coincidieron en casi todas las especialidades. Por otra

Tabla 1 Factores de riesgo aceptados para el desarrollo de complicaciones gastrointestinales

Factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones gastrointestinales originadas por AINE

- 1, Historia previa ulcerosa
- 2, Historia previa de hemorragia digestiva
- 3, Edad > 60 años
- 4, Dosis altas de AINE
- 5, Utilización concomitante de 2 AINE, incluida dosis bajas de aspirina
- 6, Utilización conjunta de corticoides
- 7, Utilización concomitante de anticoagulantes
- 8, Enfermedad concomitante grave

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Tabla 2 Características que harían necesaria la gastroprotección según los investigadores y sus respectivas especialidades

| Característica | Especialidad | | | | | | | | Total (n=432), n (%) |
|---|---|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| | Cuidados Paliativos (n=43), n (%) | Gastroenterología (n=68), n (%) | Geriatría (n=43), n (%) | Oncología (n=44), n (%) | Radioterapia (n=41), n (%) | Rehabilitación (n=52), n (%) | Reumatología (n=53), n (%) | Traumatología (n=86), n (%) | |
| Ninguna por sí sola | 0 | 1 (1,5) | 4 (9,3) | 1 (2,3) | 3 (7,3) | 2 (3,8) | 1 (1,9) | 0 | 12 (2,8) |
| Antecedentes de úlcera/hemorragia | 42 (97,7) | 66 (97,1) | 38 (88,4) | 43 (97,7) | 38 (92,7) | 47 (90,4) | 52 (98,1) | 84 (97,7) | 412 (95,4) |
| Más de un AINE | 42 (97,7) | 64 (94,1) | 38 (88,4) | 43 (97,7) | 38 (92,7) | 49 (94,2) | 49 (92,4) | 83 (96,5) | 408 (94,4) |
| Uso concomitante u otros antiagregantes | 24 (67,4) | 52 (76,5) | 32 (74,4) | 28 (63,6) | 28 (68,3) | 39 (75,0) | 38 (71,7) | 60 (69,8) | 308 (71,3) |
| Edad > 60 años | 34 (79) | 64 (94,1) | 36 (83,8) | 34 (77,2) | 30 (73,2) | 47 (90,4) | 51 (96,2) | 78 (90,7) | 376 (90) |
| Tratamiento anticoagulante | 31 (72,1) | 49 (72,1) | 30 (69,8) | 28 (63,6) | 28 (68,3) | 38 (73,1) | 45 (84,9) | 46 (53,5) | 297 (68,7) |
| Tratamiento con esteroides | 41 (95,3) | 49 (72,1) | 36 (83,7) | 41 (93,2) | 37 (90,2) | 47 (90,4) | 42 (79,2) | 75 (87,2) | 370 (85,6) |
| Comorbilidad grave asociada | 34 (79,1) | 54 (79,4) | 32 (74,4) | 35 (79,5) | 30 (73,2) | 43 (82,7) | 48 (90,6) | 58 (67,4) | 336 (77,8) |
| Infección por <i>Helicobacter pylori</i> | 35 (81,4) | 44 (64,7) | 35 (81,4) | 36 (81,8) | 29 (70,7) | 41 (78,8) | 43 (81,1) | 75 (87,2) | 340 (78,7) |

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

parte, el factor de riesgo de edad superior a los 60 años se consideró como el menos importante.

Perfil de los pacientes

La mayoría de los pacientes se atendieron en hospitales (83,7%) y el resto en consultorios o centros de salud (ambos alrededor del 8%). Los traumatólogos atendieron al 20% de los pacientes, los gastroenterólogos atendieron al 15,8% de los pacientes y los especialistas de otras disciplinas atendieron al resto de los pacientes en proporciones similares (del 9 al 12%).

De los 2.160 pacientes, la indicación de tratamiento con AINE fue a corto plazo en 793 pacientes (36,7%) y a largo plazo o intermitente en 1.367 pacientes (63,3%). Igualmente, 1.952 pacientes (90,4%) estaban recibiendo prescripción de gastroprotector, prescrito por los propios facultativos en 1.500 pacientes (69,4%). Los detalles del tratamiento gastroprotector e indicación de AINE según las especialidades se resumen en la tabla 3. La proporción de pacientes que recibían prescripción gastroprotectora era significativamente superior en el grupo tratados con AINE a largo plazo o intermitente que en el grupo tratados a corto plazo (el 93,2 versus el 85,4%; $p < 0,001$). En las especialidades de Reumatología, Traumatología y Oncología el porcentaje de facultativos que prescribían tratamiento con fármacos gastroprotectores era significativamente superior que en las especialidades restantes ($p < 0,0001$). También se observaron diferencias significativas ($p < 0,0001$), con un 82% de indicaciones de tratamiento con AINE a largo plazo o intermitente en Cuidados Paliativos y un 76% en Reumatología, en comparación con un 41,5% en Radioterapia.

Factores de riesgo

Del total de 2.160 pacientes en tratamiento con AINE, 169 (7,8%) no presentaban ningún factor de riesgo y en 505 pacientes (23,4%) solamente se identificó un factor de riesgo (tabla 4). Los restantes 1.486 pacientes (68,8%) presentaban más de un factor, con una media de factores de riesgo por paciente de $2 \pm 1,16$ (rango: 0–7). El porcentaje de pacientes que recibían prescripción con gastroprotectores mostraba una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) en relación con el número de factores, que aumentaba de un 45% en los pacientes sin factores de riesgo a un 88,5% en aquellos pacientes con un factor de riesgo, un 95,6% en pacientes con 2 factores de riesgo, un 96,7% en pacientes con 3 factores de riesgo y un 97,1% en pacientes con más de 3 factores de riesgo. En todas las especialidades, el porcentaje más frecuente de pacientes tenía 2 factores de riesgo. La media de factores de riesgo por paciente oscilaba de $1,69 \pm 1,07$ en Rehabilitación a $2,64 \pm 1,16$ en Geriatria.

El tratamiento con anticoagulantes fue el factor de riesgo menos identificado en todas las especialidades, las dosis altas de AINE destacaron en Traumatología, Reumatología, Oncología y Cuidados Paliativos y la edad superior a los 65 años en Geriatria.

En el modelo de regresión logística, el número de factores de riesgo mostraba una asociación significativa con la gastroprotección, al igual que el tratamiento con AINE a largo plazo o intermitente (*odds ratio* [OR]=2,37; intervalo de confianza del 95%: 1,779–3,171). Asimismo, todos los factores de riesgo fueron variables significativas independientes asociadas a prescripción de gastroprotectores, aunque las mayores OR correspondieron al antecedente de

Tabla 3 Características del tratamiento gastroprotector prescrito e indicación de antiinflamatorios no esteroideos según las especialidades

| Característica | Especialidad | | | | | | | |
|---|---------------------|-------------------|------------|------------|--------------|----------------|--------------|---------------|
| | Cuidados Paliativos | Gastroenterología | Geriatria | Oncología | Radioterapia | Rehabilitación | Reumatología | Traumatología |
| <i>Total de pacientes</i> | 215 | 340 | 218 | 220 | 205 | 260 | 260 | 432 |
| <i>Tratamiento gastroprotector, n (%)</i> | | | | | | | | |
| Sí | 200 (93,1) | 299 (87,9) | 195 (89,4) | 205 (93,2) | 191 (93,2) | 224 (86,1) | 237 (91,1) | 391 (90,5) |
| No | 15 (6,9) | 41 (12,1) | 23 (10,5) | 15 (6,8) | 14 (6,8) | 36 (13,8) | 23 (8,8) | 41 (9,5) |
| Prescrito por el investigador, % | 67,5 | 67,9 | 77,4 | 80,0 | 77,5 | 72,8 | 87,3 | 82,9 |
| Prescrito por otro médico, % | 32,5 | 32,1 | 22,6 | 20,0 | 22,5 | 27,2 | 12,7 | 17,1 |
| <i>Indicación del tratamiento con AINE, n (%)</i> | | | | | | | | |
| Corto plazo | 39 (18,1) | 129 (37,9) | 73 (33,5) | 67 (30,4) | 120 (58,5) | 109 (41,9) | 62 (23,8) | 193 (44,7) |
| Largo plazo o recurrente | 176 (81,9) | 211 (62,1) | 145 (66,5) | 153 (69,5) | 85 (41,5) | 151 (58,1) | 198 (76,1) | 239 (55,3) |

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Tabla 4 Distribución de los factores de riesgo por especialidad y los porcentajes de prescripción de gastroprotección en el subgrupo de pacientes con un solo factor de riesgo

| Característica | Especialidad | | | | | | | |
|--|---------------------|-------------------|-----------|-----------|--------------|----------------|--------------|---------------|
| | Cuidados Paliativos | Gastroenterología | Geriatría | Oncología | Radioterapia | Rehabilitación | Reumatología | Traumatología |
| <i>Total de pacientes</i> | 40 | 81 | 25 | 49 | 54 | 69 | 75 | 107 |
| <i>Factores de riesgo, n (%)</i> | | | | | | | | |
| Antecedentes de úlcera/hemorragia por AINE | 6 (15,0) | 12 (14,8) | 4 (16,0) | 5 (10,2) | 5 (9,3) | 13 (18,8) | 9 (12,0) | 14 (13,1) |
| Más de un AINE | 5 (12,5) | 9 (11,1) | 1 (4,0) | 0 | 2 (3,7) | 17 (24,6) | 1 (1,3) | 14 (13,1) |
| Altas dosis de AINE | 13 (32,5) | 14 (17,3) | 7 (28,0) | 16 (32,6) | 12 (22,2) | 17 (24,6) | 28 (37,7) | 43 (40,2) |
| Aspirina u otro antiagregante | 1 (2,5) | 12 (14,8) | 2 (8,0) | 2 (4,1) | 4 (7,4) | 4 (5,8) | 3 (4,0) | 5 (4,7) |
| Tratamiento anticoagulante | 1 (2,5) | 3 (3,7) | 1 (4,0) | 1 (2,0) | 3 (5,6) | 0 | 1 (1,3) | 2 (1,9) |
| Edad mayor de 65 años | 10 (25,0) | 21 (25,9) | 8 (32,0) | 10 (20,4) | 14 (25,9) | 14 (20,3) | 24 (32,0) | 26 (24,3) |
| Esteroides | 4 (10,0) | 10 (12,3) | 2 (8,0) | 15 (30,6) | 14 (25,9) | 4 (5,8) | 9 (12,0) | 3 (2,8) |
| <i>Tratamiento gastroprotector, n (%)</i> | | | | | | | | |
| Sí | 37 (92,5) | 68 (83,9) | 17 (68,0) | 46 (93,9) | 48 (88,9) | 62 (89,9) | 71 (94,7) | 93 (86,9) |
| No | 3 (7,5) | 13 (16,0) | 8 (32,0) | 3 (6,1) | 6 (11,1) | 7 (10,1) | 4 (5,3) | 14 (13,1) |

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

úlceras pépticas o hemorragias digestivas por AINE y el tratamiento con esteroides. Tal como se muestra en la [tabla 5](#), los factores individuales de riesgo fueron los siguientes: antecedentes de úlcera/hemorragia por AINE (OR=7,04), más de un AINE (OR=2,88), altas dosis de AINE (OR=2,09), tratamiento con anticoagulantes (OR=3,52), tratamiento con esteroides (OR=6,19) y edad superior a los 65 años (OR=1,97).

Diferencias entre indicación y prescripción de gastroprotección

La mayor frecuencia en tratamiento gastroprotector se dio en pacientes con antecedentes de úlcera o hemorragia digestiva por AINE (91,3%) y en tratamiento con anticoagulantes (91,7%) ([tabla 6](#)). Entre los pacientes que recibían combinación de AINE con esteroides y más de un AINE, la frecuencia de gastroprotección prescrita fue del 85,2 y del 84%, respectivamente, mientras que esta frecuencia descendió al 59,7 y al 51% cuando sólo se consideró la edad mayor de 65 años o el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros agentes antiagregantes, respectivamente.

Discusión

Los AINE constituyen uno de los grupos farmacológicos de mayor consumo, sin prescripción médica en un importante

Tabla 5 Asociación entre tratamiento con gastroprotectores, número de factores de riesgo y diferentes factores de riesgo

| | OR (intervalos de confianza del 95%) |
|--|--------------------------------------|
| <i>Factores de riesgo</i> | |
| Ninguno | 1 |
| 1 | 9,43 (6,270–14,186) |
| 2 | 26,39 (16,753–41,59) |
| 3 | 36,17 (20,191–64,814) |
| >3 | 40,99 (17,231–97,526) |
| <i>Factores de riesgo individuales</i> | |
| Aspirina u otro antiagregante* | 1 |
| Antecedentes de úlcera/hemorragia por AINE | 7,04 (1,728–28,676) |
| Más de un AINE | 2,88 (0,851–9,751) |
| Altas dosis de AINE | 2,09 (0,831–5,285) |
| Tratamiento anticoagulante | 3,52 (0,391–31,656) |
| Edad >65 años | 1,97 (0,772–5,047) |
| Esteroides | 6,19 (1,514–25,273) |

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; OR: *odds ratio*.

*Factor de riesgo con menor porcentaje de tratamiento gastroprotector.

Tabla 6 Diferencias entre indicación y uso de gastroprotección según los factores de riesgo en el subgrupo de pacientes con un solo factor

| Factor de riesgo | Reciben gastroprotección y tienen indicación, n (%) | No reciben gastroprotección y tienen indicación, n (%) | Reciben gastroprotección y no tienen indicación, n (%) | No reciben gastroprotección y no tienen indicación, n (%) |
|--|---|--|--|---|
| Antecedentes de úlcera/hemorragia por AINE, n=69 | 63 (91,3) | 2 (2,9) | 3 (4,3) | 1 (1,4) |
| Más de un AINE, n=50 | 42 (84,0) | 5 (10,0) | 3 (6,0) | 0 |
| Aspirina u otro antiagregante, n=33 | 17 (51,5) | 3 (9,1) | 8 (24,2) | 5 (15,1) |
| Tratamiento anticoagulante, n=12 | 11 (91,7) | 1 (8,3) | 0 | 0 |
| Edad mayor de 65 años, n=129 | 77 (59,7) | 9 (7,0) | 34 (26,4) | 9 (7,0) |
| Esteroides, n=61 | 52 (85,2) | 2 (3,3) | 6 (9,8) | 1 (1,6) |

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

número de pacientes. El uso de estos fármacos lleva consigo un elevado riesgo de aparición de efectos adversos, y destacan en frecuencia los gastrointestinales. Dado que no todas las personas presentan efectos adversos y que dichos efectos no siempre se manifiestan clínicamente, es importante conocer qué factores aumentan el riesgo de presentar complicaciones gastrointestinales, especialmente con el fin de establecer medidas preventivas^{20,21}.

En el presente estudio multicéntrico podemos destacar varios puntos. En primer lugar, la mayoría de los facultativos, independientemente de su especialidad, refieren una elevada tasa de prescripción gastroprotectora con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en pacientes de riesgo, estas cifras son especialmente altas en pacientes con historia previa ulcerosa o hemorragia digestiva, uso de más de un AINE y tratamiento concomitante con corticoides. Para otros factores de riesgo (uso concomitante de antiagregantes, tratamiento anticoagulante, comorbilidad grave o infección por *H. pylori*), los porcentajes oscilan del 68 al 78%. Dado que el uso de dosis bajas de aspirina también aumenta el riesgo de hemorragia del tracto digestivo alto en pacientes de riesgo²², los hallazgos señalan la necesidad de continuar desarrollando estrategias para reforzar el conocimiento de los facultativos sobre los factores de riesgo de complicaciones digestivas en pacientes bajo tratamiento con AINE. En este estudio se ha observado que el porcentaje de pacientes tratados con agentes gastroprotectores era del 90% y estaba prescrito por los propios médicos en un 69% de los casos. Este elevado porcentaje puede explicarse por el ámbito del estudio, en el que se consideraron aquellas especialidades medicoquirúrgicas en las que los facultativos indican con frecuencia tratamiento con AINE o valoran pacientes en tratamiento con estos fármacos. Los resultados de nuestro estudio contrastan de forma manifiesta con otros estudios que han puesto en evidencia las deficiencias en la gastroprotección, con sólo un 20% de pacientes protegidos adecuadamente^{15,23-25}. En un estudio poblacional español sobre una muestra representativa de 2.500 personas, solamente 69 de 425 pacientes tratados con AINE recibían

fármacos antisecretores (16,2%)²⁶. Por otra parte, el porcentaje de gastroprotección era ligeramente superior en los pacientes con factores de riesgo (19,6%) que en aquéllos sin factores de riesgo (13%). La diferente aproximación metodológica y posiblemente la diferente población estudiada pueden explicarlas. En general, los bajos porcentajes de gastroprotección observados en este²⁶ y otros estudios^{15,23-25} pueden deberse a la escasa adherencia a las guías por parte de los médicos prescriptores, falta de cumplimiento por parte de los pacientes y la dispensación sin receta, por tanto, sin posibilidad de coprescripción de fármacos gastroprotectores.

En nuestro estudio observamos una asociación significativa entre tratamiento gastroprotector y duración del tratamiento con AINE, de modo que los pacientes con tratamiento a largo plazo recibían gastroprotección 2,37 veces más que los pacientes en tratamiento a corto plazo (<1 mes). En las especialidades de Reumatología, Traumatología y Oncología el porcentaje de facultativos que prescribían el tratamiento con fármacos gastroprotectores era significativamente superior que en las especialidades restantes, lo que nos señala que aunque en general asistimos a altas tasas de prescripción, en algunas especialidades todavía existe margen de mejora.

Un 69% de nuestra población presentaba más de un factor de riesgo de complicaciones gastrointestinales. En todas las especialidades, la mayoría de los pacientes tenían un promedio de 2 factores, salvo en Geriátrica donde la media era de 3. Tal como era de esperar, a mayor número de factores de riesgo, mayor probabilidad de recibir gastroprotección, lo que varía entre 9,4 veces más que en pacientes sin factores de riesgo para la presencia de un factor hasta 41 veces más para la presencia de 3 o más factores. Por otra parte, los antecedentes de úlcera o hemorragia por AINE y el tratamiento concomitante con corticoides eran los factores de riesgo que mostraban la mayor asociación con el tratamiento gastroprotector, por lo que el factor edad mayor de 65 años mostraba la asociación más débil.

Una de las mayores limitaciones de este estudio y su aproximación metodológica es que no refleje la realidad de la prescripción en estas especialidades, en tanto y en cuanto son los propios investigadores los que envían los datos de sus últimos 5 pacientes visitados. No se efectuaron validaciones de los datos. La consistencia de estos datos con otros disponibles en otras fuentes en nuestro país^{16,17,26,27}, que señalan altos niveles de prescripción, indican, no obstante, que la encuesta se aproxima a la realidad.

En conclusión, este estudio señala que en el ámbito de la medicina especializada en nuestro país las deficiencias en prescripción de gastroprotección en pacientes de riesgo tratados con AINE no son tan marcadas como los señalados en el ámbito de la medicina primaria en otros países.

Conflicto de intereses

Ángel Lanás ha recibido fondos para investigación, es o fue miembro de Advisory Boards de AstraZeneca, Pfizer, Bayer y Nicox. Igualmente, ha recibido un pequeño honorario por coordinar este estudio. María Muñoz no reporta conflicto de intereses. María Caballero Correa y Pedro Martínez Jiménez trabajan en el Departamento Médico de Janssen-Cilag España. Los laboratorios Janssen-Cilag de España financiaron este estudio.

Anexo I

Lista de investigadores participantes del estudio GAP:

Abdelrahman Othman, Toman
 Abder Rezzaq, Yaser
 Abu Elwafa, Sami
 Acosta Patiño, Harvey
 Afonso Gómez, Ruth
 Aguiar Bujanda, David
 Aguilera Pérez, José
 Aguirre García, Rafael
 Aguirre Requena, Ignacio
 Álava Menica, Juan Andrés
 Álvarez Delgado, Alberto
 Álvarez González, Ana
 Álvarez González, Cristina Elena
 Álvarez Sintés, Rogelio
 Albadalejo Meroño, Aquilino
 Albinagorta Herrera, Lucía
 Aldabó Gimeno, Ramón
 Aldaya Valverde, Carlos
 Alfaro Otero, José Ramón
 Alfonso Lerga, José Miguel
 Alfonso Porcar, Miguel
 Algara López, Manuel
 Alhendi Balluch, Mustafá
 Almodóvar Delgado, Juan Antonio
 Alonso Valdivielso, José Luis
 Altisenca Bosch, Antonio
 Alvarado Astudillo, Arnaldo
 Álvarez Alcover, Heriberto
 Alzaga Reig, Xavier
 Amaya Vidal, Antonio
 Aragón Díez, Ángel
 Aramendiz Araujo, Roberto José

Aranda Santos, Bárbara
 Ardiaca Santaularia, Pedro
 Arias Estevez, Juan Carlos
 Arranz Soler, Miguel José
 Auñón Sanz, María Carmen
 Ávila España, Fernando
 Bachiller Corral, Javier
 Balsalobre Aznar, Jerónimo
 Balvis Grande, Beatriz
 Bandín Vélez, Benigno
 Barrantes Delgado, Gonzalo
 Barreiro Gómez, Marta
 Bayo Calero, Juan Lucas
 Baños Masip, Fernando
 Bellot García, Vicente
 Beltrán Audera, Chesús
 Beneitez Gómez, Carlos
 Bereciartua Arrillaga, Francisco Javier
 Berrocal Juan, Rafael
 Bertrán Saló, Conrad
 Biarnes Margalef, Xavier
 Boqué Argemí, Ramón
 Bouhmidí Assakali, Abdelmoneim
 Broch Mesado, José Ramón
 Brotons Baile, Antonia María
 Buen Ruiz, María Carmen
 Bueno Cortés, Ángel Luis
 Buj Jordá, Ana
 Caballero Gomez, Fernanda María
 Cabañas Elias, José
 Calafell Riba, Montserrat
 Calvo Catala, Javier
 Caminos Irtueta, Jesús María
 Campos Cervera, Juan Manuel
 Cantalejo Moreira, Miguel
 Caracuel Ruiz, Miguel Ángel
 Carnicer Cáceres, Jesús Luis
 Carpintero Gómez, José
 Carranza Ayala, Edgar
 Cascallar Caneda, Luis Manuel
 Cases Boixareu, Ferrán
 Castanys Travesi, Miguel
 Castañeda Gómez, Manuel
 Castañón López, Carmen
 Castellarnau Balcells, Carlos
 Castellot Martín, Ana
 Castellví Barranco, Iván
 Castellví Suaña, Josep María
 Castillo Begines, Enrique
 Castillo Palazzi, Enrique
 Castillo Pérez, Isabel
 Castillo Tello, Luis Alberto
 Ceberio Balda, Félix
 Chamizo Carmona, Eugenio
 Chang Lee, Woo Yi
 Chumillas Luján, María Soledad
 Cid Abasolo, Francisco
 Cid Feijoo, Adolfo
 Ciria Relanses, Manuel
 Cobeta García, Juan Carlos
 Cobo Moreno, Cristóbal Jesús
 Colomer Garrido, Roberto

Colomer Gómez, Jordi
Corona Fernández, Carlos
Corona Sánchez, Juan Antonio
Cuadrado Lavin, Antonio
Cuellar Gutiérrez, Ricardo
Cía Blasco, Pedro
Del Río Cueva, Miguel Ángel
De Agustín de Oro, Juan José
De Castro Martín, Juan Carlos
De la Fuente de Hoz, Begoña
Del Moral Fernández del Rincón, Laura
Delgado Mateos, Rufino
Delgado Velilla, Fernando
Domínguez Bermúdez, Juan Francisco
Domínguez Domínguez, Asunción
Domínguez González, Jesús
Domínguez Somoza, Francisco
Dublang Arriaga, Fernando
Duruelo Echebarrieta, Javier
Díaz Gutierrez, Francisco Luis
Díaz Martín, Aurelio Andrés
Díaz del Río, Juana
Díaz y Pardo de Figueroa, Fernando
Díaz-Vieito Piélagos, María
Echevarría de Rada, Rafael
Elena Sánchez, Carmen
Emergui Emergui, Simón
Encinas Sotillos, Alfonso
Enrech Francés, Santos
Escalera Alonso, Javier
Escriva Escriva, Carlos
Escuder Capafons, María Cinta
Espinosa Calvo, María
Esteban González, Emilio
Esteban de la Rosa, Rafael José
Estecha Madrigal, Santiago
Estrems Martín, Vicente José
Fernández Blanco, Ignacio
Fernández Domínguez, Luis
Fernández Fernández, María del Carmen
Fernández Fernández, Ricardo
Fernández Freire Leal, Ana
Fernández García, Ana María
Fernández González, María Teresa
Fernández Prada, Manuel
Fernández Pérez, Isaura
Fernández Sánchez, José Antonio
Ferrerres Oncins, José Antonio
Ferrero Manzanal, Francisco
Font Cortal, Bartolomé
Fontecha Gómez, Benito Jesús
Foro Arvalot, Palmira
Fraile Fraile, José María
Gallardo Díaz, Enrique
Gallego González, Susana
García Castellano, José Manuel
García Castiñeira, Antonio
García Díaz, Miguel Ángel
García Escobar, Modesto
García Fernández, Carlos
García Fernández, María Edilia
García García, Antonio Luis
García Juncal, José
García López, María José
García Monforte, Aurelio
García Mora, María Carmen
García Nieves, Antonio Víctor
García Olive, Xavier
García Perales, Aurelio
García Suarez, Covadonga
García Tell, Guillermo
García Torón, José
García Villalba, Francisco Javier
García-Reyes Manzanos, Antonio
Garriga Rexach, Francesc
Gimeno Ochoa, Vicente Javier
Giménez Ubeda, Eugenio
González Abarquero, Elena
González Carro, Pedro
González Gragera, María Belén
González Martín, Juan Ángel
González Puig, Luis
González Rodríguez, Ana Pilar
González San Segundo, Carmen
González de la Vera, José
González-Cruz Cervellera, Isabel
Gracia Pérez, Antonio
Graña Gil, Jenaro
Grifé Mas, Ignasi
Grimau Malet, Isidro
Guardia Mancilla, Plácido
Guerrero Chinchilla, José
Guerrero Zamorano, Rafael
Gutierrez Polo, Ricardo Alfonso
Gálvez Delgado, Ángel
Gómez Castro, Susana
Gómez Díaz de la Rosa, Francisco
Gómez Espi, Marina
Gómez Gil, Ernesto
Gómez Pérez, Paz
Górriz Barbero, Luis
Hawarni Hawarni, Mustafá
Hawawini Shagouri, Samir
Hernández García, Miguel Ángel
Hernández Herrero, David
Hernández Yañez, Ángel
Herraiz Zambudio, Jesús
Herrera Silva, Jerónimo
Hervás Morón, Asunción
Ibarz Gime, Cristina
Icutza Maya, Asier
Iglesias Marchite, José
Izquierdo Novo, Pilar
Iñigo Huarte, Victoria
Jarne Esparcia, Auxiliadora
Jauregui Cortina, Francisco
Jiménez Gómez, Luis Javier
Jiménez Secilla, Manuel
Jiménez Torres, Manuel Jesús
Jorquera Plaza, Francisco
Jové Teixidó, Josep
Juan Fenollosa, José Antonio
Keituuqwa Yañez, Nart
Kharseeva, Olga

Lafont Ruzafa, Anna
Leal Muro, Manuel-Alejo
Liras García, Mercedes
Lloret Salom, Germán
Lluch Mesquida, Pablo
Loring Caffarena, Tomás
Losa Gaspá, Fernando
Lumbreras Cabrera, Mercedes
Lázaro Quintela, Martín Emilio
López Gómez, Luis Jesús
López Millán, José Manuel
López Vallejos, Patricia
Machín Fernández, Alfonso
Maisterra Santos, Sandra
Mallol Badellino, Jordi
Mansor Ben-Mimoun, Omar
Marañón Fernández, Eugenio
Mareque Ortega, Manuel
Marqués Rangel, José Carlos
Marras Fernández-Cid, Carlos
Martínez Ramírez, Ramón Elías
Martín Clos, José
Martín del Rosario, Francisco Manuel
Martínez Calcerrada, José María
Martínez Varela, Pedro
Martínez del Castillo, Luis Pedro
Más Andrés, Vicente
Mas Piedra, Pascual
Mañas Rueda, Ana
Melero Brezo, Manuel
Mendarte Barrenechea, Usua
Miguel Sánchez, Roberto
Miguez López, Alberto
Miguez Sánchez, Carlos
Minuesa Asensio, Álvaro
Miret i Serra, Pere
Molano Criollo, Fernando
Molés Gimeno, José Daniel
Molina López Nava, Arturo
Montalar Salcedo, Joaquín
Montaño Periañez, Álvaro
Montesdeoca Santana, José
Mora Villadeamigo, José
Morales Rodríguez, Matilde
Morandeira Rodríguez, Juan Luis
Morell Bolos, José María
Moreno Cuartas, Luis Alfonso
Moreno Hidalgo, José Manuel
Moreno Jiménez, Miguel Ángel
Moreno Ramos, Manuel José
Moreno Rivelles, Juan
Morera Ivars, Antonio
Mori Hidalgo, Carlos
Morillo Leco, Germán
Mulero Cervantes, Juan Francisco
Muñoz González, María Fátima
Nalda Morant, José Ricardo
Nantes Castillejo, Oscar
Nassif Torbey, Miguel
Nava Casillas, María Concepción
Navalón García, José Juan
Navarro García, Enrique
Nieto Sanz, Julio Carlos
Nieto Sarmiento, José
Nuñez Álvarez, José Luis
Olay Galloso, Luis
Oliver Benlloch, Damián
Olmo Vega, José Antonio
Olmos Lezaun, Pedro Madrid
Ordoñez Palau, Sergi
Ortiz Marín, Susana
Otón Nieto, Elena
Pabón Jaén, Manuel Joaquín
Pachón Ibáñez, Jerónimo
Paino Carreras, Fabián
Palacios Prieto, Ángel
Palazón Astiz, Rafael
Pardo Masferrer, José
Pascual Rubin, Pedro
Pastor Barbera, Artemio
Pastor Plasencia, Miguel
Paulino Huertas, Marcos
Paya Rico, Joaquín
Pechuan Asensio, Joaquín
Pedraza Sanz, Rafael
Pelayo de Tomas, José Manuel
Peleteiro Higuero, Paula
Pérez-Artacho Lanzas, Juan
Pérez Aznar, Adolfo
Pérez Ballester, José Antonio
Pérez de Olaguer, Joaquín
Pérez de la Mata, Agustín
Pérez Hernández, Concepción
Pérez Lidón, Gaspar
Pérez Llamas, Miguel Ángel
Pérez Pestano, José Daniel
Pérez Torres, Francisco
Plaza Ramírez, Andrés
Plaza Sánchez, Jesús
Pocovi Collado, Jesús
Pombo Taboada, Francisco José
Ponce Vargas, Antonio
Poncet Souto, María Luisa
Pros Simón, Ana
Puente Vázquez, Javier
Quevedo Abeledo, Juan Carlos
Rabasco Prieto, José
Ramos Vázquez, Manuel
Rebollo García, María Paz
Rebordosa Serras, Josep
Reina Zoilo, Juan José
Requena Manzano, Francisco Manuel
Rey Cabaneiro, Francisco
Reyes García, Ana
Ribera Cams, María Victoria
Ribot Berenguer, Teresa
Rico Yañez, José Alberto
Rivas Espejo, Antoni
Robles Iniesta, Antonio
Rodríguez de Dios, Nuria
Rodríguez del Hoyo, Porfiria
Rodríguez Dimten, María Jesús
Rodríguez Elez, Victoria
Rodríguez García, Elvira

Rodríguez Garrido, José Reyes
 Rodríguez Gómez, Manuel
 Rodríguez Jiménez, Alberto
 Rodríguez Matallana, Joaquín
 Rodríguez Sánchez, Ángel
 Romero Garrido, Marina Carmen
 Romero Montenegro, Rodolfo
 Romero Pérez, Antonio
 Román Hernandez, Magdalena
 Rosa Gil, Luis
 Rosinés Cubells, Dolores
 Rossón Mendez-Trellez, Juan José
 Rubinat Folch, Jorge
 Rubio Andrada, Amparo
 Ruiz Alonso, Ana
 Ruiz Borrego, Manuel
 Ruiz Jareño, Lourdes
 Ruiz Sánchez, Aníbal
 Ruiz Tudela, María del Mar
 Sabri Zheiman, Jacob
 Sacchi Basilio, Lionel
 Sala Magallán, Pedro
 Salas Gil, Miguel Ángel
 Salmerón Cerezuela, Juan
 Sánchez Blanco, Carmen
 Sánchez Castaño, José Manuel
 Sánchez Delgado, Jorge
 Sánchez Domínguez, Luis
 Sánchez González, Carmen Olga
 Sánchez Martínez, Herminia
 Sánchez Molina, Antonio
 Sánchez Montero, Francisco José
 Sánchez Pendones, Luis Fernando
 Sandoval Igelmo, Blanca
 Sangrador Calleja, Manuel
 Santa-Cruz González, Tomás
 Sante Serna, Luis
 Santos Hernández, Justiniano
 Santos Miranda, Juan Antonio
 Saornil Álvarez, Joaquín
 Sarabia López, Alberto
 Seguí Ferrer, Juan Bautista
 Serfaty Grañeda, David
 Serrano López, Carmen
 Sierra Montojo, María Luisa
 Sinche Yupanqui, Mauro
 Sistac Ballarín, José María
 Sobrino Junquera, Alejandro
 Solano Castro, Domingo José
 Soriano Torregrosa, Andrés
 Soto Pradas, José Antonio
 Suarez Rodríguez, Cristina
 Tejada Calabla, Ángel Miguel
 Terol Alcayde, Pablo José
 Tobalina, Humberto
 Torralba Puebla, María Teresa
 Torrente González, Vicente
 Torrequebrada Giménez, Agustín
 Trabado Vila, María Carmen
 Tubert Cavaller, Nuria
 Uceda Carrio, Luis
 Uceda Montañes, Julia

Urbez Mir, María Rosario
 Urcelay Suso, Raquel
 Urquijo Ponce, Juan José
 Urruticoechea Arana, Ana
 Utrilla Moro, Francisco Javier
 Valverde Navas, Carmen
 Vargas Acosta, Ángel Manuel
 Vargas-Machuca Fernández, Francisco
 Vega Pérez, María Socorro
 Veiga Fernández, Fernando
 Velasco Roca, Miguel
 Velilla Millán, Carmen
 Vicente Baz, David
 Vidal López, Francisco Javier
 Vila i Justribo, Xavier
 Vilar Sánchez, Eduardo
 Vilches Fernández, José Manuel
 Villalón Ogáyar, José
 Villamón Lizandra, Jerónimo
 Villanego Beltrán, María Isabel
 Villanueva Pérez, Vicente Luis
 Villanueva Rebollo, José María
 Vivanco Panadero, José Carlos
 Vázquez Masedo, Manuel Gonzalo
 Youssef El-Youssef, Moustapha
 Yuguero del Moral, Luis
 Zebenzuy Gimeno García, Antonio
 Zurutuza Heras, Iñaki

Bibliografía

1. Phillips AC, Polisson RP, Simon LS. NSAIDs and the elderly. Toxicity and economic implications. *Drugs Aging*. 2007;10:119–130.
2. Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): Two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *An Rheum Dis*. 2004;63:931–9.
3. Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. *Arch Intern Med*. 2003;163:169–78.
4. Watson M, Brookes ST, Faulkner A, Kirwan J. WITHDRAWN: Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD000142.
5. Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med*. 1991;114:307–19.
6. Scheiman JM. NSAID-induced peptic ulcer disease: A critical review of pathogenesis and management. *Dig Dis*. 1994;12:210–222.
7. Lanas A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1993;31:S37–S42.
8. Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs—nice or necessary? *Rev Gastroenterol Dis*. 2004;4:S33–41.
9. Singh G, Rosen Ramey D. NSAID induced gastrointestinal complications: The ARAMIS perspective—1997. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System*. *J Rheumatol Suppl*. 1998;25:8–16.

10. Lanas A, Perez-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 antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1685-93.
11. Wilcox CM, Allison J, Benzul K, Borum M, Cryer B, Grosser T, et al. Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1082-9.
12. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2037-46.
13. Hunt RH, Barkun AN, Baron D, Bombardier C, Bursey FR, Marshall JR, et al. Recommendations for the appropriate use of anti-inflammatory drugs in the era of the coxibs: Defining the role of gastroprotective agents. *Can J Gastroenterol*. 2002;16:231-40.
14. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, Laine L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Drug Saf*. 2004;27:411-20.
15. Sturkenboom MC, Burke TA, Dieleman JP, Tangelder MJ, Lee F, Goldstein JL. Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:iii23-31.
16. Carvajal A, Martín Arias LH, Vega E, García Sánchez JA, Martín Rodríguez I, Pilar García Ortega P, et al. Gastroprotection during the administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs. A drug-utilization study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60:439-44.
17. Lanas A. Update on gastrointestinal disorders associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:35-41.
18. Abraham NS, El-Serag HB, Johnson ML, Hartman C, Richardson P, Ray WA, et al. National adherence to evidence-based guidelines for the prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2005;129:1171-8.
19. Schnitzer TJ, Kong SX, Mavros PP, Straus WL, Watson DJ. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents before the advent of cyclooxygenase-2-selective inhibitors: Analysis of a large United States claims database. *Clin Ther*. 2001;23:1984-98.
20. Nardulli G, Lanas A. Risk of gastrointestinal bleeding with aspirin and platelet antiaggregants. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:36-43.
21. Lanas A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Pique JM, Blanco FJ. Estrategias para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:485-502.
22. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2000;343:834-9.
23. Hartnell NR, Flanagan PS, MacKinnon NJ, Bakowsky VS. Use of gastrointestinal preventive therapy among elderly persons receiving antiarthritic agents in Nova Scotia, Canada. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2004;2:171-80.
24. Herings RM, Goettsch WG. Inadequate prevention of NSAID-induced gastrointestinal events. *Ann Pharmacother*. 2004;38:760-763.
25. Helin-Salmivaara A, Huupponen R, Virtanen A, Lammela J, Klaukka T. Frequent prescribing of drugs with potential gastrointestinal toxicity among continuous users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:425-31.
26. Lanas A, Esplugues JV, Zapardiel J, Sobreviela E. An education-based approach to addressing non-evidence-based clinical practice among specialists in the prevention of NSAID-associated GI complications. *World J Gastroenterology*. 2009 (in press).
27. Casado R, Polo-Tomas M, Del Rio AM, Scheiman J, Lanas A. Prescription rates of PPI therapy are high in patients on dual antiplatelet therapy in Spain, regardless of the presence of risk factors. *Gastroenterology*. 2009;136:409.