

Adecuación de la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección en atención primaria

Paloma Carrillo Santiesteve^a, Ester Amado Guirado^b, Josep Antoni de la Fuente Cadenas^c, Enriqueta Pujol Ribera^a, Cèlia Tajada^d, Silvia Calvet^d y Clara Pareja Rossell^d

Objetivo. Valorar la adecuación de la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la gastroprotección asociada a su uso.

Diseño. Estudio descriptivo, transversal.

Emplazamiento. Centro de Atención Primaria de La Mina (Barcelona).

Participantes. De las 4.054 personas con prescripción de AINE, se seleccionó una muestra aleatoria estratificada por facultativo de 500 pacientes.

Mediciones principales. Las variables dependientes fueron la adecuación de la prescripción de AINE y gastroprotección. Las variables independientes fueron: edad, sexo, enfermedades previas, tratamientos concomitantes, tipo y número de AINE, motivo y tipo de prescripción del AINE. Las variables se recogieron de la historia clínica.

Resultados. Se incluyó a 476 pacientes con prescripción de AINE. El 63,4% eran mujeres y la media \pm desviación estándar de edad fue $47,9 \pm 18,1$ años. Los AINE más prescritos fueron ibuprofeno (60,3%), diclofenaco (23,1%) y naproxeno (4%). El motivo de prescripción más frecuente fue la afección del aparato locomotor (45,4%). Las prescripciones fueron adecuadas en el 44,7% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 40,2-49,3) e inadecuadas en el 23,5% (IC del 95%, 19,8-27,6). La inadecuación en mayores de 65 años fue del 49,5%, mientras que en menores de 65 años fue del 15,6%. La gastroprotección fue inadecuada en el 28,2% (IC del 95%, 22,7-35,7); el 12,8% por exceso y el 16% por defecto. En el análisis multivariable, la probabilidad de inadecuación de los AINE es 5,45 veces mayor en los pacientes de 65 años o más que en los menores.

Conclusiones. La prescripción de AINE y la gastroprotección pueden considerarse inadecuadas en una cuarta parte de los pacientes. La edad avanzada es el principal factor de riesgo de prescripción inadecuada.

Palabras clave: Adecuación prescripción. Antiinflamatorios no esteroideos. Gastroprotección.

PRESCRIBING NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS AND GASTROINTESTINAL PROTECTION IN PRIMARY CARE

Objective. To assess whether prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is adequate for gastrointestinal protection associated with NSAID use.

Design. Cross-sectional descriptive study.

Setting. Primary Care Centre in La Mina, Barcelona, Spain.

Participants. A random sample of 500 patients, stratified by doctor was selected from a total of 4504 patients with an NSAID prescription.

Main measurements. The dependent variables were the adequacy of NSAID prescription and gastrointestinal protection. The independent variables were: age, sex, concomitant treatments, type and number of NSAIDs. The variables were collected from the clinical history.

Results. The 476 patients included with an NSAID prescription had a mean age of 47.9 (18.1) years, and 63.4% were women. The NSAIDs most prescribed were, ibuprofen (60.3%), diclofenac (23.1%), and naproxen (4.0%). The most common reason for prescribing the NSAID was locomotor system pathology; 45.4%. The prescription was adequate in 44.7% (95% CI, 40.2-49.3), and inadequate in 23.5% (95% CI, 19.8-27.6). It was inadequate in 49.5% of patients over 65 years, while in under 65 year-olds 16.5% were inadequate. Gastrointestinal protection was inadequate in 28.2% (95% CI, 22.7-35.7); 12.8% excessive and 16% insufficient. In the multivariate analysis, the inadequacy probability of NSAIDs is 5.45 times greater in patients of 65 or more years than in younger patients.

Conclusions. NSAID prescribing and gastrointestinal protection can be considered to be inadequate in 25% of patients. Advanced age is a major risk factor in inadequate prescribing.

Key words: Adapting prescription. Anti-inflammatory drugs. Gastrointestinal protection.

^aTécnico de Salud. Institut d'Investigació d'Atenció Primària Jordi Gol. Barcelona. España.

^bFarmacéutica. Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut (ICS). Barcelona. España.

^cMedicina de familia. Servei d'Atenció Primària Dreta de Barcelona Ciutat. ICS. Barcelona. España.

^dMedicina de familia. Equip d'Atenció Primària de La Mina. ICS. Barcelona. España.

Este trabajo ha recibido una beca de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP).

Correspondencia:
E. Amado.
Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat. Parc Sanitari Pere Virgili.
Esteve Terrades, 30 (edifici Mistral). 08023 Barcelona. España.
Correo electrónico:
eamado@gencat.net

Manuscrito recibido el 4-1-2008.
Manuscrito aceptado para su publicación el 5-3-2008.

Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos terapéuticos de mayor consumo, tanto prescritos en la consulta como en automedicación¹.

La adecuación global de la prescripción de AINE es, en muchas ocasiones, difícil de establecer ya que se utilizan por sus propiedades analgésicas y/o antiinflamatorias². Sin embargo, hay guías de práctica clínica basadas en la evidencia que establecen criterios de adecuación para enfermedades concretas (como los procesos osteoarticulares degenerativos³, lumbalgia⁴ o artritis inflamatorias⁵⁻⁷).

Es muy importante realizar una selección adecuada de los AINE, teniendo en cuenta el perfil de seguridad y su coste económico; el ibuprofeno, el diclofenaco y el naproxeno son de elección⁸⁻¹². Por lo tanto, es recomendable limitar globalmente su uso a las enfermedades inflamatorias y utilizar otros fármacos analgésicos para tratar ciertos tipos de dolor¹³.

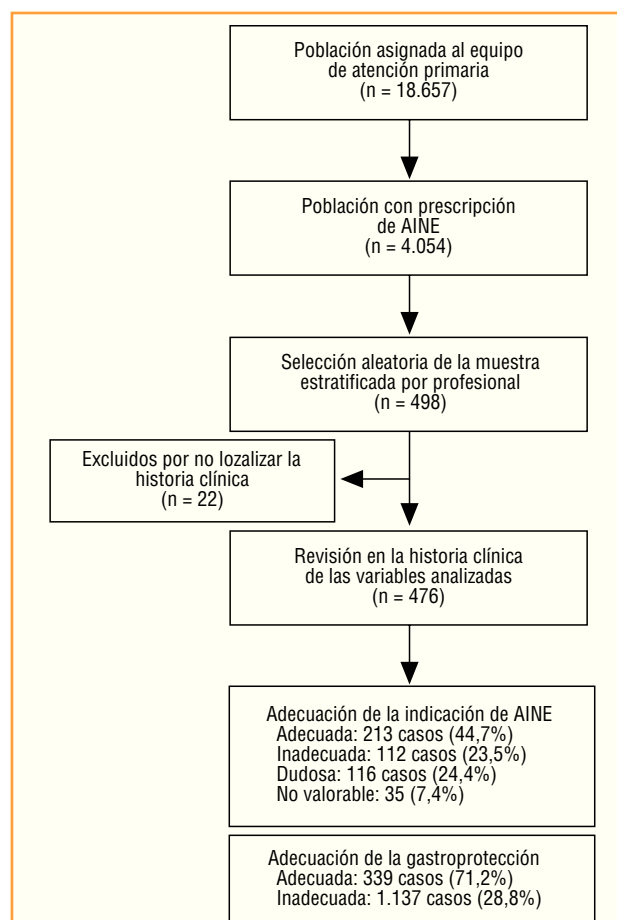
Entre los efectos adversos de los AINE destacan, por su frecuencia y morbimortalidad asociadas, los efectos gastrointestinales¹⁴ (dispepsia, hemorragias digestivas y perforaciones gastroduodenales). También pueden alterar la función renal, la agregación plaquetaria e incrementar el riesgo cardiovascular^{15,16}. En el estudio EPISER, realizado en nuestro país en el año 2000, se estimó que la frecuencia de acontecimientos adversos gastrointestinales entre los consumidores de AINE era del 23,7%¹⁷. Según Laporte et al¹⁸, en un estudio multicéntrico realizado en mayores de 18 años, el 38% de todos los casos de hemorragia gastrointestinal eran atribuibles al uso de AINE (152 casos por millón de habitantes/año) y el coste global de las complicaciones, se estimó en 1.185 millones de euros¹⁹, mientras que los costes por 100.000 habitantes/año de la hospitalización fue de 4 millones de euros²⁰. Además, los AINE presentan interacciones, entre otros, con los antihipertensivos, ya que influyen de forma negativa en el control de la hipertensión, y con los glucocorticoides, porque potencian sus efectos adversos^{21,22}.

Frecuentemente, se utilizan AINE junto con fármacos gastroprotectores para prevenir las complicaciones gastrointestinales. Los criterios de adecuación del uso de los gastroprotectores están bien definidos, aunque no siempre se utilizan correctamente²³. Es de gran importancia que la gastroprotección vaya destinada de forma exclusiva a los pacientes de riesgo si se quiere obtener un beneficio aceptable, medido en número de casos de complicaciones adversas evitadas. El propósito de este estudio fue valorar la adecuación de la prescripción de AINE junto con gastroprotección en un equipo de atención primaria (EAP) situado en una zona urbana de bajo nivel socioeconómico.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, en la población atendida en el Centro de Atención Primaria de La Mina, situado en un núcleo urbano que da cobertura a una población de 18.657 habitantes de nivel socioeconómico bajo (tasa de paro del 30%). De todas las personas con prescripción de AINE, se seleccionó una muestra aleatoria estratificada por facultativo. Los pacientes se identificaron a partir del registro informático de prescripción. Se excluyó a los pacientes con prescripción de AINE en visita a urgencias del EAP y los no adscritos al mismo. El tamaño de la muestra se calculó a partir de la variable adecuación asumiendo la situación más desfavorable ($p = 0,5$), con riesgo alfa del 5%, se estimó que eran necesarios 352 sujetos para realizar el estudio, que se aumentó a 500 para poder estudiar a 50 sujetos con prescripción de AINE por profesional, seleccionados aleatoriamente.

Las variables dependientes fueron la adecuación de la prescripción de AINE (adecuada, inadecuada, no valorable, dudosa) y la adecuación de la gastroprotección (adecuada o inadecuada). Las variables independientes consideradas fueron edad, sexo, enfermedad previa (antecedentes de úlcus, hipertensión arterial, afección



Esquema general del estudio

Estudio descriptivo, transversal, sobre la prescripción de AINE y gastroprotección en un equipo de atención primaria.

TABLA 1
Criterios de adecuación de la prescripción

Prescripción adecuada
Prescripción aguda por enfermedad aguda
Prescripción aguda por enfermedad crónica, si consta agudización del componente inflamatorio
Prescripción aguda por enfermedad crónica previa ya tratada con otros analgésicos
Prescripción inadecuada
El paciente toma: corticoides, anticoagulantes orales o ácido acetilsalicílico
Prescripción por enfermedad crónica sin que conste reagudización o aumento del componente inflamatorio
Prescripción aguda por enfermedad crónica previa no tratada con otros analgésicos
Enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial) y prescripción de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) como medicación crónica (prescrito en un período mayor de 6 meses)
Antecedentes de enfermedad digestiva y un AINE prescrito como medicación crónica (en un período mayor de 6 meses)
Edad mayor de 65 años y un AINE prescrito como medicación crónica (en un período mayor de 6 meses)
Motivos de prescripción de enfermedad aguda (menstruación, odontalgia, fractura...) y un AINE prescrito como medicación crónica (en un período mayor de 6 meses)
Prescripción de oxicam
Toma de forma concomitante de más de un AINE
Adecuación de la prescripción no valorable
Si no se cumplen los criterios anteriores y no consta el motivo de prescripción
Adecuación de la prescripción dudosa
Si no se cumplen los criterios enumerados como prescripción inadecuada y, según el motivo, hay dudas sobre la adecuación

renal, cardíaca o digestiva), tratamientos concomitantes (anticoagulantes orales, ácido acetilsalicílico [AAS], corticoides), tipo y número de AINE, prescripción del AINE (aguda, crónica o a demanda) y motivo codificado en grandes grupos según la Clasificación Internacional de la Atención Primaria (CIAP-2). La adecuación de la prescripción se ha definido a partir de criterios explícitos obtenidos de la revisión de la bibliografía relevante y tras consenso de epidemiólogos y clínicos (tabla 1)²⁴. Se consideró indicada la gastroprotección en todos los pacientes mayores de 65 años, con antecedentes de úlcera gastroduodenal o hemorragia

digestiva alta, la toma concomitante de AAS, corticoides o anticoagulantes y los pacientes con insuficiencia cardíaca evolucionada. Las variables se obtuvieron de la revisión en la historia clínica del episodio relacionado con la prescripción de AINE, codificado según CIAP.

En el análisis estadístico se valoraron los factores relacionados con la inadecuación de la prescripción de AINE y la gastroprotección mediante modelos de regresión logística. Para la variable adecuación de la prescripción, las categorías no valorable y dudosa se consideraron como «valores desconocidos» en este análisis. Para la selección de las variables del modelo multivariable se siguió la metodología propuesta por Hosmer-Lemeshow²⁵, Cobo²⁶ y Greenland²⁷. Se evaluó el ajuste del modelo según el test de Hosmer-Lemeshow y el área bajo la curva ROC.

El análisis se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 12.0.

TABLA 2
Motivos de prescripción de AINE

Motivos de prescripción	n (%)	IC del 95%
Aparato locomotor	216 (45,4)	40,9-49,9
Artrosis	34 (15,8)*	
Traumatismos (fracturas, esguinces, luxaciones)	24 (11,1)*	
Lumbalgia sin irradiación	43 (19,9)*	
Otras afecciones del aparato locomotor	115 (53,2)*	
Otros	80 (16,8)	13,4-20,2
Afección bucal	54 (11,3)	8,5-14,2
No consta	42 (8,8)	6,4-11,7
Otorrinolaringeas y vías respiratorias superiores	32 (6,7)	4,6-9,4
Dolor no incluido en otra categoría	26 (5,5)	3,6-7,9
Cefalea/migraña	26 (5,5)	3,6-7,9
Total	476 (100)	

*Porcentaje sobre el total de prescripciones por afecciones del aparato locomotor.

TABLA 3
Adecuación de la prescripción de AINE en relación con la indicación

Prescripción de AINE	Varones, n (%)	Mujeres, n (%)	≤ 65 años*, n (%)	> 65 años*, n (%)	Total, n (%)	IC del 95%
Adecuada	86 (49,4)	127 (42,1)	182 (49,9)	31 (27,9)	213 (44,7)	40,2-49,3
Inadecuada	37 (21,3)	75 (24,8)	57 (15,6)	55 (49,5)	112 (23,5)	19,8-27,6
Dudosa	39 (22,4)	77 (25,5)	95 (26,0)	21 (18,9)	116 (24,4)	20,6-28,5
No valorable	12 (6,9)	23 (7,6)	31 (8,5)	4 (3,6)	35 (7,4)	5,2-10,1
Total	174 (100)	302 (100)	365 (100)	111 (100)	476 (100)	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IC: intervalo de confianza.
*p < 0,05. Diferencias significativas entre los dos grupos.

Resultados

Se incluyó a un total de 498 sujetos con prescripción de AINE. Sólo se pudo analizar a 476 pacientes debido a que se excluyeron 22 casos porque no se localizó la historia clínica o por errores en la informatización de la prescripción. El 63,4% (n = 302) de la muestra estudiada eran mujeres. La media (desviación estándar) de edad era 47,9 (18,1) años; el 17,2% (n = 82) tenía entre 65 y 74 años y el 6,1% (n = 29) más de 74. Los principios activos más prescritos fueron el ibuprofeno (287 pacientes, 60,3%), seguido del diclofenaco (110 pacientes, 23,1%) y el naproxeno (19 pacientes, 4%). Los motivos de prescripción registrados en la historia clínica (tabla 2) muestran que las enfermedades relacionadas con el aparato locomotor suponen casi la mitad de las prescripciones de AINE.

La adecuación de la prescripción de la muestra estudiada (tabla 3) varía, según los profesionales, entre el 34,7 y el 66,6%.

TABLA 4 Criterios de adecuación e inadecuación en la prescripción de AINE

	n (%) ^a	IC del 95%
Prescripción inadecuada^b		
Toma concomitante con corticoides, ACO o AAS	62 (13)	10-16
Prescripción crónica y enfermedad cardíaca	20 (4,2)	2,6-6,4
Prescripción crónica y enfermedad digestiva/hepática	3 (0,6)	0,1-1,8
Prescripción crónica y mayor de 65 años	17 (3,6)	2,1-5,7
Prescripción crónica y enfermedad aguda	7 (1,5)	0,6-3,0
Prescripción de oxicam	12 (2,5)	1,3-4,4
Más de un AINE	21 (4,4)	2,8-6,7
Prescripción adecuada^b		
Prescripción aguda para enfermedad aguda	215 (45,2)	40,7-49,2
Prescripción aguda para enfermedad crónica ya tratada con otros analgésicos	19 (4)	2,4-6,2

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IC: intervalo de confianza.

^aPorcentaje sobre el total de prescripciones de AINE (N = 476).

^bVarios motivos de adecuación o inadecuación pueden concurrir en un mismo paciente.

TABLA 5 Adecuación del tratamiento gastroprotector

	Precisa tratamiento gastroprotector				Total (n)	
	Sí, n (%)	IC del 95%	No, n (%)	IC del 95%		
Se ha prescrito tratamiento gastroprotector	Sí	74 (15,5)	12,4-19,1	61 (12,8)	9,9-16,1	135
	No	76 (16)	12,8-19,6	265 (55,7)	51,1-60,2	341
Total	150 (31,5)	27,4-35,9	326 (68,5)	64,1-72,6	476	

IC: intervalo de confianza.

TABLA 6 Modelos de regresión logística

	n	OR bruta (IC del 95%)	OR ^a (IC del 95%)	Valor de p ajustado
VARIABLES^b				
Edad (años)				
< 65	365	1	1	
≥ 65	111	5,66 (3,33-9,64)	5,44 (3,18-9,33)	< 0,001
Varones				
Mujeres	174	1	1	
Historia de ulcus				
No	302	1,37 (0,85-2,22)	1,33 (0,79-2,24)	0,28
Sí	463	1	1	
Sí	13	2,96 (0,82-10,71)	1,62 (0,39-6,67)	0,50
VARIABLES^c				
Edad (años)				
< 65	365	1	1	
≥ 65	111	3,57 (2,28-5,58)	3,7 (2,34-5,84)	< 0,001
Varones				
Mujeres	174	1	1	
Historia de ulcus				
No	302	1,44 (0,95-2,22)	1,35 (0,87-2,1)	0,18
Sí	463	1	1	
Sí	13	0,74 (0,2-2,72)	0,46 (0,12-1,8)	0,26

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

^aOR ajustada por sexo e historia de ulcus.

^bVariable dependiente: adecuación de la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos. Referencia: adecuado.

^cVariable dependiente: adecuación del tratamiento gastroprotector. Referencia: adecuado.

Los criterios de adecuación e inadecuación se han podido analizar en el 79% de las prescripciones de AINE estudiadas (tabla 4). En 17 casos concurrían dos criterios de inadecuación y en 5 casos, tres criterios. Los criterios de prescripción inadecuada más frecuentes eran el uso de AINE cuando el paciente ya tomaba corticoides, anticoagulantes orales o AAS y la prescripción crónica en pacientes con enfermedades cardíaca o digestiva o en mayores de 65 años. La adecuación de la gastroprotección se presenta en la tabla 5. El porcentaje total de inadecuación de la gastroprotección fue del 28,2% (IC del 95%, 22,7%-35,7%).

La edad fue el principal factor explicativo de la adecuación de la prescripción y de la gastroprotección en el modelo multivariable (tabla 6), ajustado por antecedentes y sexo.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que la prescripción de los AINE se puede considerar inadecuada en casi una cuarta parte de los pacientes y en la mitad de los mayores de 65 años; la probabilidad de que la prescripción sea inadecuada es cinco veces mayor en este grupo. Una evaluación reciente de indicación-prescripción de AINE en atención primaria, realizada en el Reino Unido²⁸, mostró que en un 20% de las personas mayores de 75 años que tomaban AINE de forma crónica, éstos estaban contraindicados, y en un 52% de los casos, fue necesaria una evaluación posterior del riesgo. Estos datos son comparables con los observados en nuestro estudio. Otro artículo sobre la adecuación de AINE en pacientes de atención primaria con osteoartritis, realizado en Canadá²⁹, mostró una inadecuación del 42%. Este resultado difiere del obtenido en nuestro estudio, si bien la diferencia puede atribuirse a que en el estudio de Canadá se centra en una población más envejecida y con una enfermedad específica. Los motivos de inadecuación son diversos y algunos son frecuentes en atención primaria (tabla 3), como la ingesta concomitante de corticoides o AAS a dosis bajas o la edad de 65 años o más^{16,23} y comportan un riesgo elevado de complicaciones gastrointestinales.

Lo conocido sobre el tema

- La selección adecuada de los AINE es importante teniendo en cuenta su perfil de seguridad.
- No debe darse gastroprotección a todos los pacientes con AINE, de aquí la importancia de su adecuación.
- La prescripción de AINE es muy elevada y con frecuencia no se registra la indicación.

Qué aporta este estudio

- En una cuarta parte de los pacientes, se prescribe AINE inadecuadamente.
- Hay una notable variabilidad entre profesionales de un mismo centro en la adecuación de la prescripción.
- La edad avanzada es el mayor factor de riesgo de inadecuación de la prescripción de AINE y gastroprotectores.

Las guías de práctica clínica existentes están focalizadas sólo en algunas enfermedades concretas y no establecen recomendaciones generales, aspecto que es necesario desarrollar.

Los efectos secundarios y los costes derivados requieren una reflexión en la decisión terapéutica³⁰, y tener en cuenta que hay otras alternativas más adecuadas¹⁶ (como, por ejemplo, el paracetamol cuando no hay inflamación) que a menudo fracasan porque se utilizan en dosis inferiores a las recomendadas¹⁵.

El 63% de las personas con prescripción de AINE en la muestra estudiada son mujeres, dato observado en un estudio previo³¹, explicable porque las mujeres utilizan más los servicios sanitarios y es un grupo con mayor prevalencia de afecciones osteoarticulares^{32,33}.

Los tipos de AINE más utilizados (diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno) son consistentes con la literatura consultada^{34,35}. Sin embargo, se ha indicado oxícam en 12 ocasiones, a pesar de su capacidad gastrolesiva sin beneficios terapéuticos respecto a otros AINE.

Se observa también una variabilidad notable en la adecuación de la prescripción de AINE entre los distintos profesionales del centro, lo que es compatible con la amplitud de indicaciones de estos fármacos.

La gastroprotección es aconsejable en las personas que tienen un riesgo elevado de complicaciones gastrointestinales. En el presente trabajo la gastroprotección fue inadecuada en el 28,2% de los pacientes, por exceso en el 12,8% y por defecto en un 16%; resultados similares se observaron en un estudio realizado en urgencias³⁶.

Cabe destacar que, en nuestro trabajo, todos los pacientes con historia previa de úlcus, y que además se les había pres-

crito AAS a dosis bajas, recibían gastroprotección, lo que indica la importancia atribuida por los profesionales al tomar esta decisión terapéutica. No sucede lo mismo con otros pacientes de riesgo en los que también estaría indicada la gastroprotección y no se les había prescrito (en la mitad de los pacientes mayores de 65 años, los que tomaban corticoides orales y AAS a dosis bajas). Este resultado podría explicarse por una menor percepción del riesgo por parte de los profesionales y/o por una gran variabilidad en los criterios del punto de corte en relación con la edad observados en la literatura.

La principal limitación de este estudio es que la información se recogió de la revisión de la historia clínica. En un 7,7% de los casos no consta el motivo de prescripción y en un 24,4% faltaban datos clínicos para valorar la adecuación, y se debe resaltar la ausencia de criterios explícitos de prescripción de AINE.

Son necesarios estudios cualitativos para identificar por qué los profesionales prescriben AINE (percepción de riesgo y creencias respecto a su efectividad, y utilización de otras alternativas terapéuticas). Estos estudios serían de gran utilidad para diseñar intervenciones formativas más adaptadas a las necesidades de los profesionales, para mejorar el uso de estos fármacos y disminuir la variabilidad. Considerando las demandas de los pacientes de tratamientos antiálgicos, es fundamental explorar sus experiencias, conocimientos, percepción del riesgo y creencias en relación con estos fármacos.

Bibliografía

1. Lanás A, Pérez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al; Investigators of the Asociación Española de Gastroenterología (AEG). 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.
2. Tamblyn R, Berkson L, Dauphinee WD, Gayton D, Grad R, Huang A, et al. Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management of NSAID-related gastropathy in medical practice. *Ann Intern Med*. 1997;127:429-38.
3. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: summary guideline for non-steroidal anti-inflammatory drugs versus basic analgesia in treating the pain of degenerative arthritis. The North of England Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Guideline Development Group. *BMJ*. 1998;317:526-30.
4. Koes BW, Scholten RJ, Mens JM, Bouter LM. Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: a systematic review of randomised clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:214-23.
5. Towheed TE, Judd MJ, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004257.
6. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1145-55.

7. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. Eular evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis – report of a task force of the Eular Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1301-11.
8. Institut Català de la Salut. Estàndar de Qualitat de la Prescripció Farmacèutica (EQPF). Disponible en: http://www.gencat.net/ics/professionals/pdf/eqpf_2007.pdf
9. Gøtzsche PC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Evid.* 2002;(8):1203-11.
10. Brooks PM, O'Day R. Nonsteroidal antiinflammatory drugs-differences and similarities. *N Engl J Med.* 1991;324:1716-25.
11. Willkens RF. La selección de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo. ¿Existe diferencia? *J Rheumatol.* 1992;36 Supl 19:9-12.
12. Singh G, Fort JG, Goldstein JL, Levy RA, Hanranah PS, Bello AE, et al; for the SUCCESS-I-Investigators. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med.* 2006;119:255-66.
13. Schubert I, Ihle P, Koster I, Von Ferber L. Markers to analyse the prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ambulatory care. A guide to pursuing rational and safe prescribing. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55:479-86.
14. Hernandez Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000;160:2093-9.
15. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase 2 inhibitors and traditional non-steroidal antiinflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332:1302-8.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota Informativa 2006/07 de 27 de septiembre de 2006. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxibs y AINE tradicionales. Disponible en: http://www.age-med.es/actividad/alertas/docs/NI_2006-10.pdf
17. Ballina J, Carmona L, Laffon A, y Grupo de Estudio EPISER. [Effect of non-steroidal antiinflammatory agents in the general population in Spain. Results of the EPISER study]. *Rev Esp Reumatol.* 2002;29:337-42.
18. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents. *Drug Safety.* 2004;27:411-20.
19. Vargas E, Cabrera L, Morón A, García M, Soto J, Rojas J. Efectos secundarios gastrointestinales por antiinflamatorios no esteroideos y costes en el Sistema Nacional de Salud. *An Med Interna.* 2001;18:564-8.
20. Lanás A. Estratificación del coste asociado a los efectos adversos gastrointestinales de los AINES. *Med Clin (Barc).* 2000;114 Supl 3:46-53.
21. García Rodríguez LA, Hernández Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res.* 2001;3:98-101.
22. Anti-inflamatoris no esteroïdals i pressió arterial. *Butlletí Groc.* 1994;7:6-9.
23. Sebastian JJ. Gastropatía por AINE. Efectos adversos. *Farmacia Profesional.* 2002;16:48-54.
24. NSAID and gastroprotection. MeReC Briefing Issue No. 20 Disponible en: http://www.npc.co.uk/MeReCBriefings/2002/briefing_no_20.pdf
25. Hosmer DW, Lemeshow SA. *Applied Logistic Regression.* 2.ª ed. New York: John Wiley & Sons; 2000.
26. Cobo E. Análisis multivariante en investigación biomédica: criterios para la inclusión de variables. *Med Clin (Barc).* 2002;119:230-7.
27. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health.* 1989;79:340-9.
28. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs. MeReC Extra Issue No.30. Disponible en: http://www.npc.co.uk/MeReC_Extra/2008/no30_2007.html
29. Sebaldt RJ, Petrie A, Goldsmith CH, Marentette MA. Appropriateness of NSAID and Coxib prescribing for patients with osteoarthritis by primary health physicians in Ontario: results from the CANOAR study. *Am J Manag Care.* 2004;10:742-50.
30. Peiro S, Cervera P. Desde los AINE recomendados a la recomendación de los AINE. *Gac Sanit.* 2005;19:486-91.
31. Amado Guirado E, Morera Serra R, Pujol Ribera E, De la Fuente Cadenas JA, Modamio P, Mariño E. Adecuación de la gastroprotección en personas tratadas con antiinflamatorios no esteroideos [póster]. X Congreso Nacional. Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. Pamplona, 20-22 de octubre 2004.
32. Bolívar B, Juncosa S, Martínez C, Pareja C, Pasarin MI, Pujol E, et al. Taxes d'incidència i prevalença a l'Atenció Primària. Mètodes per a la seva obtenció. 1.ª ed. Barcelona: Fundació Jordi Gol i Gurina; 2002.
33. Pla de Salut de Catalunya 2002-2005. Disponible en: http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/05.2.11_317_322.pdf
34. Langman M, Kahler KH, Kong SX, Zhang Q, Finch E, Bentkover JD, et al. Drug switching patterns among patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs: a retrospective cohort study of a general practitioners database in the United Kingdom. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10:517-24.
35. Prescription pricing division, business service authority. Epact data. Disponible en: www.epact.ppa.nhs.uk
36. De Dios del Valle R, Hernández Sánchez A, Franco Vidal A, González Rubio I, Romera Fernández I. Prescripción de antiinflamatorios no esteroideos y protectores gástricos en urgencias. *Aten Primaria.* 2003;31:500-5.