

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

**EMPLEO DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE
PROTONES EN LA PREVENCIÓN DE GASTROPATÍAS
SECUNDARIAS A FÁRMACOS**

Grupo de Trabajo Sector Zaragoza I SALUD

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE

**EMPLEO DE LOS INHIBIDORES DE LA
BOMBA DE PROTONES EN
LA PREVENCIÓN DE GASTROPATÍAS
SECUNDARIAS A FÁRMACOS**

Grupo de Trabajo del Sector Zaragoza I SALUD

EDITA: UNIDAD DOCENTE DE MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA. SECTOR ZARAGOZA I.

IMPRIME: UNIDAD DOCENTE DE MFyC. SECTOR ZARAGOZA I. ENERO 2012

DEPOSITO LEGAL: Z-864-2012

		FECHA (mm/aaaa)
ELABORADO POR	Grupo de Trabajo	01-06/2011
	Revisores externos	06-12/2011
FECHA PROXIMA REVISION		06/2014

REVISIONES				
REVISION	FECHA (mm/aaaa)	ACTUALIZADO POR	APROBADO POR REVISORES EXTERNOS	PROXIMA REVISION (mm/aaaa)
1ª	06/2014	Grupo de trabajo		
2ª				

Grupo de Trabajo del Sector Salud Zaragoza I

COMPOSICIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO:

Cruz Bartolomé Moreno
Médico de Familia
Unidad Docente de MFyC sector Zaragoza I

Silvia Clemente Jiménez
Médico de Familia
CS Arrabal. Zaragoza.

Cristina De Gregorio Nogueras
Medicina de Trabajo
Hospital Royo Villanova. Zaragoza.

Ana Belén Esteban Gimeno
Médico de Familia
CS Actur Sur. Zaragoza.

Marta Estrada Ramos
Medicina de Trabajo
Hospital Royo Villanova. Zaragoza.

Pilar Gargallo Gómez
Médico de Familia
CS Arrabal. Zaragoza.

Sara Guillén Lorente
Médico de Familia
CS Arrabal. Zaragoza.

Francisco Javier Gomes
Medicina Interna
Hospital Royo Villanova. Zaragoza.

Carmen Labarta Mancho
Farmacéutica de Atención Primaria sector Zaragoza I

Pilar Lizaga Velilla
Medicina de Trabajo
Hospital Royo Villanova. Zaragoza.

Carlos López Félez
Médico de Familia
CS Actur Sur. Zaragoza.

Rosa Magallón Botaya
Médico de Familia
CS Arrabal. Zaragoza.

María Ángeles Marco Aguado
Médico de Familia
CS Actur Sur. Zaragoza.

Elena Melús Palazón
Médico de Familia
Unidad Docente de MFyC sector Zaragoza I

Juan Carlos Palacín Arbués
Médico de Familia
Dirección de Planificación y Aseguramiento del Gobierno de Aragón

M^a Soledad Pascual Parrilla.
Médico de Familia
Servicio de Urgencias del Hospital Royo Villanova. Zaragoza.

Jaume Pelegrí Gabarro
Urólogo
Hospital Royo Villanova. Zaragoza.

Juan José Sebastián Domingo
Gastroenterólogo
Hospital Royo Villanova. Zaragoza.

Wenceslao Varona López
Medicina Preventiva
Hospital Royo Villanova. Zaragoza.

REVISORES EXTERNOS:

Ernesto Barrera Linares
Médico de Familia
Subdirección de. C. de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad.
Comunidad de Madrid.

Begoña Bellas Beceiro
Médico de Familia
Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

M.^a Concepción Celaya Lecea
Farmacéutica de Atención Primaria sector Zaragoza II

Arritxu Etxeberria Agirre
Farmacéutica Comarca Ekialde (Gipuzkoa). Miembro del Grupo MBE. Osakidetza.

Antonio Lafuente Lafuente
Médico de Familia
CS La Jota. Zaragoza.

Ángel Lanas Arbeloa
Gastroenterólogo. Grupo de trabajo de AEG
Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”. Zaragoza.

Juan Ignacio Martín Sánchez
Responsable de Área de Medicina Basada en la Evidencia
Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza

Mercè Marzo Castillejo.
Unitat de Suport a la Recerca-IDIAP Jordi Gol
Dirección de Atención Primaria Costa de Ponent. ICS.

Sol Reixa Vizoso
Médico de Familia
CS arrabal. Zaragoza

Rafa Rotaetxe del Campo
Médico de Familia.
Coordinador Grupo de trabajo de MBE de SEMFYC

■ **FUENTES DE FINANCIACIÓN:** esta guía de práctica clínica ha contado con la financiación externa de un proyecto de calidad del SALUD. Los patrocinadores no han influido en ninguna etapa de su elaboración.

■ **CONFLICTOS DE INTERÉS:** todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.

■ **Con el apoyo de Sociedad Aragonesa de MFYC.**

SOCIEDADES COLABORADORAS:
Sociedad Aragonesa de MFYC (samFYC).

DECLARACIÓN DE INTERÉS: Todas las personas que han participado en la revisión externa han realizado la declaración de interés que se presenta en el Anexo 1.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

AAS: Acido Acetil Salicílico
ACG: American College of Gastroenterology
ACO: Anticoagulante Oral
AE: Atención Especializada
AHA: American Heart Association
AINE: Antiinflamatorio No Esteroideo
AEMPS: Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios.
AntiH2: Antagonistas de la Histamina 2.
AP: Atención Primaria
ATC: Clasificación Anatómica Terapéutica
COX-2: ciclooxigenasa 2 (isoenzima)
X²: Chi cuadrado
DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
DDD: Dosis Diaria Definida
ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado (controlado)
EMA: European Medicines Agency.
ERGE: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
GI: Gastrointestinal
GPC: Guía de Práctica Clínica (basada en la Evidencia)
HDA: Hemorragia Digestiva Alta
HP: *Helicobacter pylori*
HMG CoA reductasa: Hidroxi-Metil-Glutaryl Coa-reductasa
IBP: Inhibidor de la Bomba de Protones
I.N.R.: Ratio Internacional Normalizado; International Normalized Ratio, del tiempo de Protrombina
ISRS: Inhibidores de la Recaptación Selectiva De Serotonina
MBE. : Medicina Basada en la Evidencia
OR: Odds-Ratio
PG: Prostaglandinas
RR: Riesgo Relativo
samFYC: Sociedad Aragonesa de Medicina Familiar y Comunitaria

ÍNDICE

COMPOSICIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO DE LA GUÍA DE PRACTICA CLINICA DE MANEJO DE IBP	
PRESENTACIÓN	
RESUMEN DE RECOMENDACIONES. GUIA DE REFERENCIA RÁPIDA	
CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN	
1. ANTECEDENTES	
2. NECESIDAD DE UNA GUÍA	
3. OBJETIVOS	
4. ASPECTOS QUE TRATA ESTA GUÍA	
5. PREGUNTAS CLÍNICAS	
6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS	
7. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	
8. NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN	
9. SÍNTESIS E INTEGRACIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA	
10. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS	
11. CRONOGRAMA	
CAPITULO 2. CONSIDERACIONES GENERALES	
1. FÁRMACOS GASTROLESIVOS	
2. OTROS FACTORES GASTROLESIVOS	
3. RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA PREVENCIÓN	
4. CRITERIOS PARA CLASIFICAR A UN PACIENTE EN LOS TRES NIVELES DE RIESGO	
5. GASTROPROTECCIÓN	
6. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS IBP	
PREGUNTAS CLINICAS QUE RESPONDE LA GUIA:	
CAPITULO 3. EN UN PACIENTE MENOR DE 60 AÑOS EN TRATAMIENTO AGUDO CON AINE, ¿REDUCE LA ASOCIACIÓN DE UN IBP EL RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA?	
CAPITULO 4. EN UN PACIENTE MENOR DE 60 AÑOS EN TRATAMIENTO CRÓNICO CON AINE, ¿REDUCE LA ASOCIACIÓN DE UN IBP EL RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA?	
CAPITULO 5. EN UN PACIENTE MAYOR DE 60 AÑOS EN TRATAMIENTO AGUDO CON AINE, ¿REDUCE LA ASOCIACIÓN DE UN IBP EL RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA?	
CAPITULO 6. EN UN PACIENTE MAYOR DE 60 AÑOS EN TRATAMIENTO CRÓNICO CON AINE, ¿REDUCE LA ASOCIACIÓN DE UN IBP EL RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA?	
CAPITULO 7. EN UN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON ANALGESICOS NO AINE, ¿REDUCE LA ASOCIACIÓN DE UN IBP EL RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA?	
CAPITULO 8. EN UN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON ANTIAGREGANTES, ¿REDUCE LA ASOCIACIÓN DE UN IBP EL RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA?	
CAPITULO 9. EN UN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES, ¿REDUCE LA ASOCIACIÓN DE UN IBP EL RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA?	
CAPITULO 10. EN UN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON CORTICOIDES, ¿REDUCE LA ASOCIACIÓN DE UN IBP EL RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA?	
CAPITULO 11. EN UN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON ISRS, ¿REDUCE LA ASOCIACIÓN DE UN IBP EL RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA?	

CAPITULO 12. EN UN PACIENTE POLIMEDICADO, ¿REDUCE LA ASOCIACIÓN DE UN IBP EL RIESGO DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA?	
ANEXOS	
ANEXO 1. DECLARACIÓN DE INTERES	
ANEXO 2. GUÍA PARA PACIENTES	
ANEXO 3. BIBLIOGRAFÍA	

PRESENTACIÓN DE LA GUIA

Esta guía ayudará a mejorar la calidad de prescripción, racionalizando recursos y costes innecesarios y evitando efectos no deseados tanto de la sobreutilización de estos fármacos como de su falta de uso en los casos en que están indicados. Pretende disminuir la variabilidad en la práctica clínica que existe en la prescripción del grupo de fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Para la elaboración de esta guía de práctica clínica (GPC) se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar formado por profesionales de medicina de familia, farmacia, gastroenterología, medicina interna, medicina del trabajo, medicina preventiva, urología y servicio de urgencias hospitalarias, entre otros. La guía es el resultado de un largo proceso de trabajo minucioso ante un problema de inadecuación de la prescripción de los IBP por haber sido considerados como protectores de patología gastroduodenal detectado en nuestro entorno en los diferentes niveles asistenciales. Este hecho fue constatado con un arduo trabajo de campo realizado previamente por el equipo multidisciplinar tanto en atención primaria como en el hospital y en los servicios de urgencias. Los resultados de este trabajo previo pusieron de manifiesto la necesidad de elaborar una GPC que mejore la prescripción de gastroprotección con IBP y, por tanto la protección gastrointestinal de los pacientes que los precisen.

En la elaboración de esta GPC se han tenido en cuenta todos los elementos esenciales que se contemplan en los criterios del instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe: <http://www.agreecollaboration.org>) y cumple los criterios estándares europeos sobre la elaboración de las GPC.

El equipo de trabajo ha establecido los objetivos de la presente guía, así como la realización de una revisión sistemática de la evidencia científica que ha llevado a la formulación explícita de las recomendaciones. Se ha valorado la aplicabilidad en nuestro medio, las actualizaciones periódicas y se ha declarado la ausencia de conflicto de interés por todos y cada uno de los miembros del equipo. En la elaboración de la misma hemos tenido dificultades y hay objetivos que no se han podido cumplir, si bien algunos de ellos son comunes a este tipo de guías. Uno de ellos es el haber podido efectuar un análisis de evaluación económica más completo; no obstante contamos con el que hicimos en el estudio inicial antes de comenzar nuestra guía.

Tras su diseño y formulación, la guía ha sido sometida a revisión y crítica por un grupo seleccionado de revisores externos de las diferentes especialidades implicadas.

La difusión de la guía se hará tanto en formato digital como en papel y se ha elaborado un formato breve de fácil manejo para el profesional. Se hará difusión a través de la página web de nuestra Unidad Docente (<http://www.udomfyczaragoza1.com>) a todas las

unidades docentes que quieran difundirla, a las sociedades científicas interesadas en su difusión y desde Guía Salud y la Sociedad Aragonesa de MFyC.

A todos y cada uno de vosotros, a los autores, a los colaboradores, revisores, a la Dirección de Atención Primaria y a la Gerencia del Sector Zaragoza 1, especialmente a los tutores y residentes tanto del Hospital Royo Villanova como de todos los Centros de Salud docentes de nuestro sector, que han colaborado facilitándonos este trabajo y, a todos los que han colaborado en su difusión, a los pacientes que nos han ayudado incorporando sus preferencias en la redacción, a todos y cada uno, gracias por intentar que entre todos, esta guía ayude a mejorar nuestra práctica clínica diaria y, en definitiva, la atención a las personas que día a día depositan su confianza en nosotros.

Gracias a todos y esperamos que sea muy útil.

Grupo de trabajo.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

PACIENTE MENOR DE 60 AÑOS CON TRATAMIENTO AGUDO CON AINE.

A. En pacientes menores de 60 años, sin síntomas de patología digestiva, y sin factores de riesgo de úlcera péptica ni HDA, a los que se pautó tratamiento con AINE de forma aguda, se recomienda no asociar IBP.

B. Se propone utilizar IBP en pacientes menores de 60 años con alto riesgo de HDA en tratamiento con AINE de forma aguda.

PACIENTE MENOR DE 60 AÑOS CON TRATAMIENTO CRÓNICO CON AINE.

A. En pacientes menores de 60 años, sin síntomas de patología digestiva y sin factores de riesgo de úlcera péptica ni HDA, que tengan pautado tratamiento con AINE de forma crónica, se recomienda no asociar IBP.

B. Se propone usar IBP en pacientes menores de 60 años, con factores de riesgo de HDA, en tratamiento con AINE de forma crónica.

PACIENTE MAYOR DE 60 AÑOS CON TRATAMIENTO AGUDO CON AINE

B. En pacientes mayores de 60 años, sin síntomas de patología digestiva y sin antecedentes de úlcera péptica ni HDA, a los que se pauten AINE de forma aguda, se propone asociar IBP.

A. En pacientes mayores de 60 años, sin síntomas de patología digestiva y sin antecedentes de úlcera péptica ni HDA, en tratamiento con AAS que se pauten inhibidores COX-2 de forma aguda concomitantemente, se recomienda asociar IBP.

C. En pacientes mayores de 60 años, sin síntomas de patología digestiva y sin antecedentes de úlcera péptica ni HDA, en tratamiento con anticoagulantes que se pauten inhibidores COX-2 de forma aguda concomitantemente, se sugiere asociar IBP.

PACIENTE MAYOR DE 60 AÑOS EN TRATAMIENTO CRÓNICO CON AINE

A. Se recomienda prescribir un IBP en pacientes mayores de 60 años a los que se pauta AINE de forma prolongada.

A. Se recomienda asociar un IBP en pacientes mayores de 60 años con antecedentes de HDA a los que se pauta un inhibidor COX-2 de forma crónica.

PACIENTES EN TRATAMIENTO CRÓNICO CON ANALGESICO NO AINE

A. No se recomienda gastroprotección en pacientes en tratamiento con paracetamol a dosis de hasta 4 g/día.

C. En pacientes que toman paracetamol y AINE se sugiere realizar la gastroprotección que esté recomendada por la utilización de los AINE, independientemente de la dosis de paracetamol.

C. En pacientes que toman paracetamol e inhibidores COX-2 se sugiere realizar la gastroprotección que esté recomendada por la utilización de los inhibidores COX-2, independientemente de la dosis de paracetamol.

C. Metamizol, pero no tramadol ni propifenazona, parece inducir un ligero incremento del riesgo de hemorragia digestiva alta. Podría sugerirse la utilización de IBP en pacientes de alto riesgo.

PACIENTES EN TRATAMIENTO CRÓNICO CON ANTIAGREGANTES

A. En pacientes menores de 60 años, sin síntomas de patología digestiva y sin antecedentes de úlcera péptica ni HDA, en tratamiento crónico con antiagregantes/AAS, se recomienda no asociar IBP.

B. En pacientes mayores de 60 años en tratamiento crónico con antiagregantes/AAS, se propone asociar IBP.

A. En pacientes de cualquier edad en tratamiento con bajas dosis de AAS e historia previa de úlcera o sangrado gastrointestinal se recomienda asociar un IBP.

A. En pacientes en tratamiento concomitante con bajas dosis de AAS y AINE o inhibidores COX-2 se recomienda asociar IBP.

B. En pacientes menores de 60 años se propone usar IBP en tratamiento concomitante con antiagregantes/AAS y anticoagulantes.

B. En pacientes en tratamiento con AAS y que presentan uno ó más factores de riesgo se propone asociar IBP.

A. En pacientes en tratamiento con clopidogrel sin otros factores de riesgo asociados se recomienda no asociar IBP.

A. En pacientes en tratamiento con clopidogrel con factores de riesgo de sangrado gastrointestinal, se recomienda no asociar IBP y asociar un antiH2.

B. En pacientes en tratamiento con clopidogrel que precisen IBP se propone no asociar omeprazol ni esomeprazol, y, se propone pantoprazol.

B. En pacientes en tratamiento con AAS que tienen historia de sangrado gastrointestinal previa se propone asociar un IBP al tratamiento con AAS en lugar de sustituirlo por clopidogrel.

PACIENTES EN TRATAMIENTO CRÓNICO CON ANTICOAGULANTES

B. En pacientes mayores de 60 años en tratamiento con anticoagulantes se propone asociar IBP.

C. En pacientes en tratamiento crónico con anticoagulantes y AAS se sugiere asociar IBP.

B. En pacientes en tratamiento concomitante con anticoagulantes y AINE se propone asociar IBP.

B. En pacientes con antecedentes de HDA o úlcera péptica en tratamiento con anticoagulantes se propone asociar IBP.

C. Se sugiere monitorizar INR, y, en caso necesario, ajustar la dosis de anticoagulante en pacientes en tratamiento con omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol.

C. En pacientes con tratamiento anticoagulante que precisen tratamiento simultáneamente con un antiinflamatorio, se ha sugerido que los inhibidores COX-2 no aumentan de forma significativa el riesgo de hemorragia digestiva respecto al tratamiento con un anticoagulante solo.

PACIENTES EN TRATAMIENTO CRÓNICO CON CORTICOIDES.

A. En pacientes de cualquier edad, en tratamiento con corticoides, si presentan factores de riesgo de HDA se recomienda asociar IBP.

A. En pacientes mayores de 60 años en tratamiento con corticoides, si se pauta un AINE concomitantemente aún de forma aguda, se recomienda asociar IBP.

C. Se sugiere pautar un IBP en lugar de otros métodos de prevención, debido a su conveniencia y perfil de seguridad relativamente bueno.

PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ISRS.

C. En pacientes menores de 60 años, que precisen ISRS, no asociados a otros fármacos gastrolesivos y sin factores de riesgo, no hay evidencias suficientes para sugerir la indicación de gastroprotección.

C. En pacientes en tratamiento concomitante con ISRS y fármacos gastrolesivos como AINE o antiagregantes se sugiere indicar gastroprotección.

PACIENTES POLIMEDICADOS

C: No hay evidencias suficientes para sugerir la indicación de gastroprotección en pacientes polimedicados sin factores de riesgo y cuyos tratamientos no se incluyan en los apartados anteriormente citados.

Recomendaciones: A,B,C; √ recomendación por consenso

Tratamiento: agudo de 7 a 30 días; crónico más de 30 días.

IBP: inhibidores de la bomba de protones; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; inhibidores COX-2: inhibidores de la ciclooxigenasa 2; AAS: Ácido acetilsalicílico; ISRS: inhibidores de la recaptación de serotonina.

HDA: hemorragia digestiva alta; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos no sólo de consumo elevado, sino además, en crecimiento progresivo en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Se puede observar esta evolución desde su aparición hasta final de 2008 en la gráfica publicada en 2009 por García del Pozo, expresada en dosis diaria definida (DDD) por mil habitantes y día¹.

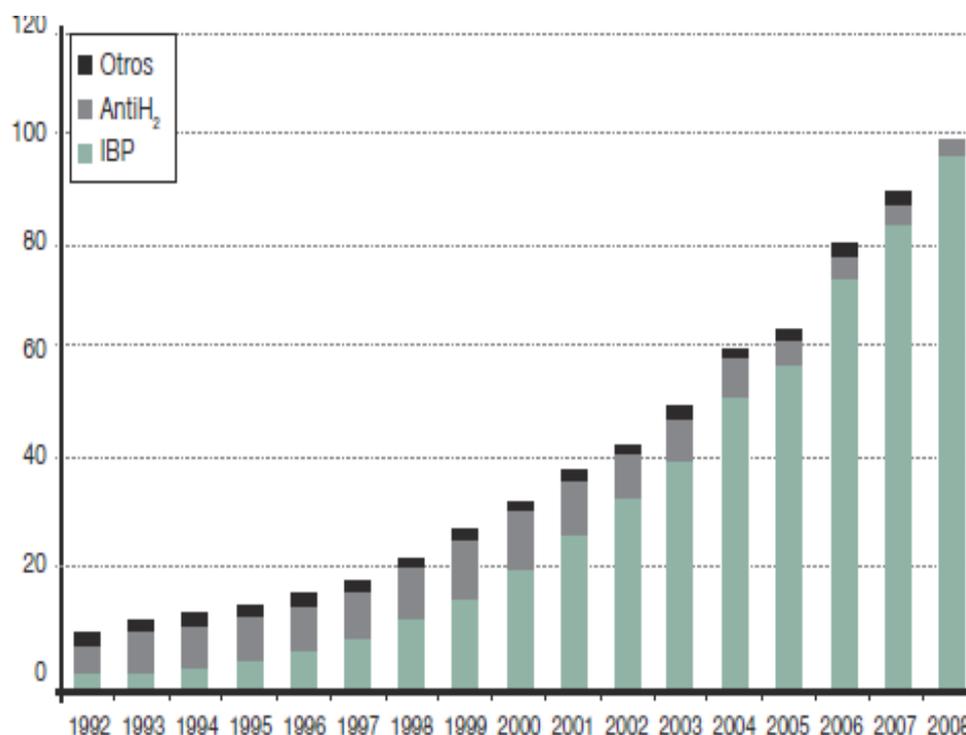


Figura 1. Utilización de antiulcerosos en España expresado en DDD/1000 habitantes y día (1992-2008) en valores absolutos y porcentajes¹.

Respecto a la evolución posterior, suponen el subgrupo de la Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC) de mayor consumo, ordenado por número de envases (59.386.630) y el segundo grupo tras los inhibidores de la hidroximetil-glutarilCoA-reductasa (HMG CoA reductasa) en cuanto a consumo en importe total (647,11 millones de euros, un 5,19% del total)². En 2009 siguen siendo el subgrupo terapéutico más prescrito en nuestro país, con un incremento en número de envases respecto a 2008 del 9,54% y el segundo en costes económicos (636,81 millones de euros) tras el grupo de las estatinas (915,38 millones de euros)³.

Este consumo es muy superior al del resto de Europa, como se puede apreciar en la Figura 2¹.

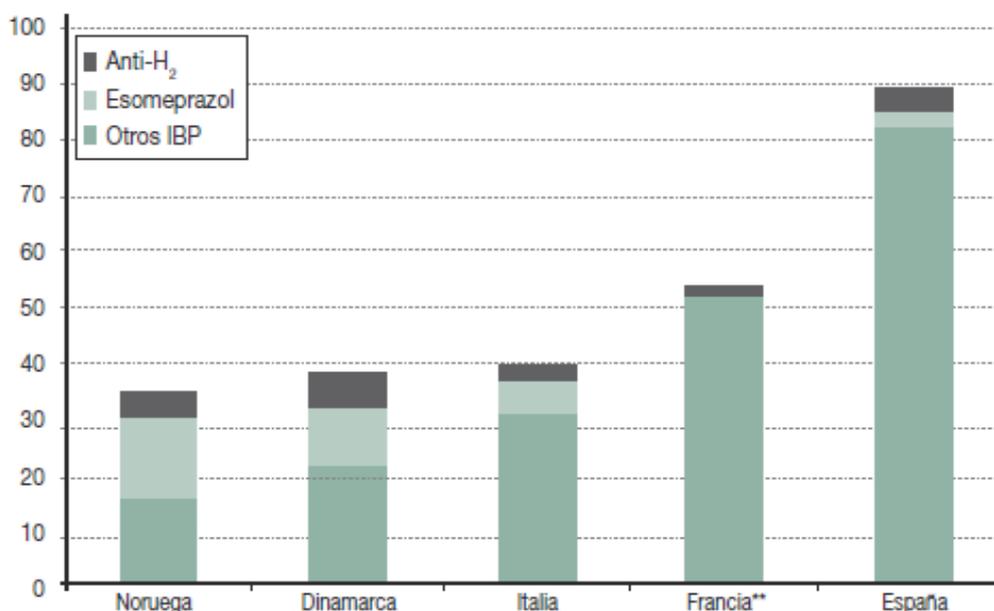


Figura 2. Utilización de IBP y Anti-H₂ en distintos países en 2007*¹.

*Datos expresados en DDD/1000 habitantes y día.

**Datos de 2006.

En 2007, 85 de cada 1.000 personas estaban tomando una DDD de un IBP diariamente en España (8,5% de la población), mientras que en Noruega⁴ y Dinamarca⁵ lo tomaban 30 y 32 de cada 1.000 respectivamente, y 37 de cada 1.000 en Italia⁶. En Francia, en 2006, lo tomaban 52 de cada 1.000 habitantes⁷. Además, llama la atención el diferente patrón: mientras que en Francia o España el IBP más utilizado era el omeprazol con esomeprazol a mucha distancia, en estos países nórdicos destaca la prescripción de esomeprazol, que viene a representar el 33% del consumo de IBP en Dinamarca o el 46% en Noruega. En Italia el principio activo más utilizado fue el lansoprazol, con 17,7 DDD/1.000 habitantes y día en 2007, lo que representa el 48% de la utilización de IBP. Por detrás se situaba el esomeprazol, con 6,7 DDD/1.000 habitantes y día (18% de la utilización de IBP).

En un estudio realizado en 2009, en el sector I de la Comunidad Autónoma de Aragón, en el ámbito hospitalario se encontró que de los 118 pacientes incluidos, atendidos en servicios de urgencias o dados de alta en el Hospital, al 68,2% se les había pautado IBP. De éstos, tenían factores de riesgo (FR) reconocidos el 56,1% (111/198) y el 12,1% (24/198) no los tenían (sobreprescripción). Del 31,8% al que no se había pautado IBP, 14,6% (29/198) no tenían factores de riesgo y 17,2% (34/198) sí los tenían (infraprescripción), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Se pautaron IBP sin encontrar factores de riesgo asociados sobretudo en el grupo de edad de 41 a 65 años (83,3%, 20/24; $X^2=114,095$; $p=0,000$) y en mujeres (66,7%, 16/24; $X^2=3,593$; $p=0,309$). No se pautaron IBP encontrando factores de riesgo asociados sobretudo en el grupo de edad de mayores de 65 años (76,5%, 26/34; $X^2=114,095$; $p=0,000$) y en hombres (55,9%, 19/34; $X^2=3,593$; $p=0,309$)⁸.

En el ámbito de atención primaria, se encontró que el 37,6% (115/306) de los pacientes a los que se prescribió un IBP tenían un riesgo bajo (sobreprescripción), el 40,8% (125/306) riesgo medio y el 21,6% (66/306) riesgo alto. De los pacientes de bajo riesgo el 45,2% (52/115) eran hombres y el 54,8% (63/115) eran mujeres ($X^2=2,651$; $p=0,266$); respecto a la edad, el 33% (38/115) tenían menos de 14 años, el 13,9% (16/115) tenían de 15 a 40 años y el 52,2% (60/115) de 41 a 65 años, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($X^2=157,149$; $p=0,000$). En un 4,2% de los pacientes se pautaron dos IBP simultáneamente, un 23,1% (3/13) en pacientes de bajo riesgo, 46,2% (6/13) de medio riesgo y 30,8% (4/13) en alto riesgo ($X^2=1,386$; $p=0,500$)⁹.

Comparando con otras Comunidades Autónomas de nuestro entorno, en Islas Baleares, en seis años y medio el consumo de IBP se ha incrementado en casi un 200% (consumo de IBP prescritos en receta del ib-salut, en DDD mensuales). El año pasado la DHD (dosis diaria definida) media de IBP derivada de la prescripción ambulatoria en el ámbito del ib-salut fue de 88,41 DHD. Esto quiere decir que, en 2010, cada día una media de 88 de cada 1.000 usuarios del ib-salut han estado en tratamiento con un medicamento de este grupo farmacológico. Esta prescripción de IBP tiene una repercusión muy importante en el gasto sanitario: el gasto en IBP en receta del ib-salut (sin incluir el consumo de IBP en los hospitales) fue de 9,7 millones de euros en 2010¹⁰. En Murcia, también ha aumentado de forma muy importante el empleo de estos fármacos. Si bien en el año 2001 se consumían 0,7 DHD del resto de IBP y 2,4 DHD de omeprazol, en 2010 y de forma global, el consumo de IBP alcanzó 120,85 DHD y en el caso de omeprazol 81,50 DHD. Es decir, el consumo de IBP se ha multiplicado por 34: hace 9 años en la Región de Murcia se utilizaba una dosis diaria definida de omeprazol al día en 2,4 pacientes de cada 1000 habitantes, ahora, en 2010, se emplea en 81,5 de cada 1000¹¹.

En la actualidad se dispone de suficiente evidencia científica para adecuar el consumo de estos fármacos. Tras este estudio de campo se valoró la necesidad de elaborar una Guía de Práctica Clínica que se basara en la mejor evidencia disponible hasta este momento, para lo que se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar. Una vez elaborada la Guía, se implementará en nuestro medio y se publicará a nivel nacional para que pueda ser difundida en otras zonas.

1.2. LA NECESIDAD DE UNA GUÍA

La elaboración y posterior actualización de esta guía de práctica clínica (GPC) se justifica fundamentalmente por el elevado consumo de los inhibidores de la bomba de protones¹, así como por el grado de inadecuación en su prescripción comentados ambos en el apartado anterior. También, por los efectos adversos a largo plazo y por las posibles interacciones que pueden aparecer con su uso. Recientemente, en el estudio de López-Picazo¹², realizado en dos áreas de Murcia, el principio activo más frecuentemente implicado en las interacciones fue omeprazol (4,3% de las prescripciones y 1 164 interacciones encontradas, 9,3%), seguido de acenocumarol (0,6% de las recetas y las interacciones 838 encontrado, el 6,7%) y diazepam (0,7% de las prescripciones y 822 interacciones encontradas, 6,6%).

Estos hechos apoyan la necesidad de disponer de un instrumento de trabajo común y actualizado que permita aunar esfuerzos con el fin de favorecer la atención integral al paciente y hacer un uso más eficiente de los recursos sanitarios. En este sentido, la implementación de esta GPC quiere propiciar una prescripción más eficiente en los diferentes niveles asistenciales (atención primaria, servicios de urgencias y atención hospitalaria).

1.3. OBJETIVOS

La finalidad de esta GPC es proporcionar unas recomendaciones para el uso de IBP, tanto en el ámbito de la atención primaria como en el de atención especializada.

Su objetivo principal es dar a conocer las indicaciones de los IBP en prevención primaria de evento gastrointestinal en pacientes polimedcados o consumidores de fármacos potencialmente gastrolesivos como antiagregantes, anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos no AINE, corticoides o inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS).

El ámbito de aplicación de esta GPC abarca a la población de riesgo bajo, medio y alto que es susceptible de padecer un evento gastrointestinal (GI).

En esta GPC se aborda algún aspecto de prevención secundaria en los pacientes que ya han tenido previamente un evento gastrointestinal como sangrado, hemorragia digestiva alta (HDA) o ulcus, para diferenciar de las actuaciones respecto a los pacientes sin antecedentes de los mismos, pero no aborda la prevención primaria de la úlcera de estrés, ni el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), ni el tratamiento de la ulcera gástrica o duodenal ni el tratamiento erradicador del *Helicobacter pylori* (HP).

1.4. ASPECTOS QUE TRATA ESTA GUÍA

Esta guía indica recomendaciones sobre los siguientes aspectos, teniendo en cuenta la edad del paciente, menor o mayor de 60 años, al que se plantea pautar un IBP:

- Prevención primaria.
- Poblaciones de riesgo bajo, medio o alto para el desarrollo de evento gastrointestinal.
- Pertinencia de asociar IBP en pacientes en tratamiento con AINE.
- Pertinencia de asociar IBP en pacientes en tratamiento con analgésicos no AINE.
- Pertinencia de asociar IBP en pacientes en tratamiento con antiagregantes.
- Pertinencia de asociar IBP en pacientes en tratamiento con anticoagulantes.
- Pertinencia de asociar IBP en pacientes en tratamiento con corticoides.
- Pertinencia de asociar IBP en pacientes en tratamiento con ISRS.
- Pertinencia de asociar IBP en pacientes polimedcados.

1.5. PREGUNTAS CLÍNICAS:

Las preguntas a las que responde esta guía están especificadas al inicio del correspondiente capítulo.

- En un paciente joven en tratamiento agudo con AINE, ¿tengo que prescribir un IBP para reducir el riesgo de HDA?
- En un paciente joven en tratamiento crónico con AINE, ¿tengo que prescribir un IBP para reducir el riesgo de HDA?
- En un paciente anciano en tratamiento agudo con AINE, ¿tengo que prescribir un IBP para reducir el riesgo de HDA?
- En un paciente anciano en tratamiento crónico con AINE, ¿tengo que prescribir un IBP para reducir el riesgo de HDA?
- En un paciente en tratamiento con ANALGESICOS NO AINE, ¿tengo que prescribir un IBP para reducir el riesgo de HDA?
- En un paciente en tratamiento con ANTIAGREGANTES, ¿tengo que prescribir un IBP para reducir el riesgo de HDA?
- En un paciente en tratamiento con ANTICOAGULANTES, ¿tengo que prescribir un IBP para reducir el riesgo de HDA?
- En un paciente en tratamiento con CORTICOIDES, ¿tengo que prescribir un IBP para reducir el riesgo de HDA?
- En un paciente en tratamiento con ISRS, ¿tengo que prescribir un IBP para reducir el riesgo de HDA?
- En un paciente POLIMEDICADO, ¿tengo que prescribir un IBP para reducir el riesgo de HDA?

1.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS ESTUDIOS.

Para la realización de esta guía se ha realizado una revisión de todos los estudios existentes, revisiones sistemáticas y metanálisis, ensayos clínicos aleatorios (ECA) con tamaño muestral suficiente, ensayos clínicos (EC) no aleatorizados o con tamaño muestral pequeño, estudios longitudinales o transversales, así como literatura gris, e incluso opiniones de expertos cuando no se ha podido encontrar un nivel de evidencia superior.

Se han excluido aquellos estudios publicados con metodología dudosa, seguimiento a corto plazo que impidiese comprobar el efecto estudiado, la HDA, o con grandes pérdidas durante el seguimiento que pudiesen comprometer la validez del estudio.

1.7. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.

Las principales fuentes en las que se ha efectuado la búsqueda han sido: Medline, Cochrane, Trip Database, Dare, Guía Salud, UpToDate. Se ha utilizado también la herramienta del plugin de Mozilla Firefox denominada Web Search Pro. Se ha buscado también en la base de datos de ensayos clínicos (clinicaltrials.gov) y en la de tesis doctorales (Teseo). Además de otra literatura gris localizada manualmente o contactando con los investigadores/redactores.

Los límites utilizados en la búsqueda de estudios han sido:

- Fecha de publicación: posteriores a enero de 2005. Aunque en determinados temas se ha realizado también búsqueda manual con anterioridad a la fecha fijada.
- Idiomas: no se ha limitado por el idioma.

Las búsquedas se realizaron en enero-febrero de 2010. Se ha realizado nueva búsqueda para actualizar la misma en enero-febrero de 2011, mayo 2011 y diciembre 2011.

Descriptores mínimos:

Proton pump inhibitors, PPI,

Adrenal Cortex Hormones not Hormones, Adrenal Cortex, Steroids

Analgesics

Analgesics, non-narcotic

Analgesics, opioid

Anti-inflammatory agents, non-steroidal

Narcotics

Salicylic acid, aspirin

Polypharmacy

Platelet Aggregation Inhibitors, antiplatelets

clopidogrel carboxylic acid

Anticoagulants

Coumarins

Antithrombins

Heparinoids

según el tema, mas o menos amplio:

Gastroprotection, Gastrointestinal Hemorrhage, gastrointestinal bleeding

Con estos descriptores se ha realizado la búsqueda en todas las fuentes revisadas; no se ha limitado por tipo de estudio ni de publicación.

1.8. NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Para establecer la clasificación en distintos niveles de evidencia de la bibliografía encontrada y, a partir de los mismos, los grados de recomendación de las diferentes intervenciones evaluadas en esta GPC, se ha partido de la metodología de una de las propuestas de la *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, que se puede ver en la tabla 1.

Tabla 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación de AHRQ.

Agency for Healthcare Research and Quality

A	Existe <i>buena</i> evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación
B	Existe <i>moderada</i> evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación
C	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso
X	Existe evidencia de riesgo para esta intervención

Ia	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado.
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio
A	Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib
B	Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III
C	Recoge el nivel de evidencia IV

Para adaptarnos a los cambios en el campo de la metodología de la elaboración de GPC, en concreto, a la hora de proponer recomendaciones, hemos introducido algunos de los criterios propuestos en el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group), que se resumen en la tabla 2. Este sistema se puede aplicar a una amplia variedad de intervenciones y contextos y equilibra la sencillez con la necesidad de considerar de forma global y transparente todos los aspectos importantes para hacer una recomendación. En este sentido, para llevar a cabo los juicios acerca de la fuerza de las recomendaciones, hemos considerado, además de la calidad de la evidencia, el balance entre beneficios, riesgos e inconvenientes. Para unificar lenguaje, se han redactado todas las recomendaciones como “se recomienda” a favor o en contra, cuando el nivel de calidad de la evidencia era alta según GRADE o para los niveles de evidencia A; “se propone” a favor o en contra, cuando el nivel de calidad de la evidencia era moderada según GRADE o para los niveles de evidencia B; y como “se sugiere” a favor o en contra, cuando el nivel de calidad de la evidencia era baja o muy baja según GRADE o para los niveles de evidencia C o recomendación por consenso.

Tabla 2. Criterios GRADE para valorar la calidad de la evidencia.

Calidad de la evidencia	Diseño de estudio	Disminuir si*	Aumentar si*
Alta	ECA	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio	Asociación: evidencia de una fuerte asociación: RR > 2 ó < 0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1). Evidencia de una muy fuerte asociación RR > 5 ó < 0,2 basada en evidencia sin posibilidad de sesgos (+2)
Moderada	Estudio observacional	Inconsistencia importante (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1)
Baja	Cualquier otra evidencia	Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de la que evidencia sea directa	Todos los posibles factores confundidores podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Muy baja		Datos escasos o imprecisos (-1)	
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	

1.9. SÍNTESIS E INTEGRACIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA.

Para clasificar la evidencia encontrada y valorar el peso de la misma en las recomendaciones, hemos seguido el modelo de las 6 “s” resumido gráficamente mediante la pirámide de las fuentes de información como hemos puesto en la figura 3.

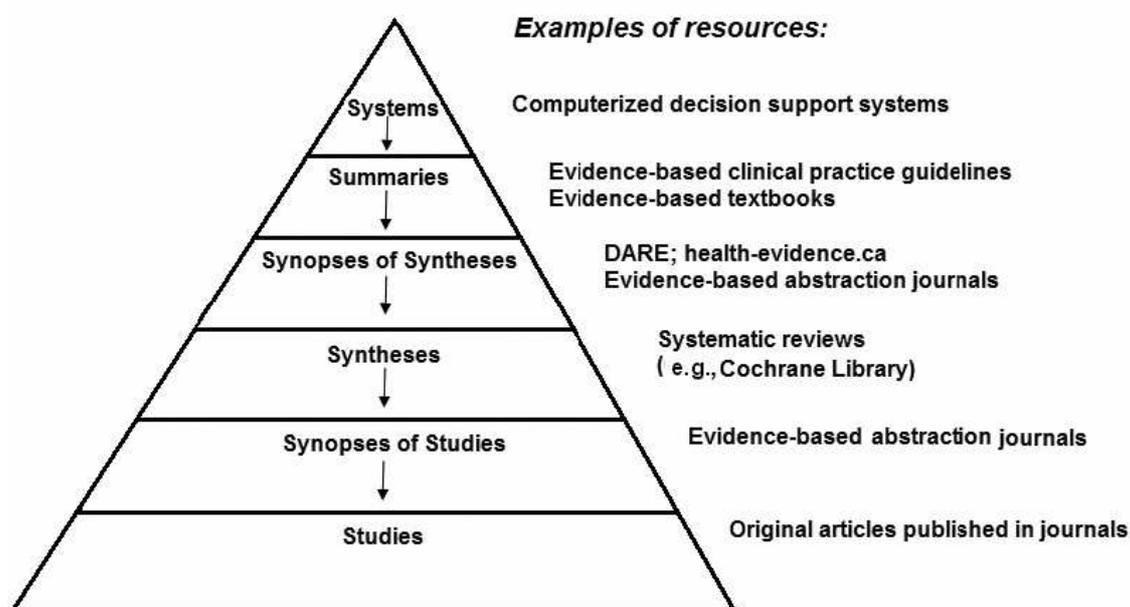


Figura 3: DiCenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing preappraised evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model¹³.

1.10. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS.

Para presentar los resultados de esta GPC se ha optado por dos formatos, uno más extenso, la Guía y otro más manejable que facilite la implementación, el tríptico.

1.11. CRONOGRAMA:

Tabla 3. Cronograma de trabajo para la elaboración de esta Guía.

ACTIVIDAD	FECHA
GRUPO DE TRABAJO	21-12-2009
ESTUDIO TRANSVERSAL PREDIFUSION	FEBRERO 2010
BUSQUEDA BIBLIOGRAFICA	DICIEMBRE 09-ENERO 10
SINTESIS EVIDENCIA	ABRIL 10
REDACCIÓN PRELIMINAR PREGUNTAS CLINICAS	ABRIL-MAYO 10
INTEGRACION EQUIPO MULTIDISCIPLINAR y DESARROLLO	JUNIO 10- SEPTIEMBRE 10
REDACCION PRELIMINAR GUIA	OCTUBRE 10- ABRIL 11
REVISORES EXTERNOS	JUNIO-DICIEMBRE 2011
REDACCION DEFINITIVA	ENERO-MARZO 2012
DIFUSION	ABRIL-JUNIO 2012
ESTUDIO TRANSVERSAL POSTDIFUSION	JUNIO 2012
ANALISIS RESULTADOS	SEPTIEMBRE 2012
DIFUSION RESULTADOS	NOVIEMBRE 2012

Capítulo 2

CONSIDERACIONES GENERALES

2.1 FÁRMACOS GASTROLESIVOS

Acido acetilsalicílico

Se ha convertido en el antiagregante de elección en nuestro medio. Su mecanismo de acción es la inhibición irreversible (acetilación) del enzima ciclooxigenasa, que interviene en la síntesis de precursores comunes de tromboxanos (proagregantes) y prostaciclina, PGI₂ (antiagregante)¹⁴.

Uno de los efectos secundarios ampliamente estudiados del ácido acetilsalicílico (AAS) es la producción de sangrado gastrointestinal (nivel de evidencia Ia)¹⁵. En cuanto a la dosis a la que se produce este efecto, hay estudios que señalan que incluso dosis bajas (75-300 mg) se asocian con un aumento del riesgo. Así en la revisión sistemática de Mc Quaid¹⁶, bajas dosis de AAS se relacionan con escaso riesgo de sangrado gastrointestinal severo, concluyendo que el incremento en el riesgo absoluto de sangrado gastrointestinal severo con bajas dosis de AAS es muy pequeño comparado con clopidogrel (nivel de evidencia Ia). Estos resultados son contrapuestos a otros estudios como el publicado por Ibáñez¹⁷ y realizado en nuestro país sobre el riesgo de HDA asociada al uso de antiagregantes plaquetarios y su prevención con fármacos gastroprotectores. Este estudio muestra que la HDA asociada al AAS a dosis bajas es frecuente, y que el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) reduce el riesgo de manera importante. La incidencia de HDA atribuible al AAS a dosis bajas fue de 50,6 casos por millón y año (nivel de evidencia III).

Antiagregantes (no AAS)

Otros antiagregantes utilizados son Trifusal, Dipyridamol, Ticlopidina y Clopidogrel¹⁴. Trifusal es un derivado trifluorado del AAS, con el mismo mecanismo de acción. Dipyridamol eleva los niveles intraplaquetarios de AMP cíclico, impidiendo la acción de los mediadores de la activación plaquetaria. En cambio, Ticlopidina y Clopidogrel, bloquean la acción plaquetaria inducida por ADP, inhibiendo de forma selectiva la unión de este a sus correspondientes receptores de la superficie plaquetaria¹⁴.

Respecto a su acción gastrolesiva, después de un seguimiento de casi 11 millones de años-persona, se compararon 2.813 nuevos casos de HDA debida a una lesión gástrica o duodenal con 7.193 controles ingresados en hospitales de España. Los resultados indican que en nuestro medio un 14,5% de los casos de HDA, es decir 58 por millón de habitantes y año, son atribuibles a antiagregantes plaquetarios¹⁷. En la tabla 4 se observan las diferencias de riesgo entre las diferentes asociaciones de antiagregantes y fármacos gastroprotectores (nivel de evidencia III).

Respecto a la terapia dual (AAS con clopidogrel) tanto AAS sólo como el clopidogrel sólo, se asocian con riesgo reducido de sangrado (tanto leve como severo), comparados con la combinación de AAS y clopidogrel (nivel de evidencia Ib¹⁸). Así, en el estudio de Delaney²¹, un estudio de casos-controles con 4.028 casos y 40.171 controles, el RR de HDA de clopidogrel era de 1,67 (IC del 95%:1,27 a 2,20), seguido del de AAS de 1,39 (IC del 95%:1,26 a 1,53), cifras inferiores a las de la combinación de ambos que suponían un RR de 3,9 (IC del 95%:2,78 a 5,47). El RR de otras combinaciones puede verse en la tabla 4 (nivel de evidencia III):

Tabla 4. Riesgo de hemorragia digestiva alta con distintos antiagregantes, solos o en combinación con distintos gastroprotectores y otros fármacos.

Clasificación ATC		Antiagregantes plaquetarios (excepto heparina)	RR (IC del 95%)
Inhibidores de la agregación plaquetaria	B01AC06	AAS (dosis bajas)	4,0 (3,2-4,9)
		+IBP ^a	1,1 (0,5-2,6)
		+anti-H2 ^b	3,0 (1,6-5,4)
		+antiácido	6,6 (4,5-9,8)
	B01AC18	Trifusal	1,6 (0,9-2,7)
	B01AC07	Dipiridamol	0,9 (0,4-2,0)
	B01AC05	Ticlopidina	3,1 (1,8-5,1)
	B01AC04	Clopidogrel	2,3 (0,9-6,0)
		Clopidogrel y AAS	3,9 (2,78-5,47)
		Clopidogrel y AINE	2,9 (1,58-5,35)
Clopidogrel y anti-COX-2		2,6 (1,09-6,23)	
		Antiagregante no AAS	2,1 (1,5-2,9)
		+IBP ^a	0,9 (0,4-2,3)
		+anti-H2 ^b	1,3 (0,5-3,1)
		+antiácido	2,7 (1,1-6,4)

^aInhibidor de la bomba de protones (la mayoría omeprazol).

^bAntihistamínico H2.

Modificada de Ibáñez L et al. Aliment Pharmacol Ther 2006¹⁷

Anticoagulantes

El anticoagulante más usado en nuestro país es el acenocumarol, aunque en otros países se utiliza más la warfarina. Son antagonistas de la vitamina K¹⁴.

Hay muchos estudios que mencionan tasas de incidencia de eventos hemorrágicos que van desde el 3,2 al 23,6 % paciente/año. En el estudio de Peña¹⁹, con acenocumarol, se detectaron 42 eventos hemorrágicos, con una tasa de incidencia del 9,8% paciente/año (nivel de evidencia III). Es de destacar que la mayoría de estos episodios eran de carácter leve; empleando los criterios de Levine (califica una hemorragia como mayor si ésta es intracraneal o retroperitoneal, motivo de ingreso, transfusión o causa de muerte)²⁰ se registraron 6 casos de eventos hemorrágicos mayores, cuya incidencia fue del 1,4% paciente/año y solo 2 casos (0,5% paciente/año) fueron causa de muerte. En el estudio realizado en Gran Bretaña por Delaney²¹, los pacientes tratados con warfarina

tenían un RR de HDA de 1,94 (1,61-2,34) (nivel de evidencia III). El RR de otras combinaciones puede verse en la Tabla 5 (nivel de evidencia III):

Tabla 5. Riesgo de hemorragia digestiva alta con antitrombóticos solos o combinados con otros fármacos.

Clasificación ATC		Antitrombóticos	RR (IC del 95%)
Antiagregantes plaquetarios	B01AC04	Clopidogrel y AAS	3,9 (2,78-5,47)
		Clopidogrel y AINE	2,9 (1,58-5,35)
		Clopidogrel y anti-COX-2	2,6 (1,09-6,23)
Antagonistas vitamina K	B01AA03	Warfarina	1,94 (1,61-2,34)
		Warfarina y AAS	6,48 (4,25-9,87)
		Warfarina y AINE	4,79 (2,79-8,21)
		Warfarina y antiCOX-2	4,62 (1,48-14,43)

Modificada de Delaney et al. CMAJ 2007²¹.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Son analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios impidiendo la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición competitiva y reversible de la actividad ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y COX-2). Teóricamente la acción antiinflamatoria dependería de la inhibición de la COX-2, mientras que los efectos secundarios sobre la mucosa gastrointestinal estarían relacionados con la inhibición de la COX-1¹⁴.

Numerosos estudios han evaluado los factores de toxicidad gastroduodenal de los AINE. La HDA es, con diferencia, el efecto indeseable grave más frecuente de los AINE. En el estudio realizado por Laporte²² en 18 hospitales de España (un 80% de los pacientes) e Italia, sobre una población de casi 11 millones de años-persona, la incidencia de HDA fue de 401,4 casos por millón y año. Los resultados indican que en nuestro medio un 38% de los casos, es decir 152 por millón y año, son atribuibles a los AINE. En dicho estudio se confirmaron los riesgos elevados de HDA (no se incluyó en el estudio el riesgo cardiovascular) ya conocidos asociados a ketorolaco, piroxicam, indometacina, ketoprofeno, naproxeno y ácido acetilsalicílico, e indica que incluso a dosis bajas estos fármacos se asocian a riesgos relativos elevados de HDA. Dexketoprofeno, meloxicam y rofecoxib (fármaco retirado) a riesgos moderados. Aceclofenaco, ibuprofeno y diclofenaco a dosis bajas se asocian a riesgo bajo (nivel de evidencia III). Ver Tabla 6.

Por otra parte a la hora de seleccionar el AINE más adecuado para un paciente se debería tener en cuenta también el riesgo cardiovascular, sobre este aspecto han sido publicados diferentes estudios sobre el riesgo de problemas cardiovasculares graves asociados a la prescripción de AINE. Los inhibidores COX-2 presentan un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio, ictus y problemas vasculares arteriales periféricos en comparación con pacientes no tratados, y además es superior para los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular²³. Por otro lado, 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 inhibidores COX-2²⁴. Los datos actuales sobre el uso del naproxeno a dosis de 1.000 mg/24 horas sugieren un menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los

inhibidores COX-2, aunque por otra parte presenta un mayor riesgo gastrointestinal que el diclofenaco y el ibuprofeno. Los datos disponibles sugieren que el riesgo cardiovascular (especialmente de infarto agudo de miocardio) de los AINE podría tratarse de un efecto de clase, especialmente a dosis altas y de forma continuada²⁵. Según la revisión publicada en 2011 por McGettigan y Henry²⁶, naproxeno e ibuprofeno en dosis bajas tienen menos probabilidades de aumentar el riesgo cardiovascular, y diclofenaco tiene mayor riesgo. Los datos de etoricoxib fueron escasos, pero en las comparaciones por pares este fármaco tenía significativamente mayor RR que naproxeno o ibuprofeno. Respecto a indometacina, la evidencia sobre riesgo cardiovascular arroja dudas sobre su uso clínico continuado.

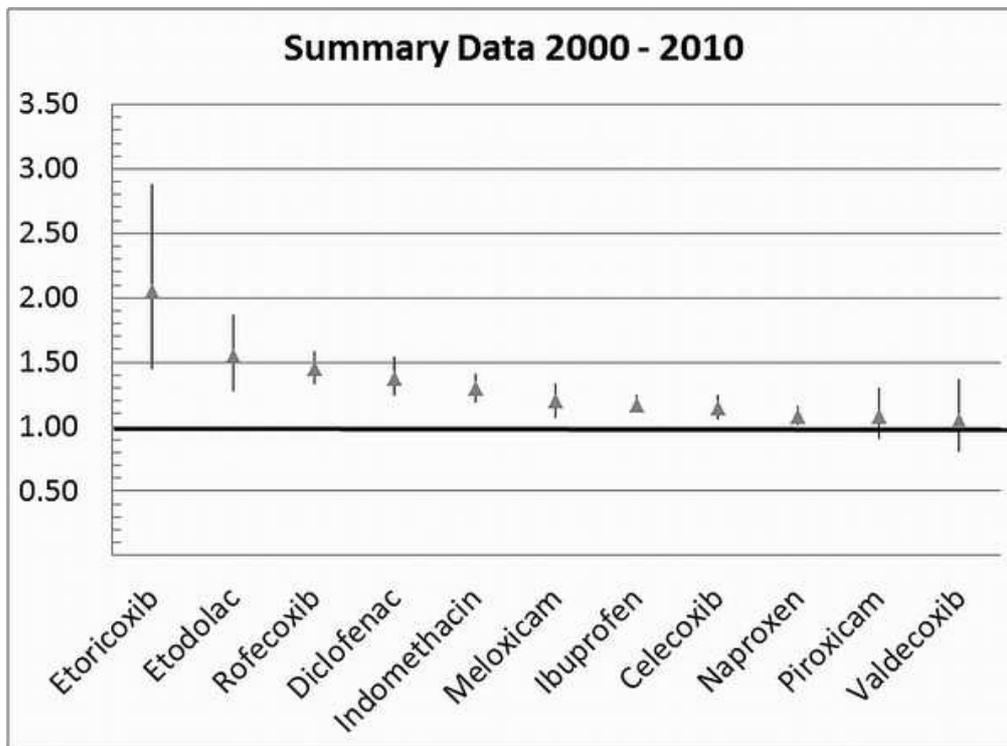


Figura 4: Riesgo relativo de AINE e inhibidores COX-2.

McGettigan P, Henry D, 2011 Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies²⁶.

Tabla 6. Riesgo de hemorragia digestiva alta con distintos AINE según dosis.

Clasificación ATC		AINE dosis (mg)	Riesgo Relativo ^a RR (IC del 95%)	Riesgo Atribuible ^b (%)
Salicilatos	N02BA01	AAS	8,0 (6,7-9,6)	18,5
		≤500	7,1 (5,8-8,7)	-
		501-1499	13,4 (9,2-19,6)	-
		≥1500	14,6 (7,2-29,6)	-
Derivados del ácido acético	M01AB01	Indometacina	10,0 (4,4-22,6)	0,9
		≤50	4,6 (1,2-16,8)	-
		>50	13,7 (4,8-38,8)	-
	M01AB16	Aceclofenaco	1,4 (0,6-3,3)	-
		≤100	1,4 (0,5-4,1)	-
		>100	2,3 (0,5-10,7)	-
	M01AB05	Diclofenaco	3,7 (2,6-5,4)	2,6
		<75	1,8 (1,0-3,1)	-
		75-149	4,2 (2,3-7,6)	-
		≥150	18,2 (6,8-48,7)	-
	M01AB15	Ketorolaco	24,7 (8,0-77,0)	1,1
		≤10	24,9 (4,6-134,7)	-
>10		23,0 (4,5-117,5)	-	
Derivados del ácido propiónico	M01AE01	Ibuprofeno	3,1 (2,0-4,9)	1,5
		<1200	2,1 (1,2-3,8)	-
		1200-1799	8,5 (2,7-27,1)	-
		≥1800	33,0 (4,2-258,4)	-
	M01AE03	Ketoprofeno	10,0 (3,9-25,8)	0,5
		<200	4,8 (1,6-14,5)	-
		≥200	119,4 (10,8-1320,7)	-
	M01AE17	Dexketoprofeno	4,9 (1,7-13,9)	0,5
		≤750	7,6 (3,5-16,2)	-
>750		13,4 (5,4-33,3)	-	
Oxicams	M01AC06	Meloxicam	5,7 (2,2-15,0)	0,4
	M01AC01	Piroxicam	15,5 (10,0-24,2)	4,0
		≤20	12,2 (7,4-20,2)	-
		>20	31,7 (11,8-85,4)	-
Otros	M01AX17	Nimesulida ^c	3,2 (1,9-5,6)	1,2
		<200	3,0 (1,6-5,5)	-
		≥200	7,0 (2,2-22,7)	-
Coxib	M01AH02	Rofecoxib	7,2 (2,3-23,0)	0,3

^aRR: cuántas veces aumenta el riesgo de hemorragia digestiva alta si se usa el fármaco.

^bRA: porcentaje de casos que son atribuibles al fármaco respecto al total de hemorragias digestivas altas.

^cNimesulida esta retirado.

-Dato no proporcionado por el autor.

Modificado de Laporte et al. Drug Saf 2004²².

En un metanálisis²⁷ de ensayos controlados que incluyeron algunos de los AINE más comúnmente prescritos se encontró que el riesgo de complicaciones gastrointestinales fue mayor con indometacina (RR 2,25; IC del 95%: 1,01 a 5,07) seguido por naproxeno (RR 1,83; IC del 95%: 1,25 a 2,68), diclofenaco (RR 1,73; IC del 95%: 1,21 a 2,46), piroxicam (RR 1,66; IC del 95%: 1,14 a 2,44), tenoxicam (RR 1,43; IC del 95%: 0,40 a 5,14), meloxicam (RR 1,24; IC del 95%: 0,98 a 1,56) e ibuprofeno (RR 1,19; IC del 95%: 0,93 a 1,54). Además, el riesgo estaba relacionado con la duración del tratamiento. La duración media del tratamiento antes de observar un riesgo significativo de eventos gastrointestinales fue de 84 días. Sin embargo, el aumento del riesgo con el empleo de indometacina se observó desde los siete días. El riesgo de úlcera también aumentó con la dosis de los AINE en el meta-análisis citado. Además de los riesgos relativos que hemos explicado por separado, al ser considerados en conjunto (presencia o no de úlcera), y en relación con la dosis de AINE, se analizaron en un subgrupo de cinco estudios con los siguientes resultados:

Clasificación ATC	AINE	Dosis pauta	RR (IC del 95%)	
Derivados del ácido propiónico	M01AE01	Ibuprofeno	Dosis bajas	1,6 (0,8-3,2)
			Dosis elevadas	4,2 (1,8-9,8)
	M01AE02	Naproxeno	Dosis bajas	3,7 (1,7-7,7)
			Dosis elevadas	6,0 (3,0-12,2)
Derivados del ácido acético	M01AB01	Indometacina	Dosis bajas	3,0 (2,2-4,2)
			Dosis elevadas	7,0 (4,4-11,2)

Tabla 7. Riesgo de hemorragia digestiva alta con distintos AINE según dosis.

Si bien los puntos de corte que definieron la dosis "alta" frente a "baja" fueron un tanto arbitrarios y difirieron entre los estudios, el análisis realizado permite el apoyo de la observación de que el riesgo asociado a AINE está relacionado no sólo con la duración de la terapia, sino también con la dosis del tratamiento administrado²⁸. Así en la revisión de Clinical Evidence³⁵ se concluye que al aumentar la dosis de AINE oral pauta, aumenta de forma prácticamente lineal la probabilidad de padecer un efecto adverso, sin techo de dosis y lo clasificaron como evidencia de alta calidad según GRADE.

Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores COX-2)

Son analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios impidiendo la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición competitiva y reversible de la actividad ciclooxigenasa 2 (COX-2) a dosis terapéuticas. Si bien la utilización de los inhibidores selectivos de la COX-2 experimentaron un fuerte descenso a partir del año 2002 tras la publicación de la alerta²⁹ sobre el riesgo cardiovascular y la posterior retirada del rofecoxib en 2004³⁰, hasta cifras de 1,09 DHD en 2006, sin embargo, en la actualidad esta remontando la prescripción hasta cifras de 8,17 DHD en 2009³¹. Como hemos comentado en el apartado anterior, teóricamente los efectos secundarios sobre la mucosa gastrointestinal estarían relacionados con la inhibición de la COX-1¹⁴, pero, en el mismo estudio de Laporte²² los resultados no confirman la hipótesis de que una mayor selectividad sobre la COX-2 se asocie a una mejor seguridad gastrointestinal (nivel de

evidencia III). Según revisiones posteriores como la realizada por el Colegio Americano de Gastroenterología en 2009³² o la de Gotzsche³⁵, los inhibidores COX-2 se asocian con una incidencia significativamente menor de úlceras gástricas y duodenales en comparación con los AINE tradicionales, si bien el riesgo es mayor en comparación con el placebo³³, y además, este efecto beneficioso desaparece si el paciente está tomando de forma concomitante AAS, incluso a dosis bajas³⁷. Además su uso se ha limitado por su asociación con infarto de miocardio y otros eventos cardiovasculares trombóticos^{34,35}. Por ello, se recomienda pautar la dosis más baja posible de celecoxib con el fin de minimizar el riesgo de eventos cardiovasculares.

Respecto a los riesgos cardiovasculares, según consta en ficha técnica, el uso de inhibidores COX-2 está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (NYHA II-IV), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular establecidas. Además, etoricoxib, está contraindicado en pacientes con hipertensión cuya presión arterial esté constantemente elevada por encima de 140/90 mm de Hg y no haya sido controlada adecuadamente³⁶.

En el ensayo de Silverstein³⁷, de los 8.059 pacientes de 18 ó más años de edad con osteoartritis o artritis reumatoide que participaron en el estudio, 7.968 recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y a un total de 4.573 pacientes (57%) se les siguió con tratamiento pautado durante 6 meses. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir celecoxib 400 mg/12h, ibuprofeno 800 mg/8h, o diclofenaco 75 mg/12h. Se permitió además el uso de AAS para la profilaxis cardiovascular en dosis iguales o menores de 325 mg/24h. En todos los pacientes, las tasas de incidencia anual de complicaciones ulcerosas del tracto digestivo superior, sólo para úlcera complicada respecto a la combinación de úlcera complicada y sintomática, de celecoxib frente a AINE fueron de 0,76% frente al 1,45% ($p=0,09$) y 2,08% frente al 3,54% ($p=0,02$), respectivamente. En los pacientes que no tomaban AAS, las tasas de incidencia anual de complicaciones ulcerosas del tracto digestivo superior, solos y combinados, de celecoxib frente a los AINE fueron 0,44% vs 1,27% ($p=0,04$) y 1,40% vs 2,91% ($p=0,02$). En los pacientes que tomaban AAS, las tasas de incidencia anual de complicaciones ulcerosas del tracto digestivo superior, solos y combinados, de celecoxib frente a los AINE fueron del 2,01% frente al 2,12% ($p=0,92$) y 4,70% vs 6,00% ($p=0,49$); (nivel de evidencia Ib). Si bien se trata de un ensayo clínico con sesgos que podrían afectar a los resultados como el cambio de la variable principal.

En el estudio de Laine³⁸, se encontró una reducción significativa en los eventos clínicos gastrointestinales pero no de eventos gastrointestinales complicados (hemorragia digestiva por sangrado de úlcera, perforación) con etoricoxib (60-90 mg/24h), respecto a diclofenaco (150 mg/24h). Cuando el diclofenaco se asocia a IBP o se utilizan bajas dosis de AAS no hay diferencias (nivel de evidencia Ia). En el metanálisis publicado por Wang³⁹, se comparaba un grupo de pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide en tratamiento con inhibidores COX-2 con otro grupo en tratamiento concomitante con AINE más IBP. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los eventos GI adversos, RR 0,61 (IC del 95%: 0,34 a 1,0), ni en los síntomas gastrointestinales, RR 1,10 (IC del 95%: 0,88 a 1,39) ni en los eventos cardiovasculares adversos, RR 1,67 (IC del 95%: 0,78 a 3,59). Los autores de esta revisión concluyen que los inhibidores COX-2 no son mejores que los AINE no selectivos asociados a IBP en relación a los acontecimientos GI adversos, síntomas gastrointestinales ni eventos cardiovasculares adversos en pacientes con osteoartritis o artritis reumatoide³⁹. Además,

concluyen, que con la evidencia disponible en la actualidad además de las preferencias del paciente, los sanitarios deben considerar cuidadosamente y sopesar los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares antes de seleccionar los AINE no selectivos mas IBP o inhibidores COX-2³⁹ (nivel de evidencia Ia).

Respecto a la combinación de los inhibidores COX-2 con anticoagulantes, en un estudio de casos-control⁴⁰, los pacientes que tomaban warfarina de forma concomitante con un inhibidor COX-2 selectivo tenían un riesgo de hospitalización por hemorragia gastrointestinal superior similar al riesgo en los pacientes anticoagulados en tratamiento con AINE no selectivos, lo que sugiere que los inhibidores COX-2 no pueden considerarse protectores. Durante el período de estudio, se identificaron 98.821 pacientes de edad avanzada que recibieron warfarina de forma crónica. De ellos, 361 (0,3%) fueron ingresados en el hospital con hemorragia digestiva alta. Después de ajustar para otros factores de confusión potenciales, el efecto en los pacientes que habían tomado concomitantemente AINE no selectivos fue de OR 1,9 (IC del 95%: 1,04 a 3,07), celecoxib OR 1,7 (IC del 95%: 1,2-3,6), o rofecoxib OR 2,4 (IC del 95%: 1,7-3,6) en relación con los controles (nivel de evidencia III).

En un estudio de casos control anidados de García⁴¹, diseñado para conocer la diferencia entre inhibidores COX-2 y AINE, midiendo el efecto en la aparición de complicaciones de úlcera gastrointestinal, se identificaron 1.561 casos de úlcera gastrointestinal complicada y se seleccionaron 10.000 controles. El riesgo relativo ajustado fue de 3,7 (IC del 95%: 3,1 a 4,3) para AINE y 2,6 (IC del 95%: 1,9 a 3,6) para los inhibidores COX-2. Se encontró también que la dosis diaria fue un factor de mayor riesgo tanto para AINE como para inhibidores COX-2 y que los usuarios de AINE con una vida media plasmática prolongada o formulaciones de liberación lenta tenían un mayor riesgo de úlcera gastrointestinal complicada. En general, la estimación del RR asociado a inhibidores COX-2 fue de 0,8 (IC del 95%: 0,6 a 1,1) en comparación con el uso de AINE, y, entre los no usuarios de AAS, la estimación correspondiente del RR asociado a inhibidores COX-2 fue de 0,6 (IC del 95%: 0,4 a 0,9). Así pues, se encontró que los inhibidores COX-2 presentan una mejor seguridad gastrointestinal que los AINE aunque el riesgo de un medicamento está determinado por su dosis diaria y la exposición al fármaco en plasma, además de su selectividad por la ciclooxigenasa-2. Además, el uso concomitante de AAS presenta un fuerte efecto modificador del efecto de inhibidores COX-2, ya que minimiza la seguridad gastrointestinal superior que presentan los pacientes que sólo toman inhibidores COX-2 (nivel de evidencia III).

Analgésicos no AINE

Son analgésicos y antipiréticos¹⁴. Dentro de este grupo las pirazolonas tienen efecto analgésico por ser inhibidores relativamente débiles de la síntesis de prostaglandinas, efecto que sólo se pone de manifiesto a altas dosis. Su acción sobre la ciclooxigenasa es dosis-dependiente, competitiva por el sustrato y reversible, lo que le hace menos lesivo para la mucosa gástrica que el AAS. Las anilidas también inhiben de forma reversible la ciclooxigenasa. El clonixinato de lisina inhibe la síntesis de prostaglandinas.

Los riesgos de los analgésicos no AINE son menores que los de los AINE²², como podemos ver en la tabla siguiente (nivel de evidencia III).

Tabla 8. Riesgo de hemorragia digestiva alta con analgésicos no AINE.

Clasificación ATC		Analgésicos no AINE	Riesgo Relativo ^a RR (IC del 95%)	Riesgo Atribuible ^b %
Pirazolonas	N02BB91/02	Metamizol	1,9 (1,4-2,6)	2,0
	N02BB04	Propifenazona	1,3 (0,6-2,8)	-
Anilidas	N02BE01	Paracetamol	1,2 (1,0-1,5)	-
Otros	N02BG91	Clonixinato de lisina	1,3 (0,7-2,6)	-

^aRR: cuántas veces aumenta el riesgo de hemorragia digestiva alta si se usa el fármaco.

^bRA: porcentaje de casos que son atribuibles al fármaco respecto al total de hemorragias digestivas altas. Modificado de Laporte et al. Drug Saf 2004²².

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Son antidepresivos derivados de la fenilpropilamina. Actúan inhibiendo de forma selectiva la recaptación de serotonina por parte de la membrana presináptica neuronal¹⁴.

El uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina también se ha asociado con un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal. En un estudio realizado en Reino Unido⁴² para evaluar el riesgo de hemorragia digestiva alta (HDA) asociado al tratamiento con ISRS y venlafaxina, los resultados mostraron que los ISRS incrementan el riesgo de HDA (OR: 1,6; IC del 95%: 1,2 a 2,1), y este riesgo también se muestra para venlafaxina (OR: 2,9; IC del 95%: 1,5 a 5,6). Cuando ambos grupos se unen en una sola categoría (inhibidores de la recaptación de serotonina, IRS) se obtiene una OR de 1,8 (IC del 95%: 1,4 a 2,3). No se encontró para otros grupos de antidepresivos. También se observó una interacción con los AINE (OR: 4,8; IC del 95%: 2,8 a 8,3). El uso de agentes supresores del ácido gástrico protege frente a este riesgo (OR: 1,1; IC del 95%: 0,3 a 3,4) y, se observa (OR: 9,1; IC del 95%: 4,8 a 17,3) cuando no se usa protección gástrica. Los autores estimaron que se produciría un caso de hemorragia digestiva por cada 2.000 pacientes por año tratados con un antidepresivo IRS, uno por cada 250 si al IRS se añade un AINE y uno por cada 500 si se asocian IRS con antiagregantes. Aconsejan que se valore la prescripción de protectores gástricos en estos pacientes ya que el uso de supresores de ácido reduciría el riesgo, lo que se traduce en un incremento del NNH/NNP de un caso por cada 5000 pacientes tratados (nivel de evidencia III).

En la revisión sistemática realizada por Dalton⁴³ los ISRS causarían hemorragia digestiva alta, con acción sinérgica con antiinflamatorios no esteroides o AAS en dosis reducidas (nivel de evidencia Ia), confirmada posteriormente en el metanálisis de Loke⁴⁴ (nivel de evidencia Ia). Un meta-análisis de estudios observacionales mostraron una OR de hemorragia gastrointestinal superior de 2,36 (IC del 95%: 1,44 a 3,85) para los ISRS. Además, se encontró una OR superior, 6,33 (IC del 95%: 3,40 a 11,8), para el tratamiento concomitante de ISRS y AINE⁵¹.

Corticoides

Los corticoides son un grupo de fármacos con propiedades hormonales que derivan de la hidrocortisona (cortisol)¹⁴. Desarrollan una serie de efectos fisiológicos pero también farmacológicos¹⁴. En ficha técnica se describe la interacción con AINE por un posible aumento en la incidencia o aumento de la gravedad de úlceras gastroduodenales¹⁴. De forma aislada, no hay evidencia que demuestre que los corticoides deban asociarse con un protector (nivel de evidencia III), pero sí, en caso de asociación con un AINE, ya que aumentan el riesgo (RR) de 4 a 12,7, según estudios⁴⁵.

2.2 OTROS FACTORES GASTROLESIVOS

Infección por *Helicobacter pylori*

Se ha demostrado que la infección por *Helicobacter pylori* (HP), en pacientes con alto riesgo de hemorragia digestiva⁴⁶, o antecedentes de úlcera péptica^{47,48}, favorece la aparición de hemorragia digestiva, por lo que se recomienda su diagnóstico y tratamiento posterior si se confirma. Incluso se recomienda en estos pacientes descartar infección por HP antes de comenzar tratamiento con AINE o dosis bajas de AAS (nivel de evidencia Ia).

Una revisión sistemática realizada por Leontiadis⁴⁹ de estudios que comparaban la terapia con IBP con una estrategia de erradicación de HP encontró que la erradicación de HP era igual de eficaz que el tratamiento con IBP para la prevención de úlceras endoscópicas y más eficaz que el placebo en la prevención de hemorragias recurrentes por úlcera en usuarios de AINE (nivel de evidencia Ia).

Incluso, algún autor como Kiltz⁵⁰, en pacientes asintomáticos, sin antecedentes de úlcera y que no están tomando un AINE, recomienda considerar la posibilidad de diagnosticar HP antes de comenzar un tratamiento a largo plazo con un AINE (nivel de evidencia Ia). Un examen de este tema sugiere que la erradicación de HP fue beneficiosa en los pacientes que iniciaban tratamiento con AINE, aunque considera que serían necesarios estudios adicionales sobre este tema, mientras se observó escaso beneficio en pacientes que ya tomaban y toleraban los AINE⁵¹ (nivel de evidencia Ia). Este enfoque de "prueba y tratamiento" puede ser más útil en poblaciones con una prevalencia relativamente alta de infección por HP.

Para los pacientes con úlceras o erosiones gastroduodenales previas que precisen continuar el tratamiento con AAS o AINE, se recomienda previamente investigar y erradicar si se confirma infección por HP (Grado A)⁵².

Polimedicación

La polimedicación es un fenómeno frecuente que aumenta con la edad, y otros múltiples factores, tanto internos como externos al propio paciente, entre los que destacan: factores físicos (pluripatología, cronicidad, discapacidad, etc.); factores psicológicos (estados depresivos, etc.); factores sociales (soledad, aislamiento social, disponibilidad de recursos socioeconómicos, etc.) y factores inherentes al propio sistema sanitario

(deficiencias de comunicación entre los distintos profesionales, sobredimensionamiento social de los beneficios de los medicamentos e infravaloración de sus riesgos, inconvenientes y costes...) ⁵³.

No hay una definición única para el término polimedicación. Desde el punto de vista cuantitativo el límite a partir del cual hablar de polimedicación se ha establecido según criterios arbitrarios y varía desde tomar tan sólo 2 medicamentos ⁵⁴, o 4 medicamentos para los pacientes ambulatorios y 10 para los institucionalizados ⁵⁵, o 5 medicamentos ⁵⁶. Bjerrum ⁵⁷ considera tres niveles: polimedicación menor, si se toman 2 ó 3 fármacos, moderada, de 4 a 5 medicamentos, y mayor si se toman más de 5 fármacos. Todo ellos, contabilizando la medicación crónica, siendo mayoritariamente considerada como tal cuando se lleva tomando al menos en los 3 meses precedentes.

Las consecuencias de la polimedicación son múltiples: riesgo de pérdida de adherencia terapéutica, riesgo de efectos adversos y/o interacciones medicamentosas, etc., pero no se ha encontrado ningún estudio que relacione de forma directa la polimedicación con toxicidad gastrointestinal.

2.3 RECOMENDACIONES GENERALES PARA LA PREVENCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES

Algunas de las recomendaciones que se han propuesto para reducir los efectos adversos gastrointestinales han sido:

- Utilizar bajas dosis de AAS (75 mg/día) ^{46,47} y dosis bajas diarias de AINE o COX-2 ⁴¹.
- Emplear AINE con vida media plasmática no prolongada o minimizar el uso de las formulaciones de liberación lenta ⁴¹.
- Reducir o suspender (si es posible) el uso concomitante de fármacos que aumenten el riesgo de sangrado, como AINE, antiagregantes, anticoagulantes, o corticoides ^{46,47}.
- Tomar después de las comidas ^{46,47}.
- Ingesta moderada de alcohol ^{46,47}.
- Abandonar o reducir el tabaquismo ^{46,47}.
- Prescribir preparados con cubierta entérica: sin embargo en los estudios realizados con cubierta entérica de AAS, se ha comprobado que hay una disminución de signos endoscópicos de lesiones gastroduodenales, pero que no protegen del evento final que es la hemorragia gastrointestinal ^{58,59,60,61}.
- Aunque se ha recomendado en ocasiones la sustitución de un AINE no selectivo por un inhibidor COX-2 en pacientes con antecedentes de úlcera por AINE, se ha encontrado que este cambio no es más eficaz para la prevención de úlceras recurrentes que mantener el AINE y añadir concomitantemente un IBP. Esto se demostró en un ensayo en el que la adición de esomeprazol al inhibidor COX-2 fue más eficaz en la prevención de úlceras recurrentes de pacientes de alto riesgo con antecedentes previos de úlcera complicada por AINE que usar solo celecoxib ⁶² (nivel de evidencia Ib).

Además de las recomendaciones generales se deben considerar las recomendaciones particulares de cada caso.

2.4 CRITERIOS PARA CLASIFICAR A UN PACIENTE EN LOS TRES NIVELES DE RIESGO

Respecto a la edad, el punto de corte para considerarla como factor de riesgo varía según las recomendaciones de las distintas sociedades científicas, estudios o guías previas. Se ha demostrado que la edad superior a 60 años es por sí sola un factor de riesgo⁶³ (nivel de evidencia I) y con la evidencia disponible en la actualidad se sabe que a mayor edad mayor riesgo^{117,118,142} desde el punto de corte de 60 años y siendo ostensible a partir de los 70 años^{117,118}. En la última revisión de UpToDate⁶⁸, o recomendaciones nacionales como la Asociación Española de Gastroenterología⁶⁴, se ha establecido el punto de corte en 60 años. Algunos estudios o guías fijan sus recomendaciones a partir de los 65 años.

Respecto al tratamiento agudo o crónico, se ha considerado, al igual que en el estudio de Pilotto⁶⁵, como tratamiento agudo el uso esporádico (pautado a demanda) o regular durante un período entre 7 y 30 días, y como tratamiento crónico el uso regular durante más de 1 mes.

El Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Gastroenterología elaboraron en 2008 un documento de consenso⁶⁶ (reducción del riesgo gastrointestinal del tratamiento antiplaquetario y el uso de AINE) que sugiere utilizar terapia con IBP gastroprotectores para los pacientes considerados de mayor riesgo que precisan tratamiento crónico con AAS. El aumento del riesgo se define como una historia de úlcera o complicación, la terapia antiplaquetaria dual, la terapia anticoagulante concomitante, o más de uno de los siguientes factores de riesgo: edad \geq 60 años, el uso de glucocorticoides o dispepsia / síntomas de ERGE.

Un comité nombrado por el Colegio Americano de Gastroenterología identificó los cinco factores de riesgo más importantes que se recomiendan para identificar los pacientes en tratamiento con AINE que deben iniciar tratamiento farmacológico para la profilaxis de gastropatía⁶⁷:

- Una historia de una úlcera o hemorragia gastrointestinal, lo que aumenta el riesgo de cuatro a cinco veces.
- Edad mayor de 60 años, que aumenta el riesgo de cinco a seis veces.
- Dosis alta de un AINE (más del doble de la habitual), lo que aumenta el riesgo diez veces.
- Uso concomitante de corticoides, lo que aumenta el riesgo de cuatro a cinco veces.
- Uso concomitante de anticoagulantes, lo que aumenta el riesgo hasta quince veces

Los pacientes con varios de estos factores tienen mayor riesgo de padecer un evento gastrointestinal inducido por AINE (hasta 9% después de seis meses de exposición a los AINE).

A estos habría que añadir los factores de riesgo identificados en otros estudios como la terapia dual con AAS y clopidogrel y la presencia de dispepsia o ERGE⁶⁸.

Siguiendo las directrices del Colegio Americano de Gastroenterología, de 2009³² se recomienda clasificar a los pacientes en alto, moderado y bajo riesgo:

- Alto riesgo: Pacientes con historia de úlcera complicada y máxime si ha sido recientemente. Presencia de más de 2 factores de riesgo.
- Riesgo moderado: Historia previa de úlcera no complicada. Pacientes con 1-2 factores de riesgo.
- Bajo riesgo: Pacientes sin factores de riesgo.

En esta clasificación se consideran como factores de riesgo la edad superior a 65 años, dosis altas de AINE, el uso concomitante de AAS (incluyendo dosis bajas) o corticoides o anticoagulantes.

El *H. pylori* se considera un factor de riesgo independiente y aditivo y recomiendan abordarlo por separado.

2.5 GASTROPROTECCIÓN

Misoprostol

El misoprostol, cuando se administra a dosis de 800 µg/día, es eficaz en la prevención de úlceras en pacientes que toman AINE⁶⁹. La dosis aprobada de este fármaco para la prevención de úlcera gastroduodenal inducida por AINE no selectivos, según consta en ficha técnica, es de 200 µg dos o cuatro veces al día. En un metanálisis publicado por Koch⁶⁹, el riesgo de úlceras sintomáticas se redujo significativamente si se asociaba misoprostol (RR: 0,36; IC del 95%: 0,02 a 0,65) (nivel de evidencia Ia). Su utilidad está limitada por sus efectos secundarios gastrointestinales. Cuando se pauta a dosis más bajas se minimizan los efectos secundarios y persiste su efecto protector como comprobó Raskin⁷⁰ (nivel de evidencia Ib); la incidencia de las úlceras gástricas fue significativamente menor en los grupos que recibieron misoprostol 200 µg dos veces al día (8,1%), tres veces al día (3,9%), o cuatro veces al día (4%) que en el grupo de recibió placebo (15,7%). La incidencia de las úlceras duodenales detectadas por endoscopia se redujo de 7,5% en el grupo con placebo a 2,6%, 3,3% y 1,4% con las tres dosis respectivas de misoprostol. Hubo menos retiradas del tratamiento debidas a efectos secundarios en los grupos que recibieron misoprostol, dos y tres veces al día (12% para ambos) que en el grupo que recibió cuatro veces al día (20%).

En la revisión de Rostom⁷¹ (nivel de evidencia Ia) todas las dosis de misoprostol redujeron significativamente el riesgo de úlceras endoscópicas en pacientes en tratamiento con AINE. Misoprostol 800 µg/24h fue superior a 400 µg/24h para la prevención de úlceras gástricas endoscópicas (RR: 0,18; IC del 95%: 0,12 a 0,27; y RR: 0,39; IC del 95%: 0,3 a 0,51 respectivamente, p= 0,0055). Esta relación dosis-respuesta no se encontró en las úlceras duodenales. Misoprostol causó diarrea con todas las dosis, aunque significativamente más a 800 µg/24h que a 400 µg/24h (p=0,0012). Misoprostol también reduce el riesgo de complicaciones ulcerosas clínicas y no sólo endoscópicas⁷¹. En el ensayo clínico MUCOSA⁷² con un seguimiento de más de 6 meses, la incidencia global de eventos gastrointestinales hemorrágicos fue de 1,5% por año y misoprostol a dosis altas (800µg/24h) se asoció con una reducción del riesgo del 40% estadísticamente significativa (OR 0,598; IC del 95%: 0,364 a 0,982). Sin embargo, es

un estudio con pérdidas el primer mes del 20% en el grupo de misoprostol y del 15% en el grupo placebo por lo que los resultados deben ser admitidos con cautela por la posibilidad de sesgos. A pesar de su eficacia clínica posible, y mejor tolerancia, aunque ha sido recomendado por ser igual de eficaz que los IBP por algunos autores³², en revisiones como la expuesta de Rostom⁷¹, las dosis más bajas de misoprostol son menos efectivas y todavía están asociadas con diarrea (nivel de evidencia Ia), por lo que posiblemente sea la causa de que dosis menores de misoprostol no hayan recibido la aprobación de la FDA.

Comparado con ranitidina (150 mg/12h), misoprostol es superior para la prevención de úlceras gástricas inducidas por AINE (RR 0,12; IC del 95%: 0,03 a 0,51) pero no duodenales (RR 1; IC del 95%: 0,14 a 7,05)⁷¹.

Comparado con omeprazol, en una revisión en la que se medía el resultado en éxito del tratamiento no se encontró a las 8 semanas una diferencia estadísticamente significativa (71% en pacientes con misoprostol, 76% con omeprazol a dosis bajas, 20 mg, y 75% con omeprazol a dosis altas, 40 mg; $p>0,2$), que sí se halló a largo plazo, tras 6 meses de tratamiento (48% misoprostol, 61% omeprazol; $p<0,001$)³⁵.

Antagonistas del receptor H2

Aunque se ha comprobado que las dosis altas de antiH2 reducen el riesgo de lesiones endoscópicas provocadas por AINE más que el placebo, sin embargo, son menos eficaces que los IBP y además no se han encontrado estudios con resultados clínicos que demuestren que esta estrategia evitaría complicaciones ulcerosas³², ni que minimicen el riesgo de aparición de úlceras sintomáticas, como en el metanálisis de Koch⁶⁹.

En estudios como los de Taha^{73,74} (nivel de evidencia Ib), las dosis estándar de los antagonistas de los receptores H2 no fueron eficaces para la prevención de úlceras gástricas inducidas por AINE, aunque pueden prevenir úlceras duodenales. En el ensayo de Yeomans⁷⁵, se comparó omeprazol (20 mg/24h) con ranitidina (150 mg/12h) en la profilaxis de úlcera gastrointestinal por AINE y fue superior la protección alcanzada con omeprazol tanto para las úlceras gástricas (RR 0,32; IC del 95%: 0,17 a 0,62) como para las duodenales (RR 0,11; IC del 95%: 0,01 a 0,89); (nivel de evidencia Ib). Posteriormente, revisiones como la de Cochrane⁷¹ (nivel de evidencia Ia) encontraron que si bien las dosis estándar de antiH2 fueron eficaces para reducir el riesgo de úlceras duodenales endoscópicas por AINE tras tres o más meses de tratamiento (RR: 0,36; IC del 95%: 0,18 a 0,74), no lo fueron para las úlceras gástricas y era necesario pautarlos a doble dosis de la habitual para reducir el riesgo de úlceras duodenales endoscópicas (RR 0,26; IC del 95%: 0,11 a 0,65) y gástricas (RR: 0,44; IC del 95%: 0,26 a 0,74). Aun así eran mejor tolerados que el misoprostol. Como conclusiones de los revisores tanto el misoprostol como los antiH2 a doble dosis eran eficaces en la prevención crónica de úlceras gástricas y duodenales endoscópicas relacionada con AINE⁷¹.

Inhibidores de la bomba de protones

Diversos estudios^{76,77} y revisiones⁷⁸ han demostrado que distintos IBP reducen significativamente las úlceras gástricas y duodenales y sus complicaciones en pacientes

que toman AINE o inhibidores COX-2, por lo que se recomienda su uso asociado a estos fármacos³².

Se ha comentado previamente que para la prevención de úlceras gástricas por consumo de AINE, no hay evidencias de la eficacia de los antiH2 a dosis estándar y sí de misoprostol aunque su uso está limitado por sus efectos secundarios⁶⁹. Revisiones como la de Hooper han sugerido que aunque los IBP se toleran mejor, tienen menor eficacia en comparación con dosis de misoprostol de 200 µg cuatro veces al día⁷⁹ (nivel de evidencia Ia), aunque en otras revisiones como Cochrane⁷¹, se llega a la conclusión de que tanto misoprostol como antiH2 a dosis doble de la habitual o un IBP, son eficaces en la prevención crónica de úlceras gástricas relacionada con AINE (nivel de evidencia Ia), y redujeron el riesgo de úlcera endoscópicas tanto gástrica (RR 0,39; IC del 95%: 0,31 a 0,50) como duodenal (RR 0,20; IC del 95%: 0,10 a 0,39) en comparación con el placebo. Se han presentado resultados de estudios que miden como resultado final una variable intermedia, las úlceras endoscópicas, porque hay pocos estudios cuya variable final sean las complicaciones hemorrágicas gastrointestinales, pero para interpretar estos resultados hay que tener en cuenta que aunque hasta un 40% de los usuarios crónicos de AINE pueden presentar úlceras endoscópicas, se estima que el 85% de éstas nunca llega a manifestarse clínicamente⁷¹. En la misma revisión, se compararon misoprostol con IBP, siendo los IBP superiores a misoprostol en la prevención de la úlcera duodenal (RR 0,25; IC del 95%: 0,11 a 0,56) pero no de la gástrica (RR 1,61; IC del 95%: 0,85 a 3,06), si bien el resultado del análisis demostró importante heterogeneidad posiblemente debida a las diferencias en las dosis pautadas en los distintos ensayos, pero se requerirían nuevas investigaciones.

La asociación de AINE con IBP debe realizarse sólo si el paciente tiene factores de riesgo asociados. Así, autores como Lanás⁸⁰, recomiendan el uso de omeprazol a dosis bajas en pacientes que toman dosis bajas de AINE, si además presentan uno o más factores de riesgo (nivel de evidencia II).

En todos estos casos se recomienda el uso de un IBP, en lugar de otros métodos de prevención, debido a su conveniencia y perfil de seguridad relativamente bueno.

La dosis óptima de IBP para la prevención de complicaciones de úlceras inducidas por AINE ha sido objeto de numerosas revisiones. Un estudio⁸¹ realizado en pacientes con riesgo elevado de desarrollar complicaciones gastrointestinales (con edad mayor o igual a 60 años y/o enfermedad ulcerosa previa), pero sin historia previa de hemorragia digestiva reciente, comparando AINE no selectivos con inhibidores COX-2 asociados con esomeprazol 20 mg, 40 mg o placebo, demostró que la dosis de 20 mg de esomeprazol eran tan eficaz como la de 40 mg diarios en la prevención de la úlcera. Tras un análisis de subgrupos de pacientes que no tuvieron complicaciones ulcerosas, se sugirió que un inhibidor COX-2 en combinación con un IBP no era más eficaz que un AINE no selectivo en combinación con un IBP en la prevención de la úlcera y sus complicaciones (nivel de evidencia Ib). Recordar que, además, el riesgo cardiovascular asociado con ambos, inhibidores COX-2 y AINE no selectivos, debe tenerse en cuenta al evaluar la necesidad individual de un AINE, así como en la elección de la dosis, vía de administración y duración del tratamiento.

Las dosis aprobadas de estos fármacos para la prevención de úlcera gastroduodenal inducida por AINE no selectivos, según consta en ficha técnica, son: omeprazol (20

mg/24h), lansoprazol (15-30 mg/24h), pantoprazol (20 mg/24h) y esomeprazol (20 mg/24h). En estudios comparativos se ha visto que todos tienen la misma eficacia clínica, para las indicaciones autorizadas, siempre que se utilicen a dosis equipotentes⁸².

Tabla 9. Equivalencia de dosis entre los IBP.

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Esomeprazol	Rabeprazol
Dosis baja*	10 mg	15 mg	20 mg	10 mg (nc)	10 mg
Dosis habitual	20 mg	30 mg	40 mg	20 mg	20 mg
Dosis alta	40 mg	60 mg (nc)	80 mg (nc)	40 mg	40 mg (nc)

nc: no comercializado

* Las dosis bajas comercializadas de los IBP solo están indicadas en el tratamiento sintomático y/o de mantenimiento del ERGE.

En el tratamiento de la ERGE sintomática y ERGE erosiva, se pueden considerar entre sí dosis equipotentes 10 y 20 mg de rabeprazol con 20 y 40 mg de esomeprazol.

Tabla reproducida con el permiso de los autores de Barrera et al. Criterios de selección de Inhibidores la Bomba de Protones. 2011⁸³.

Respecto a esomeprazol, en ficha técnica tiene aprobadas dos indicaciones: pacientes que necesitan tratamiento continuado con AINE (cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE y prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes de riesgo) así como exclusivamente en el tratamiento de continuación de la prevención del resangrado por úlcera péptica inducida por vía intravenosa. Por lo que quedaría excluido su uso en todos los demás supuestos.

Cuando se antiagrega con AAS, como gastroprotección se prefieren los IBP a los antiH2 porque hay menos evidencias para apoyar el uso conjunto de antiH2 con bajas dosis de AAS⁴⁶. En los pacientes que deben permanecer en tratamiento con AAS a dosis bajas, los ensayos aleatorizados han demostrado que la cicatrización de la úlcera se produce más rápidamente con un IBP que con un antiH2^{84,85} (nivel de evidencia Ib) o que con misoprostol⁸⁶ (nivel de evidencia III). En un estudio realizado en nuestro medio por Lanás⁸⁰, el uso de omeprazol a dosis bajas (10 mg) en pacientes con uno o más factores de riesgo que tomaban AAS a dosis bajas, se asoció a una frecuencia baja de complicaciones gastrointestinales superiores (nivel de evidencia IIa). También se ha demostrado este efecto con lansoprazol (Bergmann⁸⁷ concluyó que era eficaz para prevenir las lesiones endoscópicas del AAS) o con pantoprazol en estudios como el de Müller⁸⁸, en el que la administración concomitante de 300 mg de AAS y 40 mg de pantoprazol reducían significativamente las lesiones gastroduodenales comparado con la asociación con placebo o 300 mg de ranitidina (ambos nivel de evidencia Ib). Irani⁸⁹ estudió la profilaxis con rabeprazol en pacientes que tomaban AAS (ECA con diseño en fase I en voluntarios sanos a los que administraba AAS) y encontró que era superior a placebo y podía comenzarse concomitantemente con la primera dosis (en el estudio se iniciaba el tratamiento con rabeprazol en las 5 horas siguientes tras iniciar el tratamiento con AAS), no siendo necesario administrarlo previamente (nivel de evidencia Ib). Aunque estos resultados deben interpretarse con cautela dado el tamaño de la muestra (30 y 15 por grupo).

Aunque no sea objeto principal de la revisión de esta Guía, recordar que para los pacientes con numerosas úlceras o erosiones gastroduodenales previas que deben continuar un tratamiento con AAS o AINE, se recomienda el tratamiento con un IBP durante el tiempo que se prescriba el AINE o AAS (Grado 1A)⁹⁰. Pero sin olvidar que la asociación de AAS con IBP es sólo coste-efectiva en pacientes de alto riesgo⁹¹. En una

revisión Cochrane⁷¹, en pacientes con antecedentes de hemorragia por AINE, tanto con inhibidor COX-2 como con AINE asociado con IBP el riesgo de resangrado es todavía relativamente alto (nivel de evidencia Ia). En un ensayo clínico recientemente publicado, estudio CONDOR, se concluye que el riesgo de resultados clínicos en todo el tracto gastrointestinal es menor en los pacientes tratados con inhibidores COX-2 que en los pacientes con AINE no selectivo más un IBP (nivel de evidencia Ib)⁹². Una estrategia de un inhibidor COX-2 más IBP parece ofrecer la mayor seguridad digestiva en pacientes de alto riesgo⁷¹. Pero como concluye Gotzsche en su revisión, continúa el debate sobre el tratamiento más eficaz para reducir los efectos adversos gastrointestinales de los AINE orales³⁵.

Atendiendo tanto a criterios de eficiencia, como de eficacia y seguridad, en caso de utilizar un IBP el fármaco de elección es omeprazol a una dosis de 20 mg/24h.

Respecto a los fármacos con asociaciones fijas de AINE mas IBP, en nuestro país esta comercializada la asociación de naproxeno más esomeprazol (Vimovo®), que sin embargo en otros países como Escocia ha sido rechazada para su uso en el tratamiento sintomático de la artrosis, la artritis reumatoide y espondilitis anquilosante ya que el análisis económico presentado no era lo suficientemente robusto para lograr la aprobación⁹³.

2.6. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS IBP

La tolerancia general de los IBP es buena. Las reacciones adversas más conocidas son:

- Frecuentes (1-5%): cefalea y trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, flatulencia, náuseas).
- Poco frecuentes (<1%): mareo, vértigo, exantema, edema periférico, insomnio, aumento de enzimas hepáticos.

Sin embargo, como podemos ver a continuación se han publicado estudios que los relacionan con posibles efectos adversos poco frecuentes, pero potencialmente graves, y muchos de ellos relacionados con el uso prolongado de estos fármacos. Este hecho adquiere gran importancia por su elevado consumo.

Por estas razones, se considera en la actualidad indispensable usar la dosis de IBP más baja y durante el menor tiempo posible para lograr las metas terapéuticas deseadas.

2.6.1. Interacciones.

En el estudio publicado por Picazo⁹⁴ en 2011 sobre un total de 362.271 pacientes, según los datos existentes en historia clínica electrónica, en la fecha de realización del estudio 111.402 pacientes estaban tomando algún medicamento (30,8%, IC del 95%: 30,6 a 30,10). De éstos 83.138 (74,6%, IC del 95%: 74,3 a 74,9) estaban tomando 2 o más fármacos simultáneamente y por tanto en riesgo de sufrir interacciones. En relación con el total de pacientes incluidos, supone un porcentaje del 22,9% (IC del 95%: 22,8 a 23). En cuanto al análisis de los principios activos implicados en la aparición de interacciones graves, se recogieron 167 diferentes, siendo el más frecuentemente implicado omeprazol.

La administración de IBP modifica, aumentándola, la absorción de medicamentos que son pH-dependientes como ketoconazol, digoxina, nifedipino, indinavir, midazolam, didanosina, metadona, y AAS⁹⁵. Otras interacciones, como con algunos anticoagulantes o antiagregantes, pueden encontrarse en los apartados correspondientes de esta guía.

2.6.2. Cáncer.

Las tres principales preocupaciones sobre la seguridad a largo plazo de los IBP son los efectos de la prolongada hipergastrinemia, la posible asociación de los IBP con atrofia gástrica, y los efectos de la hipoclorhidria crónica. Por estos efectos se sospechó que el uso de IBP podría aumentar el riesgo de padecer carcinoma colorrectal y se comprobó el desarrollo de tumores carcinoides en ratas. Sin embargo, estas observaciones no se han confirmado en humanos y no hay evidencias sólidas que asocien a los IBP con el desarrollo de lesiones malignas o premalignas en el tracto gastrointestinal humano^{96,97}. Sí existen algunos estudios en los que se puede ver una asociación del uso de IBP con cáncer gástrico, pero probablemente se debe a factores de confusión por indicación de los mismos (pacientes con úlceras gástricas o infectados por *H. pylori*, que son factores de riesgo para cáncer gástrico)⁹⁸.

2.6.3. Fracturas de cadera.

Se ha publicado una posible asociación estadísticamente significativa entre el uso prolongado de IBP y las fracturas de cadera^{99,100} (nivel de evidencia III); en cambio el uso de IBP no se asocia con un aumento del riesgo de osteoporosis vertebral ni de cadera. En 2010 la FDA¹⁰¹ emitió una nota informativa sobre un posible aumento del riesgo de fracturas de la cadera, muñeca y columna vertebral. Esta información se basa en la revisión de la FDA de varios estudios epidemiológicos. Algunos estudios encontraron que aquellos con mayor riesgo de estas fracturas recibieron altas dosis de

inhibidores de la bomba de protones o los utilizaron durante un año o más. La mayoría de los estudios evaluados incluían individuos de 50 años de edad o más y el aumento de riesgo de fractura se observó principalmente en este grupo de edad. Hasta el momento los ECA de los IBP no han mostrado un mayor riesgo de fracturas, pero se debe considerar que alguno de éstos han presentado resultados tras seguimientos de sólo 6 meses.

2.6.4. Neumonía.

Igualmente se ha asociado el consumo de IBP con neumonía adquirida en la comunidad aunque esta asociación no se ha podido probar^{102,103} (nivel de evidencia III).

2.6.5. Infección por *Clostridium difficile*.

No hay pruebas concluyentes que sugieran que el uso de IBP puede aumentar el riesgo de infección por *Clostridium difficile* (*C. difficile*). Éste es un microorganismo anaerobio esporulado y las esporas se supone que son el principal vector de transmisión de la enfermedad y pueden sobrevivir en un medio alcalino; aun así hay poca evidencia epidemiológica que vincule el uso IBP a la infección por *C. difficile*. A pesar de la función de la acidez gástrica en el mantenimiento de un ambiente estéril en el tracto gastrointestinal superior, no se ha podido demostrar que su supresión por parte de los IBP y el paso a un medio alcalino aumente significativamente otras infecciones entéricas^{104,105,106} (niveles de evidencia Ia, III y III respectivamente). En un estudio realizado en Boston y publicado recientemente por Howell¹⁰⁷, la incidencia de la infección por *C. difficile* en las personas que no reciben la terapia de supresión del ácido fue de 0,3% (nivel de evidencia III). Tras ajustar diferencias entre los pacientes del estudio como comorbilidad, edad y uso de antibióticos, el riesgo de tener infección por *C. difficile* en pacientes con supresión ácida, comparado con los que no la tenían, fue, para los que tomaban antiH2 a diario de OR: 1,53 (IC del 95%: 1,12 a 2,10; p=0,08), comparada con OR de 1,74 (IC del 95%: 2,39 a 2,18; p<0,001) para los que tenían pauta una dosis de IBP al día, todos los días, y ascendía a OR de 2,36 (IC del 95%: 1,79 a 3,11; p<0,001) para aquellos que tenían pautadas más de una dosis de IBP al día. Es decir, se ha encontrado que los crecientes niveles de supresión farmacológica del ácido se asocian con un mayor riesgo de infección nosocomial por *C. difficile*.

Recientemente la FDA¹⁰⁸ ha publicado una alerta informando que el uso de IBP puede estar asociado con un mayor riesgo de diarrea por *Clostridium difficile*. La posibilidad de este diagnóstico debería ser considerada en pacientes que toman IBP que desarrollan diarrea que no mejora.

2.6.6. Déficit de vitamina B12 y hierro.

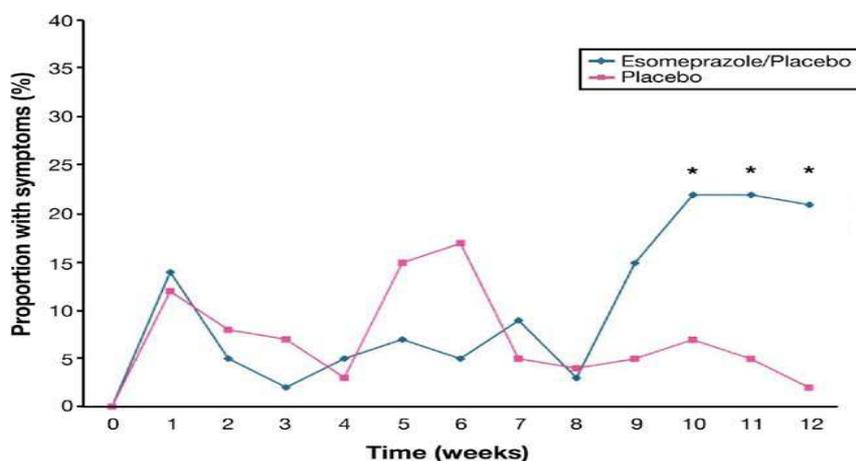
Dado que la vitamina B12 de la dieta se halla unida a proteínas y que su liberación depende de la presencia de ácido gástrico, existe preocupación de que la terapia antisecretora pueda llevar a la malabsorción de esta vitamina. Se sabe que en tratamientos a corto plazo los efectos son clínicamente insignificantes tanto en la absorción de cianocobalamina como de hierro. El uso de IBP de forma prolongada durante 12 o más meses se ha asociado a déficit de vitamina B12, pero no se ha asociado con la terapia a corto plazo^{109,110} (nivel de evidencia III en ambos).

2.6.7. Efecto rebote de hipersecreción ácida tras su retirada.

La hipersecreción ácida de rebote se define como un incremento en la secreción de ácido gástrico por encima de los niveles previos al tratamiento que se produce tras la

suspensión de la terapia antisecretora, lo que crearía una necesidad para continuar con el tratamiento incluso aunque inicialmente no hubiese estado indicado pautarlo.

En el estudio de Reimer¹¹¹, se evaluó si el tratamiento a largo plazo con IBP creaba la necesidad de continuar con el mismo. Se observó una diferencia significativa entre esomeprazol y placebo en la puntuación de la escala utilizada para medir los síntomas de acidez, reflujo y dispepsia: 1,35 con esomeprazol en comparación con 1,12 en el grupo placebo (p 0,001). El porcentaje de pacientes con síntomas se incrementó en el grupo esomeprazol, pero no en el grupo placebo, a partir de la semana 8 del estudio, momento en el que las cápsulas dejaban de contener sustancia activa. Este incremento es estadísticamente significativo en las semanas 10, 11 y 12 (nivel de evidencia Ib). Por otro lado, 40% de los voluntarios sanos tratados con IBP, que nunca habían tenido molestias de acidez, regurgitación o dispepsia, desarrollaron estos síntomas en las semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con IBP, frente al 15% en el grupo placebo (p 0,001). La proporción de dispepsia, acidez o reflujo ácido en el grupo de IBP fue de 22% en la semana 10, 22% en la semana 11 y 21% en la semana 12. Las cifras correspondientes en el grupo placebo fueron del 7% (p 0,034), 5% (p 0,013), y 2% (p 0,001).



Score > 2 indicating at least mild discomfort measured by GSRS.
The PPI/placebo group received esomeprazole 40 mg o.d in weeks 1-8, followed by placebo in weeks 9-12.
The placebo group received placebo tablets in week 1-12.
*: P<.05

Figura 5. Síntomas de acidez, reflujo y dispepsia comparando esomeprazol con placebo a lo largo de 12 semanas¹¹¹.

2.6.8. Hipomagnesemia

Se han publicado casos de hipoparatiroidismo e hipomagnesemia asociados al uso del tratamiento con IBP a largo plazo^{112,113} (nivel de evidencia IV en ambos).

Recientemente, tanto la FDA¹¹⁴ como la AEMPS¹¹⁵ han publicado una alerta de seguridad sobre el riesgo de hipomagnesemia en pacientes que toman IBP durante períodos prolongados de tiempo (en la mayoría de los casos, más de un año). Los niveles bajos de magnesio sérico pueden dar lugar a efectos adversos graves como espasmos musculares (tetania), latidos cardíacos irregulares (arritmias) y convulsiones (crisis epilépticas); sin embargo, los pacientes no siempre tienen estos síntomas. El tratamiento de la hipomagnesemia en general, requiere suplementos de magnesio. En

aproximadamente una cuarta parte de los casos examinados, los suplementos de magnesio por sí solos no mejoraron los niveles bajos de magnesio sérico y el IBP tuvo que ser interrumpido. Según esto, la FDA recomienda que los profesionales sanitarios consideren la medición de los niveles séricos de magnesio antes de la iniciación de la prescripción de tratamiento con IBP en pacientes que requieran estos medicamentos durante largos períodos de tiempo, así como en pacientes que toman IBP con medicamentos como la digoxina, diuréticos o medicamentos que puedan causar hipomagnesemia. Para los pacientes que toman digoxina, esta recomendación es especialmente importante, ya que niveles bajos de magnesio pueden aumentar la probabilidad de efectos secundarios graves. Se recomienda la monitorización periódica de los niveles de magnesio.

Callejas¹¹⁶ en 2011 ha publicado un caso clínico y una revisión sobre 7 series de casos previos en relación con los trastornos iónicos asociados al tratamiento a largo plazo con los IBP. Todos los casos encontrados habían recibido algún IBP al menos durante 1 año, lo cual podría indicar la existencia de un periodo de latencia mínimo entre el comienzo de la administración del IBP y la aparición de la clínica. También se podría deducir que las alteraciones iónicas se deben a un efecto de clase de los IBP, puesto que hay implicados otros fármacos del grupo y no sólo omeprazol.

EN UN PACIENTE MENOR DE 60 AÑOS EN TRATAMIENTO AGUDO CON AINE, ¿TENGO QUE PRESCRIBIR UN IBP PARA REDUCIR EL RIESGO DE HDA?

3.1 INTRODUCCIÓN

La administración de AINE e IBP en población menor de 60 años está bastante extendida, pero ¿indicamos bien estos dos tipos de fármacos cuando la patología a tratar esperamos que se resuelva en un corto periodo de tiempo (menos de un mes)? ó ¿los indicamos de forma correcta cuando lo hacemos de manera conjunta? Son preguntas que se tiene que plantear cada médico en la consulta cuando decide iniciar una terapia con AINE. En este capítulo trataremos de darle respuesta.

3.2 CONTENIDO

Edad

En un estudio de casos control realizado en Inglaterra, Gales y Escocia en pacientes de más de 25 años¹¹⁷, la tasa de incidencia global de eventos gastrointestinales superiores para todas las edades fue de 1,36 por cada 1.000 personas (IC del 95%: 1,34 a 1,39). Las tasas de incidencia fueron mayores en hombres que en mujeres y aumentaron considerablemente con la edad. En los menores de 60 años fue inferior a 2 casos por cada 1000 personas.

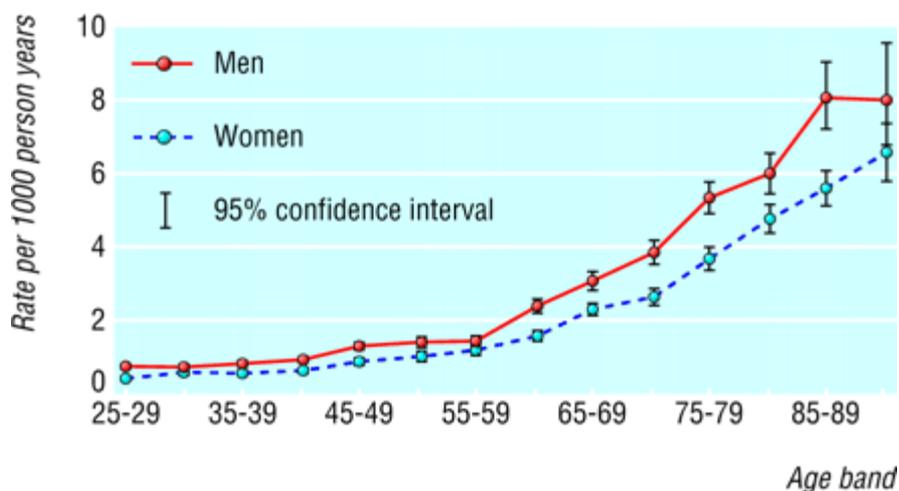


Figura 6. Tasa de incidencia de eventos gastrointestinales superiores por grupos de edad y sexo.

Extraído de Hippisley-Cox. BMJ 2005¹¹⁷.

En este mismo estudio se analizaban las razones de probabilidad de eventos adversos gastrointestinales mayores según el tiempo transcurrido desde la última prescripción del fármaco. El análisis no ajustado mostró un aumento en el riesgo asociado a cada tipo de AINE para los pacientes que actualmente tenían prescrito el fármaco hacía menos de 90

días, en comparación con los que no se les había prescrito en los tres años anteriores (nivel de evidencia III):

Tabla 10. Riesgo de hemorragia digestiva alta con AINE (incluido AAS) e inhibidores COX-2 pautados hacía menos de 90 días.

Clasificación ATC		AINE	OR ajustada (IC del 95%)	Valor p
Coxib	M01AH02	Celecoxib	1,11 (0,87-1,41)	0,39
	M01AH03	Rofecoxib	1,56 (1,30-1,87)	<0,001
		Otros COX-2	1,75 (1,41-2,15)	<0,001
Derivados Arilpropiónicos	M01AE01	Ibuprofeno	1,42 (1,27-1,59)	<0,001
	M01AE02	Naproxeno	2,12 (1,73-2,58)	<0,001
Derivados Arilacéticos	M01AB05	Diclofenaco	1,96 (1,78-2,15)	<0,001
		Otros AINE	1,67 (1,43-1,94)	<0,001
Salicilatos	N02BA01	AAS	1,60 (1,49- 1,72)	<0,001

Modificado de Hippisley-Cox et al. BMJ 2005¹¹⁷.

Más recientemente se han publicado los resultados preliminares obtenidos a partir de la combinación de datos del denominado registro europeo de salud electrónico (EHR), de ocho bases de datos de cuatro países (Dinamarca, Italia, Países Bajos y Reino Unido). Se han comparado las tasas de incidencia de HDA con el uso de AINE en pacientes de más de 15 años¹¹⁸ (nivel de evidencia III). En todas las bases de datos, las tasas aumentan con la edad. El riesgo de HDA en los individuos 70 años o más fue de 5,2 veces mayor en comparación con los de 50-59 años (IC del 95%: 5,1 a 5,4). También hubo consistentemente tasas más altas de incidencia en los hombres en comparación con las mujeres (proporción de tasa de incidencia (IRR) 1,24 (IC del 95%: 1,22 a 1,27).

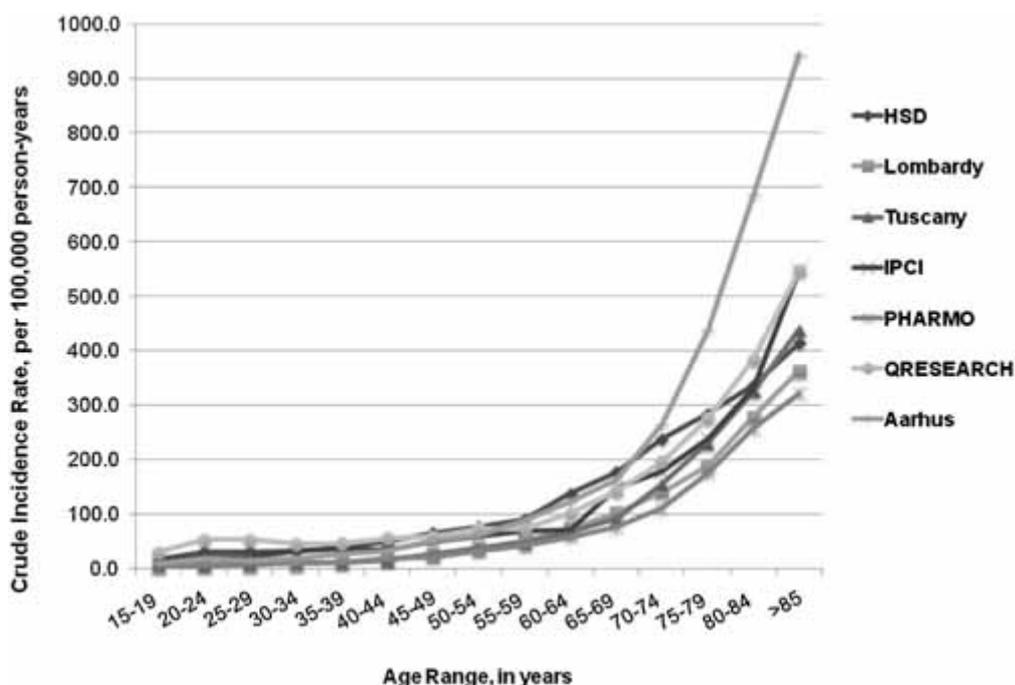


Figura 7. Tasa de incidencia de HDA en pacientes tratados con AINE en cuatro países europeos*¹¹⁸.

Extraído de Coloma et al. Pharmacoepidemiol Drug 2011¹¹⁸.

Tratamiento agudo

En la revisión publicada por Hunt en 2009¹¹⁹, acerca del riesgo de complicaciones gastrointestinales producidas por AINE, los autores concluyen que el riesgo de trastornos GI con los AINE tradicionales está presente desde la primera dosis, tanto con el uso a corto como a largo plazo, y las estrategias para prevenir las complicaciones GI se deben considerar independientemente de la duración de la terapia, por lo que habrá que buscar otros factores de riesgo asociados de los pacientes para valorar si necesitan o no gastroprotección (nivel de evidencia Ia).

En una revisión sobre el uso de forma aguda, de flurbiprofeno, en pacientes jóvenes¹²⁰, la incidencia de efectos adversos no fue mayor que con placebo, aunque no se especifican en el análisis los eventos gastrointestinales hemorrágicos graves (nivel de evidencia Ia). Tampoco en otra revisión para lornoxicam¹²¹, donde tampoco se encontraron efectos adversos graves (nivel de evidencia Ia).

En 2011, en un metanálisis publicado por Lanan¹²², con una media de edad de 32,9 años (DS 12,9 años), 6.181 pacientes fueron tratados con AAS a corto plazo (82,5% de los pacientes habían recibido una sola dosis), 3515 con placebo, 1145 con paracetamol, y 754 con ibuprofeno. Los efectos GI adversos fueron más frecuentes con AAS (9,9%) que con placebo (9,0%), OR 1,3 (IC del 95%: 1,1 a 1,5). Respecto a las complicaciones GI graves que incluían hematemesis, hematoquecia o melena encontraron un caso en el grupo con AAS y tres casos en el grupo con placebo. Los autores concluyen que el tratamiento a corto plazo con AAS, en su mayoría con una sola dosis de exposición, se asocia con un aumento pequeño pero significativo en el riesgo de dispepsia en relación a placebo pero no encontraron graves complicaciones gastrointestinales (nivel de evidencia Ia).

Se han publicado varias revisiones sobre el uso de inhibidores de COX-2 en pacientes adultos de forma aguda; con etoricoxib¹²³ no hubo diferencia significativa en la proporción de participantes que experimentaron al menos un evento adverso con etoricoxib (34%) y placebo (38%) (RR: 0,9; IC del 95%: 0,7 a 1,1) y (RR:0,9; IC del 95%: 0,7 a 1,2) respectivamente (nivel de evidencia Ia); con celecoxib¹²⁴, aunque en la revisión no se realizó análisis estadístico de los efectos adversos graves, se informó uno en un paciente en tratamiento con 200 mg de celecoxib¹²⁵ (nivel de evidencia Ib) y otro con 400 mg de celecoxib¹²⁶ (nivel de evidencia Ib), y cuatro con placebo¹²⁶ (nivel de evidencia Ib); con lumiracoxib¹²⁷, no comercializado en nuestro país, (nivel de evidencia Ia) sólo hubo una retirada debido a un evento adverso, en un paciente en tratamiento además con ibuprofeno, que había sangrado durante el postoperatorio en el sitio de sutura¹²⁸ (nivel de evidencia Ib). También hubo un único acontecimiento adverso grave en un paciente con placebo, una trombosis venosa profunda, pero no se informaron eventos hemorrágicos graves ni se realizó análisis estadístico de los mismos.

Formas tópicas

En la revisión de Massey¹²⁹, sobre el uso agudo de formas tópicas de AINE no se encontró ningún evento gastrointestinal grave (nivel de evidencia Ia). En la revisión se incluyeron cuarenta y siete estudios, y se compararon AINE en forma de gel, spray o crema con un placebo similar, utilizados de forma aguda, durante menos de un mes, en

adultos jóvenes (sólo en seis estudios se incluían pacientes de más de 65 años). En el análisis global de la eficacia se incluyeron 3.455 participantes. La revisión concluye que para todos los AINE tópicos en conjunto, en comparación con el placebo, el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para el éxito clínico, considerado como alivio del dolor del 50%, fue de 4,5 (IC del 95%: 3,9 a 5,3) para los períodos de tratamiento de 6 a 14 días. Diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno y piroxicam son de una eficacia similar, pero indometacina y bencidamina no fueron significativamente mejores que placebo. Los autores concluyen que los AINE tópicos pueden proporcionar un buen nivel de alivio del dolor, sin los acontecimientos adversos sistémicos asociados a los AINE orales, ya que ningún estudio de la revisión informó de la aparición de eventos adversos graves.

Factores de riesgo asociados

El Colegio Americano de Gastroenterología identificó en 1998 los principales factores que debían tenerse en cuenta a la hora de administrar un AINE⁶⁷ (nivel de evidencia IV) y se han descrito en el capítulo 1. De igual manera, los pacientes que tenían varios de estos factores tenían un mayor riesgo de sufrir HDA^{72,130} (nivel de evidencia Ib).

En una revisión¹³¹ se encontraron publicados los criterios para una correcta utilización de los IBP (nivel de evidencia Ia). Siguiendo los mismos, cuando se requiriese un tratamiento con AINE en población joven por debajo de los 60 años, para asociar un tratamiento con IBP serían necesarias las siguientes premisas: 1) una historia previa de hemorragia gastrointestinal y, 2) altas dosis de AINE.

Hay otro estudio que avala la recomendación de administrar IBP a pacientes con antecedente de HDA⁸⁰ (nivel de evidencia IIa).

De igual manera, el Colegio Americano de Gastroenterología publicó en el año 2009³² unas directrices destinadas a estratificar el riesgo de los pacientes en alto, moderado o bajo de complicaciones gastrointestinales en función del número de factores de riesgo positivos que tuvieran. Definieron pacientes de alto riesgo a aquellos con una historia de una úlcera no complicada previa o la presencia de más de 2 factores de riesgo. Los pacientes de bajo riesgo carecían de factores de riesgo, mientras que los pacientes de riesgo moderado tenían 1 o 2 factores de riesgo. De esta forma, las personas con antecedentes de úlcera ó complicaciones ulcerosas, una historia de hemorragia digestiva alta y aquellos que recibieran la terapia antiplaquetaria dual, anticoagulantes o corticoides debían ser tratados con un IBP (nivel de evidencia IV).

No obstante, la idea de que tanto la dosis de AINE como el tipo de AINE estaban relacionados de forma directamente proporcional con el riesgo de HDA ya había sido detallada en 2004^{27,132} (nivel de evidencia Ia).

Podría caber la duda de si estaría indicado cambiar un AINE por un inhibidor COX-2. En un estudio de casos control¹¹⁷ realizado en Inglaterra, Gales y Escocia, en pacientes de más de 25 años (mediana 68 años; IQR 53-79 años), no se encontraron evidencias consistentes de que los COX-2 presentasen mayor seguridad gastrointestinal que los AINE (nivel de evidencia III). Pero sí tienen mayor cantidad de efectos adversos cardiovasculares¹¹⁷, por lo que tampoco estaría indicado el prescribir un inhibidor COX-2 en lugar de un AINE (nivel de evidencia III).

Además en dicho estudio se calcularon las OR para la aparición de efectos adversos gastrointestinales tanto para las prescripciones agudas de AINE (menos de 90 días), (OR: 2.29; IC del 95%: 2,00 a 2,62) como para las prescripciones agudas de inhibidores de COX2, (OR: 2.58; IC del 95%: 2,14 a 3,11) siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Otro de los aspectos que podríamos tener en cuenta es la presencia o no de dispepsia, o de sintomatología que nos oriente hacia una enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

Una declaración de consenso de 2008 respecto a las estrategias de prevención en pacientes tratados con agentes antiplaquetarios se emitió conjuntamente por el Colegio Americano de Cardiología, Asociación Americana del Corazón y Colegio Americano de Gastroenterología. Las recomendaciones adoptadas sugerían que en pacientes con dispepsia o síntomas de ERGE también debían recibir tratamiento con IBP¹³³ (nivel de evidencia IV).

Pero si nos encontramos ante un paciente al que administramos AINE, asintomático y sin antecedente de HDA, ¿debemos prescribirle IBP? La respuesta es no¹³¹ (nivel de evidencia Ia).

Sí estaría indicada la realización de un test de detección (con posterior erradicación) para *Helicobacter pylori* en poblaciones de alta prevalencia de infección con antecedentes de úlcera péptica o de muy alto riesgo.

3.3 PUNTOS CLAVE:

- En pacientes menores de 60 años, sin síntomas de patología digestiva, y sin factores de riesgo de úlcera péptica ni HDA, que se pauten tratamiento con AINE de forma aguda, se recomienda no asociar IBP. Grado de recomendación A.
- Se propone utilizar IBP en pacientes menores de 60 años con alto riesgo de HDA en tratamiento con AINE de forma aguda. Grado de recomendación B.

Capítulo 4

EN UN PACIENTE MENOR DE 60 AÑOS EN TRATAMIENTO CRÓNICO CON AINE, ¿TENGO QUE PRESCRIBIR UN IBP PARA REDUCIR EL RIESGO DE HDA?

4.1 INTRODUCCIÓN

La administración de AINE e IBP en la población menor de 60 años está bastante extendida, pero ¿indicamos bien estos dos tipos de fármacos cuando la patología a tratar prevemos que se mantenga durante al menos un mes? ó ¿los indicamos de forma correcta cuando lo hacemos de manera conjunta? Son preguntas que se tiene que plantear cada médico en la consulta cuando decide iniciar una terapia crónica con AINE. En este capítulo trataremos de darle respuesta.

4.2 CONTENIDO

Como hemos comentado, en estudios como el de Hippisley-Cox¹¹⁷, en pacientes de más de 25 años la tasa de incidencia global de eventos gastrointestinales superiores para todas las edades fue de 1,36 por cada 1.000 personas (IC del 95%:1,34 a 1,39). La tasa de incidencia fue mayor en hombres que en mujeres y aumentó considerablemente con la edad. En los menores de 60 años fue inferior a 2 casos por cada 1000 personas (nivel de evidencia III). Ver Figura 6.

En este mismo estudio¹¹⁷ se analizaban las razones de probabilidad de eventos adversos gastrointestinales mayores según el tiempo transcurrido desde la última prescripción. El análisis no ajustado mostró un aumento en el riesgo asociado a cada tipo de AINE para los pacientes que actualmente tenían prescrito el fármaco (hacia más de 90 días) en comparación con los que no se les había prescrito en los tres años anteriores:

Tabla 11. Riesgo de hemorragia digestiva alta con AINE (incluido AAS) e inhibidores COX-2 pautados hacía más de 90 días.

Clasificación ATC	AINE	OR ajustada (IC del 95%)	Valor p	
Coxib	M01AH02	Celecoxib	0,97 (0,80-1,18)	0,76
	M01AH03	Rofecoxib	1,04 (0,89-1,21)	0,65
		Otros COX-2	0,90 (0,76-1,06)	0,21
Derivados Arilpropiónicos	M01AE01	Ibuprofeno	1,04 (0,97-1,11)	0,30
	M01AE02	Naproxeno	1,12 (0,99-1,27)	0,08
Derivados Arilacéticos	M01AB05	Diclofenaco	1,10 (1,03-1,18)	0,01
		Otros AINE	1,10 (0,99-1,22)	0,07
Salicilatos	N02BA01	AAS	1,64 (1,49- 1,81)	<0,001

Modificado de Hippisley-Cox et al. BMJ 2005¹¹⁷.

En el mismo estudio¹¹⁷ no se encontraron evidencias consistentes de que los inhibidores COX-2 presentasen mayor seguridad gastrointestinal que los AINE. Pero sí tienen mayor cantidad de efectos adversos cardiovasculares¹¹⁷, por lo que tampoco estaría indicado en prescribir un inhibidor COX-2 en lugar de un AINE. La OR para la

aparición de efectos adversos gastrointestinales, tanto en el caso de las prescripciones crónicas de AINE (más de 90 días), (OR: 1,52; IC del 95%: 1,39 a 1,67) como en el de las prescripciones crónicas de inhibidores COX2, (OR: 1,46; IC del 95%: 1,26 a 1,70) es similar, no siendo estadísticamente significativa ni para los AINE, $p=0,07$, ni para inhibidores COX-2, $p=0,21$ ¹¹⁷.

En el estudio de casos control de Targownik¹³⁴, se estudió el efecto del tratamiento crónico con AINE con la coadministración con IBP o misoprostol, y el uso de un inhibidor COX-2; todos redujeron significativamente el riesgo de las complicaciones gastrointestinales (nivel de evidencia III). Al igual que en otros estudios¹¹⁷ tampoco en éste los inhibidores COX-2 fueron estadísticamente más eficaces para evitar las complicaciones gastrointestinales que los IBP, aunque fueron superiores al misoprostol en dosis bajas. La combinación de inhibidores COX-2 con un IBP se asoció con el mayor grado de reducción del riesgo de complicaciones del tracto gastrointestinal superior (nivel de evidencia III) resultado semejante al encontrado en otros estudios como el de Chan⁶² donde se analizó la recidiva de la hemorragia después de una mediana de seguimiento de 13 meses usando la combinación inhibidores COX-2 más IBP (nivel de evidencia Ib).

En una revisión de Hur¹³⁵ realizada con 32 ensayos clínicos ($n=72.584$), 3 ensayos evaluaron el riesgo de las complicaciones gastrointestinales, de los cuales en uno, el de Chan¹³⁶ ($n = 287$) se comparaba directamente la tasa de eventos GI altos de celecoxib con un tratamiento combinado de AINE no selectivos (diclofenaco) e IBP (omeprazol). A los 6 meses de seguimiento, no hubo diferencias significativas entre los tratamientos para la hemorragia por úlcera (nivel de evidencia Ib). En otro ensayo¹³⁷ ($n=356$), celecoxib en comparación con naproxeno más omeprazol, y con placebo, la incidencia de complicación hemorrágica en tracto gastrointestinal inferior fue significativamente menor ($p < 0,001$) entre el grupo de tratamiento con inhibidores de COX-2 (nivel de evidencia IIa). Esta tendencia fue confirmada en un ensayo posterior ($n=8.076$) de rofecoxib en comparación con naproxeno, pero sin un IBP ($p = 0,032$). En un análisis post hoc se encontró una disminución del doble, en el número de eventos de sangrado gastrointestinal con rofecoxib en comparación con naproxeno sin IBP, tras 9 meses de tratamiento (nivel de evidencia Ib). Por otra parte, el beneficio de la terapia concomitante con IBP debe ser principalmente en el tracto gastrointestinal superior, ya que funciona disminuyendo la producción de ácido en el estómago y no se espera que tenga protección más allá del duodeno¹³⁷ (nivel de evidencia IIa).

Además en esta revisión¹³⁵ los autores concluyen que en los ensayos que comparan inhibidores COX-2 con el placebo, los inhibidores COX-2 pueden aumentar el riesgo de evento cardiovascular significativamente y que además este efecto puede ser dosis-dependiente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas del riesgo comparando parecoxib y valdecoxib (fármacos no comercializados en España) con el placebo (RR: 3,7; IC del 95%: 1,0 a 13,5). Pero sí con rofecoxib (fármaco retirado) comparado con el placebo se encontró un aumento del doble del riesgo (RR: 1,92; IC del 95%: 1,19 a 3,11) y con celecoxib comparado con placebo un aumento del triple del riesgo (RR: 3,4; IC del 95%: 1,4 a 7,8). La evidencia era menos fuerte cuando se compararon los inhibidores COX-2 con AINE no selectivos. Así se encontró un mayor riesgo de evento cardiovascular con rofecoxib, 0,4% respecto a naproxeno, 0,1%, pero la diferencia no era estadísticamente significativa. Tampoco al comparar celecoxib con ibuprofeno o diclofenaco, ni al comparar lumiracoxib con naproxeno o ibuprofeno

(nivel de evidencia Ia). Los autores de esta revisión concluyeron que en comparación con la asociación de AINE no selectivos más IBP, los inhibidores COX-2 proporcionan un control del dolor comparable y puede producir menor número de complicaciones del tracto gastrointestinal. Sin embargo, dado el riesgo de eventos cardiovasculares y un mayor coste de los inhibidores COX-2 cabe decir que esta conclusión debe interpretarse con cautela.

Se ha publicado un análisis de coste-efectividad por Latimer¹³⁸ (nivel de evidencia III), de la prescripción de IBP asociado a AINE tradicional o inhibidor de COX-2 en el tratamiento de osteoartritis, donde se indica que es coste-efectiva. Además, como el análisis coste-efectividad fue sensible a los eventos adversos, concluía que para seleccionar un inhibidor COX-2 se debe tener en cuenta el riesgo individual de un evento cardiovascular y gastrointestinal.

En los pacientes adultos con antecedentes de hemorragia por AAS antes de iniciar prevención secundaria con AAS de forma crónica se recomienda comprobar que tienen test negativos para *Helicobacter pylori* (si HP es positivo, debe instaurarse previamente el tratamiento erradicador)¹³⁹, (grado de recomendación A). Además por ser considerado factor de riesgo el antecedente de hemorragia previa, se considera que deben pautarse concomitantemente dosis bajas de AAS con un inhibidor de la bomba de protones¹⁴⁰.

4.3 PUNTOS CLAVE:

- En pacientes menores de 60 años, sin síntomas de patología digestiva y sin factores de riesgo de úlcera péptica ni HDA, que tengan pautado tratamiento con AINE de forma crónica, se recomienda no asociar IBP. Grado de recomendación A.
- Se propone usar IBP en pacientes menores de 60 años, con factores de riesgo de HDA, en tratamiento con AINE de forma crónica. Grado de recomendación B.

Capítulo 5

EN UN PACIENTE MAYOR DE 60 AÑOS EN TRATAMIENTO AGUDO CON AINE, ¿TENGO QUE PRESCRIBIR UN IBP PARA REDUCIR EL RIESGO DE HDA?

5.1 INTRODUCCIÓN

La administración de AINE e IBP en la población mayor de 60 años está bastante extendida, pero ¿indicamos bien estos dos tipos de fármacos cuando la patología a tratar esperamos que se resuelva en un corto periodo de tiempo?, ó ¿los indicamos de forma correcta cuando lo hacemos de manera conjunta? Son preguntas que se tiene plantear cada médico en la consulta cuando decide iniciar una terapia con AINE. En este capítulo trataremos de darle respuesta.

5.2 CONTENIDO

Edad

Se ha demostrado que los pacientes mayores de 60 años tienen más riesgo de HDA: en pacientes de 65 a 74 años el riesgo aumenta 2,4 veces con respecto a los de edades inferiores, en mayores de 75 años aumenta 3,7 veces¹⁴¹.

En un estudio de casos control realizado en Inglaterra, Gales y Escocia en pacientes de más de 25 años¹¹⁷, la tasa de incidencia global de eventos gastrointestinales superiores para todas las edades fue de 1,36 por cada 1.000 personas (IC del 95%: 1,34 a 1,39). Ver Figura 6. Las tasas de incidencia fueron mayores en hombres que en mujeres y aumentó considerablemente con la edad. Para los pacientes de 65 años o más fue de 4,03 por cada 1.000 personas y las tasas más altas se dieron en pacientes de 90 a 94 años (6,96 por 1.000 personas / año (IC del 95%: 6,30 a 7,69).

La edad superior a 60 años es factor de riesgo para la aparición de complicaciones gastrointestinales en pacientes que toman AINE (nivel de evidencia III)⁶⁴.

Se considera que existe un aumento de la probabilidad de padecer hemorragia digestiva alta y perforación 4 veces superior en las personas que toman AINE o AAS en comparación con las personas que no los toman. Además, los pacientes de edad avanzada o antecedentes de enfermedad ulcerosa complicada tienen el mayor riesgo de referencia para presentar complicaciones gastrointestinales¹⁴².

Tratamiento agudo

En un metaanálisis¹⁴³ de tres estudios retrospectivos de casos y controles en España, Inglaterra y Escocia y Suecia se señalaron las razones de probabilidad de acontecimientos GI superiores graves de 1,7 (IC del 95%:1,1 a 2,5) para el ibuprofeno, 4,9 (IC del 95%:3,3-7,1) para diclofenaco, y 9,1 (IC del 95%: 6,0 a 13,1) para naproxeno. De forma general, el riesgo fue mayor durante la primera semana de uso del AINE (OR: 11,7; IC del 95%: 6,5 a 21,0), disminuyó después de continuar con el uso (OR: 5,6; IC del 95 %: 4,6 a 7,0), y se redujo una semana después de interrumpir el

tratamiento (OR: 3,2; IC del 95%: 2,1 a 5,1); (nivel de evidencia III). Estos resultados podrían justificar la necesidad de asociar IBP también en tratamientos agudos si el paciente tiene factores de riesgo gastrointestinal. Además se ha comprobado que el riesgo asociado con los AINE persiste durante aproximadamente dos meses después de finalizado el tratamiento¹⁴².

En el estudio retrospectivo de Pilotto⁶⁵ en pacientes de edad avanzada, se había pautado AAS o AINE de forma aguda a un 47,3%. El riesgo de úlcera péptica, ajustado por edad, sexo, infección por *Helicobacter pylori* y el consumo de fármacos antisecretores para la úlcera gástrica fue una OR de 4,47 (IC del 95%: 3,19 a 6,26) y para la úlcera duodenal de 2,39 (IC del 95%: 1,73 a 3,31). En los pacientes mayores en tratamiento agudo con AAS o AINE asociado a IBP el riesgo de úlcera péptica no es estadísticamente significativo (OR: 0,70; IC del 95%: 0,24 a 2,04); (nivel de evidencia III). Dicho de otra manera, el IBP consiguió una reducción absoluta del riesgo de úlcera péptica en pacientes de edad avanzada en tratamiento con AAS o AINE de forma aguda de un 36,6%, con un NNT (número de pacientes necesario a tratar) para evitar una úlcera péptica en adultos mayores usuarios de AAS o AINE de forma aguda de 3 (p<0,0001). En cambio, el tratamiento concomitante de AAS o AINE de forma aguda asociados con antiH2 en pacientes de edad avanzada se asoció con un riesgo significativamente mayor de úlcera péptica (OR: 10,9; IC del 95%: 3,87 a 30,9); (nivel de evidencia III). Estos hallazgos sugieren que en pacientes mayores que necesitan ser tratados con AAS o AINE durante un período corto de tiempo es recomendable asociar tratamiento con IBP (Grado de recomendación B).

El uso de IBP en combinación con AINE o inhibidores COX-2 está asociado con una reducción significativa de las úlceras gastrointestinales comparado con AINE solo^{144,145,146}. También se han propuesto otras opciones como pautar el AINE menos gastrolesivo o el menos tiempo posible, aunque estas estrategias si bien pueden minimizar el riesgo no lo eliminan como concluye Abraham en un estudio de cohortes en mayores de 65 años¹⁴⁷ (nivel de evidencia III). Como hemos comentado en el capítulo 2, además, a la hora de seleccionar el AINE o inhibidor COX-2 que se va a prescribir al paciente se deberá tener en cuenta también la información disponible en la actualidad sobre riesgo cardiovascular, diferente según el principio activo.

Respecto al uso de forma aguda en paciente mayores de 65 años de inhibidores COX-2, en el ensayo de Rasmussen con etoricoxib¹⁴⁸, se describieron efectos adversos graves en dos casos del grupo placebo (2,7%), tres del grupo de etoricoxib (3,8%) y uno del grupo en tratamiento con naproxeno (1,4%) respectivamente; con lumiracoxib¹⁴⁹ se informaron aparición de hemorragias en 2 casos (3,3%), respecto a 4 (6,7%) en el grupo con naproxeno y 3 (5,0%) en el placebo (nivel de evidencia Ib).

5.3 PUNTOS CLAVE:

- En pacientes mayores de 60 años, sin síntomas de patología digestiva y sin antecedentes de úlcera péptica ni HDA, a los que se pauten AINE de forma aguda, se propone asociar IBP. Grado de recomendación B.
- En pacientes mayores de 60 años, sin síntomas de patología digestiva y sin antecedentes de úlcera péptica ni HDA, en tratamiento con AAS a los que se pauten inhibidores COX-2 de forma aguda concomitantemente, se recomienda asociar IBP. Grado de recomendación A.
- En los pacientes mayores de 60 años, sin síntomas de patología digestiva y sin antecedentes de úlcera péptica ni HDA, en tratamiento con anticoagulantes que se pauten inhibidores COX-2 de forma aguda concomitantemente, se sugiere asociar IBP. Grado de recomendación C.

Capítulo 6

EN UN PACIENTE MAYOR DE 60 AÑOS EN TRATAMIENTO CRÓNICO CON AINE, ¿TENGO QUE PRESCRIBIR UN IBP PARA REDUCIR EL RIESGO DE HDA?

6.1 INTRODUCCIÓN

La administración de AINE e IBP en la población mayor de 60 años está bastante extendida, pero ¿indicamos bien estos dos tipos de fármacos cuando la patología a tratar prevemos que se mantendrá durante al menos un mes?, ó ¿los indicamos de forma correcta cuando lo hacemos de manera conjunta? Son preguntas que se tiene plantear cada médico en la consulta cuando decide iniciar una terapia con AINE. En este capítulo trataremos de darle respuesta.

6.2 CONTENIDO

Edad

Desde que aumentó en la década de los 90 la prescripción de dosis bajas de AAS (75 mg) la hospitalización por úlcera péptica gástrica aumentó en torno a 10-30% en pacientes de 65-74 años y 30-40% en mayores de 75 años. Para úlcera duodenal, aumentó en un 25% para los hombres y mujeres de 65-74 años y 30-50% para los hombres y mujeres mayores de 75 años o más¹⁵⁰.

En distintas guías publicadas se consideran pacientes con riesgo elevado de desarrollar complicaciones gastrointestinales a los mayores de 60-65 años¹⁴².

Tratamiento crónico

En el estudio retrospectivo de Pilotto⁶⁵ en pacientes de edad avanzada, se había pautado AAS o AINE de forma crónica a un 52,7%. El riesgo de úlcera péptica, ajustado por edad, sexo, infección por *Helicobacter pylori* y el consumo de fármacos antiseoretos para la úlcera gástrica fue de OR: 2,80 (IC del 95%: 1,97 a 3,99) y para la úlcera duodenal fue de OR: 1,68 (IC del 95%: 1,22 a 2,33). El tratamiento con IBP consiguió una reducción del riesgo de úlcera péptica asociado al uso crónico de AAS o AINE (OR: 0,32; IC del 95%: 0,15 a 0,67); (nivel de evidencia III). Dicho de otra manera, el IBP consiguió una reducción absoluta del riesgo de úlcera péptica en pacientes de edad avanzada de AAS o AINE de forma crónica de un 34,6%, con un NNT para evitar una úlcera péptica en adultos mayores usuarios de AAS o AINE de forma crónica de 3. En cambio, el tratamiento concomitante de AAS o AINE de forma crónica asociados con antiH2 en pacientes de edad avanzada se asoció con un riesgo significativamente mayor de úlcera péptica (OR 6,26; IC del 95%: 2,56 a 15,3); (nivel evidencia III). Estos hallazgos sugieren que en pacientes mayores que necesitan ser tratados con AAS o AINE durante un período largo de tiempo es recomendable asociar tratamiento con IBP (Grado de recomendación B).

Por otro lado, se ha encontrado un efecto dosis dependiente: al aumentar la dosis de un AINE más del doble de lo habitual, la toxicidad gastroduodenal aumenta aproximadamente en 10 veces⁴⁶.

Gastroprotección

Son muchos los casos en los que un paciente está recibiendo un tratamiento de larga duración con algún AINE, en muchos de ellos estará indicado el uso de un IBP como profilaxis primaria de una enfermedad ulcerosa péptica o de una eventual HDA, pero, como hemos comentado previamente en otros capítulos, no en todos. En nuestro medio, con cierta frecuencia, estamos asistiendo al uso de los IBP en situaciones clínicas en las que no están indicados, en las que las evidencias no recomiendan su utilización, dando lugar a una sobreutilización. Pero, por el contrario, tanto en nuestro país, como en otros países de nuestro entorno, como Italia, Holanda y Reino Unido, se dejan de prescribir alguno de estos preparados con fines gastroprotectores en pacientes en los que sí están indicados, infrautilización, entre el 76% y el 87% de los casos, con el consiguiente riesgo de EUP y complicaciones ulcerosas, como la HDA¹⁵¹.

Numerosos estudios han examinado el papel de los agentes gastroprotectores para minimizar el riesgo de hemorragia digestiva recurrente en pacientes que requieren tratamiento crónico con AINE. En la Guía Scottish Intercollegiate Guidelines Network¹⁴², un ECA¹⁵² examinó el uso de 400 µg/día misoprostol en combinación con 500 mg/día de naproxeno comparado con 1.000 mg/día de nabumetona, durante 24 semanas. La proporción de pacientes que sufrieron eventos gastrointestinales mayores a las 24 semanas fue similar en ambos grupos (31,1% en el grupo de naproxeno más misoprostol, en comparación con 28,9% en el grupo de nabumetona, p=0,93). Este estudio sugiere que ninguna de las dos pautas reducía el riesgo de complicaciones ulcerosas; además, dosis más altas de misoprostol se asociaban con una alta incidencia de la diarrea y ambos fármacos tienen un riesgo similar de complicaciones (nivel de evidencia Ib).

Según Clinical Knowledge Summaries¹⁵³ como opciones para reducir los eventos adversos gastrointestinales en una persona mayor de 65 años, con alto riesgo, que precise tratamiento con AINE oral de larga duración es necesario prescribir concomitantemente un fármaco gastroprotector.

En otro ECA¹⁵⁴ se evaluaron la gastroprotección y la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* (HP). Se compararon omeprazol, 20 mg/día, con la erradicación de HP y los resultados se dieron en prevención de recurrencias de HDA. Se compararon usuarios de AAS a dosis bajas (80 mg) y pacientes con artritis que tomaban naproxeno, 500 mg dos veces al día. Después de seis meses, la probabilidad de recidiva hemorrágica entre los usuarios de AAS fue de 1,9% tras la erradicación, frente al 0,9% en el grupo con omeprazol, siendo la diferencia absoluta del 1% (IC del 95%: 1,9 a 3,9%); (nivel de evidencia Ib). En los pacientes con naproxeno, la probabilidad de recidiva hemorrágica fue de 18,8% tras la erradicación frente al 4,4% en el grupo con omeprazol, diferencia absoluta de 14,4% (IC del 95%: 4,4 a 24,4%), p=0,005 (nivel de evidencia Ib). Con estos resultados, omeprazol (20 mg/día) es superior a la estrategia de erradicar HP en la prevención de hemorragia digestiva recurrente en pacientes que toman AINE sin AAS. Por otro lado, la erradicación de HP, por sí sola, es tan efectiva como el tratamiento de mantenimiento con omeprazol en la prevención de HDA recurrente en pacientes que toman AAS a dosis bajas¹⁴² (nivel de evidencia Ib).

Un reciente estudio de coste-utilidad¹⁵⁵ revela que en pacientes con edad mayor o igual a 65 años en tratamiento con AINE, la prescripción de un IBP es, económicamente recomendable (nivel de evidencia Ia).

En una revisión¹⁴², en tres ECA, en pacientes con sangrado por úlcera péptica previa, sin otros factores de riesgo añadido, en los que se comparaba la seguridad de un inhibidor selectivo, COX-2, usado de forma crónica, con una combinación de un AINE no selectivo y un IBP y se medían los resultados en incidencia de hemorragia y otras complicaciones ulcerosas, se encontraron tasas similares de resangrado por úlcera a los seis meses: 6,4% (IC del 95%: 4,3 a 8,4) en el grupo que consumió diclofenaco (75 mg/12h) junto con omeprazol (20 mg/24h), frente al 4,9% (IC del 95%: 3,1 a 6,7) en aquellos que tomaban celecoxib, 200 mg/12h¹³⁶ (nivel de evidencia Ia). En un ensayo similar¹⁵⁶, la probabilidad de úlcera recurrente a los 6 meses fue del 24,1% en el grupo de celecoxib frente al 32,3% en el grupo de diclofenaco más omeprazol, aunque la diferencia encontrada, -8,2%, no era estadísticamente significativa IC del 95%: -19,5% a 2,9%; p= 0,15 (nivel de evidencia Ia).

Otro ensayo¹⁵⁷, en el que se compara celecoxib 200 mg/24h con naproxeno 750 mg/24h en combinación con lansoprazol 30 mg/24h, tras la cicatrización de las úlceras complicadas inducidas por AINE y la erradicación de *H. pylori*, no ha demostrado que los inhibidores COX-2 sean más seguros que la combinación de AINE no selectivo y un IBP. Después de 24 semanas, 4 de 120 pacientes (3,7%; IC del 95%: 0,0% a 7,3%) en el grupo de celecoxib frente a 7 de 122 (6,3%; IC del 95%: 1,6% a 11,1%) en el de naproxeno con lansoprazol desarrollaron alguna complicación ulcerosa (diferencia absoluta de -2,6%; IC del 95%: 9,1% a 3,7%); (nivel de evidencia Ia). Por otro lado, otro ECA¹⁵⁸ comparó una combinación de celecoxib, 200 mg/12h y esomeprazol 20 mg/24h con celecoxib sólo, 200 mg/12h, en la prevención de la hemorragia por úlcera recurrente en pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva secundaria a AINE en los que fue necesario continuar dicho tratamiento. Ninguno de los pacientes del grupo de celecoxib más esomeprazol, frente a 12 pacientes (8,9%) en el grupo de celecoxib, desarrollaron hemorragia digestiva por úlcera recurrente en los 13 meses de seguimiento, siendo la diferencia estadísticamente significativa, IC del 95%: 4,1 a 13,7; p=0,0004 (nivel de evidencia Ia).

No hay evidencia sólida de que la prescripción de un inhibidor de COX-2 más un IBP ofrezca ninguna ventaja significativa respecto a la prescripción de un AINE tradicional con un IBP en la prevención de complicaciones gastrointestinales. En este sentido, un estudio¹⁴⁷ examinó los registros médicos de casi medio millón de personas mayores (98% hombres; edad media 74 años) en EE.UU. Después de ajustar por posibles factores de confusión, el OR de eventos gastrointestinales superiores graves en pacientes que tomaban inhibidores de COX-2 respecto a los que no los tomaban fue de 1,8; (IC del 95%:1,5 a 2,0) y también de 1,8 (IC del 95%: 1,6 a 2,0) durante la exposición a otros AINE. Cuando se prescribió un IBP de forma simultánea, la OR descendió en los dos grupos, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos: OR: 1,1 (IC del 95%: 0,6 a 5,2) en los pacientes en tratamiento con inhibidores COX-2 más IBP y OR: 1,1 (IC del 95%: 0,7 a 4,6) en los pacientes con AINE más IBP¹⁴⁷ (nivel de evidencia III).

Un reciente Consenso Internacional sobre el manejo de pacientes con hemorragia digestiva alta no varicosa¹⁵⁹, recomienda, entre otros, que en los pacientes con antecedentes de HDA de origen ulceroso que requieran un COX-2, debería de utilizarse un IBP en combinación, mejor que el inhibidor COX-2 solo, para reducir el riesgo de hemorragia recurrente. Grado de recomendación A.

En los pacientes ancianos con antecedentes de hemorragia por AAS antes de iniciar tratamiento de prevención secundaria de forma crónica, se recomienda comprobar la presencia de infección por *Helicobacter pylori* (si éste es positivo, se debe instaurar previamente tratamiento erradicador¹³⁹). Por considerarse el antecedente de hemorragia digestiva como factor de riesgo, se recomienda el uso concomitante de dosis bajas de AAS con un IBP a dosis completa¹⁴⁰.

PUNTOS CLAVE:

- Se recomienda prescribir un IBP en pacientes mayores de 60 años a los que se pauta AINE de forma prolongada y/o a dosis altas. Grado de recomendación A.
- Se recomienda asociar un IBP en pacientes mayores de 60 años con antecedentes de HDA a los que se pauta un inhibidor COX-2 de forma crónica. Grado de recomendación A.
- Se recomienda prescribir AINE o inhibidor COX-2 en la menor dosis efectiva por un período de tiempo lo más corto posible. Grado de recomendación A.

Capítulo 7

EN UN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON ANALGESICOS NO AINE,
¿TENGO QUE PRESCRIBIR UN IBP PARA REDUCIR EL RIESGO DE HDA?

7.1 INTRODUCCIÓN

La administración de analgésicos no AINE e IBP está bastante extendida, pero ¿son gastrolesivos?, ¿indicamos bien estos dos tipos de fármacos? ó ¿los indicamos de forma correcta cuando lo hacemos de manera conjunta? Son preguntas que se tiene plantear cada médico en la consulta cuando decide iniciar una terapia con analgésicos no AINE. En este capítulo, basado en el publicado por Lanas en 2003¹⁶⁰, trataremos de darle respuesta.

7.2 CONTENIDO

En el estudio realizado por Laporte²² en 18 hospitales de España (un 80% de los pacientes) e Italia, sobre una población de casi 11 millones de años-persona, se estudiaron los riesgos de hemorragia gastrointestinal de los AINE y de los analgésicos no AINE (nivel de evidencia III). Ver Tabla 8.

Paracetamol

El paracetamol a dosis altas es un inhibidor leve y reversible de la COX-1. Sin embargo, inhibe la síntesis de prostaglandinas en el tejido cerebral, pero no a nivel de las plaquetas o de la mucosa gástrica, por lo que teóricamente es difícil afirmar que pueda tener efectos tóxicos gastrointestinales severos. Hasta el momento no hay estudios que indiquen que paracetamol inhiba la COX-1 en mucosa gástrica^{161,162}.

Ensayos clínicos aleatorios, en voluntarios sanos y jóvenes, mediante estudios endoscópicos, han demostrado que el paracetamol tomado durante una semana no produce daño en la mucosa gástrica, de forma similar al placebo^{163,164,165}. En el ECA publicado por Bradley¹⁶⁶ tras 4 semanas de seguimiento no se encontraron diferencias en los efectos adversos gastrointestinales (leves) en pacientes tratados con paracetamol (4 g/24h) o dosis bajas de ibuprofeno (1.200 mg/24h) o dosis altas de ibuprofeno (2.400 mg/24h). En el grupo tratado con ibuprofeno a dosis altas 2 pacientes de los 61 estudiados presentaron un resultado positivo en el test de sangre oculta en heces durante el tratamiento. Más recientemente Geba¹⁶⁷ analizó la eficacia de rofecoxib (12,5 ó 25 mg/24h), celecoxib (200 mg/24h) y paracetamol a dosis altas (4.000 mg/24h) en pacientes con artrosis de rodilla durante 6 semanas, encontrando un perfil de seguridad gastrointestinal muy similar en los tres fármacos, ya que ningún paciente presentó hemorragia gastrointestinal, perforación o ulceración durante el seguimiento.

La mayor parte de los estudios no demuestran un incremento del riesgo de hemorragia digestiva con paracetamol. Dos ensayos clínicos han encontrado una asociación del paracetamol con síntomas gastrointestinales (náuseas, diarrea, dolor abdominal) superior a la administración de ibuprofeno (13,1%), aunque no estadísticamente

significativa ($p > 0,005$) y con un seguimiento de sólo 7 días¹⁶⁸, o en el caso de Silverfield en el grupo con asociación de paracetamol y tramadol no se registraron efectos gastrointestinales graves aunque si aparecieron náuseas, vómitos y mareos tras un seguimiento de 10 días¹⁶⁹ (nivel de evidencia Ia).

Respecto a la dosis de paracetamol se ha considerado que a dosis de hasta 4 g/24h es igual de seguro para el tracto gastrointestinal que el placebo o los inhibidores COX-2, si bien el ECA de Bradley tiene unas pérdidas a las 4 semanas de seguimiento del 22%¹⁶⁶, y en el de Geba solo un 79% de los pacientes completaron el estudio, que se suspendió además antes en los pacientes tratados con paracetamol debido a la falta de eficacia que en los pacientes tratados con inhibidores COX-2 (31% versus 18% -19%)¹⁶⁷ (nivel de evidencia Ib). Laporte²² estudió si el efecto era dosis dependiente, encontrando que dosis bajas de paracetamol ≤ 650 mg tenían una OR: 0,9 (IC del 95%: 0,7 a 1,2); para las dosis intermedias (651-1.949 mg) aumentaba a OR: 1,8 (IC del 95%: 1,3 a 2,4), pero descendía ligeramente para las dosis mas altas (≥ 1.950 mg) a OR: 1,5 (IC del 95%: 0,9 a 2,6).

Desde hace varios años se está investigando si la administración de paracetamol puede influir de alguna forma en la toxicidad gastrointestinal de los AINE. En este sentido se realizaron algunos estudios de casos y controles que sugirieron que la administración previa del paracetamol a dosis inferior a 2 g/24h reducía los efectos tóxicos gastrointestinales de los AINE, del AAS y del alcohol, demostrados por endoscopia.^{170,171} (nivel de evidencia III). Estos trabajos fueron realizados durante períodos cortos de tiempo por lo que no se pueden extrapolar a la práctica clínica del tratamiento de enfermedades crónicas ni a dosis mayores a 2 g/24h de paracetamol¹⁷².

Más recientemente, estudios retrospectivos de casos y controles han sugerido que la co-administración de paracetamol a dosis mayor a 2 g/24h con AINE clásicos incrementa las complicaciones gastrointestinales de los AINE^{173,174} (nivel de evidencia III). Sin embargo, estos estudios tienen importantes limitaciones, tales como el que la población a la que se prescribió el paracetamol tenía más factores de riesgo para padecer toxicidad gastrointestinal y que no se recogieron otra serie de factores que podían influir en la toxicidad gastrointestinal¹⁷².

No hay datos concluyentes sobre la modificación del riesgo gastrointestinal con la administración de paracetamol de forma concomitante con AINE. Tampoco hay datos concluyentes con la administración concomitante de paracetamol e inhibidores COX-2, por lo que se recomienda seguir las mismas recomendaciones que cuando se utilizan solamente inhibidores COX-2¹⁷³.

Metamizol

Metamizol es un analgésico de muy amplio uso en la práctica clínica. Inhibe débilmente prostaglandinas, habiéndose sugerido que es seguro y bien tolerado. No obstante, en un estudio realizado en voluntarios sanos se observaron lesiones en la mucosa gástrica más frecuentes y más severas en comparación con placebo (aunque sin alcanzar diferencia estadística) tras 15 días de tratamiento a la dosis de 3 g/24h, pero no con 1,5 g/24h¹⁷⁵ (nivel de evidencia II).

En un estudio de casos y controles¹⁷⁶ dirigido a analizar el riesgo de hemorragia gastrointestinal alta asociado con el uso de analgésicos no opioides y AINE se observó

que metamizol y propifenazona no incrementaban significativamente dicho riesgo. No obstante, metamizol mostró tendencia hacia un aumento de hemorragia de origen duodenal aunque no fue estadísticamente significativo (OR: 2,4; IC del 95%: 0,9 a 6,4) y para hemorragia de cualquier origen aunque tampoco fue significativo (OR: 1,6; IC del 95%: 0,8 a 3,1). La tendencia fue menor para la hemorragia de origen gástrico pero igualmente no significativa (OR:1,2; IC del 95%: 0,4 a 3,3); (nivel de evidencia III). En otro estudio de casos y controles¹⁷⁷ para evaluar el riesgo de hemorragia digestiva alta con analgésicos comúnmente usados como alternativa a los AINE, con el metamizol, pero no tramadol ni paracetamol, mostró incremento del riesgo estadísticamente significativo (OR: 2,7; IC del 95%: 1,3 a 5,4), aunque éste fue ligero (nivel de evidencia III).

Respecto al riesgo de complicaciones gastrointestinales por analgésicos no incluidos como AINE, en una revisión sistemática¹⁷⁸ dirigida a evaluar la eficacia analgésica y los efectos adversos de una única dosis de metamizol para el tratamiento del dolor postoperatorio, no fue posible analizar la incidencia de efectos adversos gastrointestinales por falta de datos; no obstante, se pudo observar que en los pocos estudios que hacían referencia a los mismos, o bien no se habían presentado o fueron escasos y de poca significación como náuseas o malestar epigástrico (nivel de evidencia Ia).

No hay estudios sobre la utilización de protección gástrica con IBP para la prevención del riesgo gastrointestinal de metamizol.

7.3 PUNTOS CLAVE

- No se recomienda gastroprotección en pacientes en tratamiento con paracetamol a dosis de hasta 4 g/día. Grado de recomendación A.
- En pacientes que toman paracetamol y AINE se sugiere realizar la gastroprotección que esté recomendada por la utilización de los AINE, independientemente de la dosis de paracetamol. Grado de recomendación C.
- En pacientes que toman paracetamol e inhibidores COX-2 se sugiere realizar la gastroprotección que esté recomendada por la utilización de los inhibidores COX-2, independientemente de la dosis de paracetamol. Grado de recomendación C.
- Metamizol, pero no tramadol ni propifenazona, parece inducir un ligero incremento del riesgo de hemorragia digestiva alta. Podría sugerirse la utilización de IBP en pacientes de alto riesgo. Grado de recomendación C.

Capítulo 8

EN UN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON ANTIAGREGANTES,
¿TENGO QUE PRESCRIBIR UN IBP PARA REDUCIR EL RIESGO DE HDA?

8.1 INTRODUCCIÓN

La administración de antiagregantes e IBP está bastante extendida, pero ¿indicamos bien estos dos tipos de fármacos? ó ¿los indicamos de forma correcta cuando lo hacemos de manera conjunta? Son preguntas que se tiene plantear cada médico en la consulta cuando decide iniciar una terapia con antiagregantes. En este capítulo trataremos de dar una respuesta a ambas preguntas.

8.2 CONTENIDO

No es el objetivo de la guía desarrollar las indicaciones de los fármacos antiagregantes, sino de la prevención de los efectos secundarios GI que pueden derivar de ellos.

La elevada prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (tabaco, HTA, diabetes, hipercolesterolemia) y la necesidad de prevención secundaria con terapia antiagregante hacen que los efectos secundarios nocivos sean bien conocidos, así como su gravedad, mereciendo mención especial la hemorragia gastroduodenal.

Los fármacos más utilizados, dentro del amplio espectro de principios antiagregantes, son ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel, ticlopidina y dipiridamol. Como prevención primaria se aconseja el uso de ácido acetilsalicílico o, en caso de alergia o intolerancia el clopidogrel. En ocasiones en prevención secundaria se recomienda el uso incluso de dos antiagregantes, entre los que se incluye el dipiridamol o de anticoagulante más dipiridamol.

En una revisión de antiagregantes plaquetarios, AAS, se encontró una OR de 2 para sangrado gastrointestinal y hemorragia grave, y una OR de 1,5 para los síntomas gastrointestinales que conducen a la retirada de tratamiento¹⁷⁹ (nivel de evidencia I). En otro estudio, tras un seguimiento de casi 11 millones de años-persona, se compararon a 2.813 nuevos casos de HDA debida a una lesión gástrica o duodenal con 7.193 controles en España. Los resultados indican que en nuestro medio un 14,5% de los casos de HDA, es decir 58 por millón de habitantes y año, son atribuibles a antiagregantes plaquetarios¹⁷ (nivel de evidencia III).

Uno de los efectos secundarios ampliamente estudiados del ácido acetyl salicílico (AAS) es que produce sangrado gastrointestinal (nivel de evidencia Ia)¹⁸⁰. Respecto a la dosis en la que produce este efecto, incluso dosis bajas se asocian con un aumento del riesgo de sangrado. Así, en la revisión sistemática de Mc Quaid¹⁶, dosis bajas de AAS se relacionan con escaso riesgo de sangrado GI severo y se concluía que el incremento en el riesgo absoluto de sangrado GI severo con dosis bajas de AAS es muy pequeño comparado con clopidogrel (nivel de evidencia Ia). No hay pruebas de que el uso de

preparados con recubrimiento entérico reduzca el riesgo de la hemorragia gastrointestinal⁶¹ (nivel de evidencia III). Ibáñez¹⁷ publicó los resultados en un estudio en nuestro país sobre el riesgo de HDA asociada al uso de antiagregantes plaquetarios y su prevención con fármacos gastroprotectores. El estudio muestra que la HDA asociada al AAS a dosis bajas es frecuente, y que el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) reduce el riesgo de manera importante. La incidencia de HDA atribuible al AAS a dosis bajas fue de 50,6 casos por millón y año (nivel de evidencia III).

En la profilaxis secundaria de la enfermedad vascular, el riesgo gastrointestinal es superado por los beneficios¹⁸¹ (nivel de evidencia Ia). En cambio, en la profilaxis primaria de la enfermedad vascular la razón de riesgo es menor^{180,182} (nivel de evidencia Ia). Con dosis bajas de AAS, la tasa de incidencia de hemorragia GI grave fue de 1/500 años-persona en la prevención de trombosis¹⁸³ (nivel de evidencia Ib).

Clopidogrel está autorizado como una alternativa a AAS para la prevención secundaria del infarto de miocardio e ictus en pacientes con infarto de miocardio previo, accidente cerebrovascular isquémico o enfermedad arterial periférica. En comparación con AAS, el clopidogrel se asoció con un menor riesgo de sangrado GI¹⁸⁴ (nivel de evidencia Ib).

Ticlopidina tiene una eficacia similar a clopidogrel, pero aumentó el riesgo de efectos adversos, incluyendo la neutropenia¹⁸⁵ (nivel de evidencia III).

Dipiridamol, en el estudio ESPS-2, no se asoció con aumento del sangrado en comparación con el placebo¹⁸⁶ (nivel de evidencia Ib).

En los pacientes que sufren de intolerancia gástrica a AAS, las opciones son la reducción de la dosis de AAS a la dosis mínima efectiva (75 mg), cambiar a las preparaciones con recubrimiento entérico o añadir concomitantemente gastroprotección, como antiácidos, misoprostol, IBP o antiH2¹⁸⁷, o cambiar a otro agente antitrombótico como dipiridamol, clopidogrel o warfarina (nivel de evidencia III).

El uso de IBP ha disminuido la frecuencia de este efecto secundario, pero esta asociación, IBP en pacientes que toman antiagregantes de forma crónica, sólo ha demostrado ser coste-efectiva en pacientes de alto riesgo¹⁸⁸ (nivel de evidencia Ia).

Según las recomendaciones de diversas guías¹⁸⁹ entre las que destacan la del NHS (National Institute for Health and Clinical Excellence)¹⁹⁰ y la de la Agencia Estadounidense reguladora de medicamentos, FDA¹⁹¹, las principales medidas para aplicar en las personas que toman AAS (nivel de evidencia Ia) son: 1) emplear bajas dosis de AAS (75 mg/24h). Esta medida es más efectiva que el uso de mayores dosis en forma de preparados con cubierta entérica, ya que a pesar de haberse demostrado con ellos una disminución de signos endoscópicos de lesiones gastroduodenales, no se ha demostrado una mayor protección frente a la hemorragia digestiva¹⁹²; 2) evitar el uso concomitante de AAS con AINE aunque la primera se utilice a dosis bajas; 3) ingerir AAS después de las comidas; 4) reducir o suspender en la medida de lo posible el uso concomitante de fármacos que aumenten el riesgo de sangrado; 5) abandonar o reducir hábitos tóxicos como alcohol y tabaco.

En estas guías también se describen otras estrategias de manejo para aplicar a los pacientes que presentan alto riesgo de sangrado digestivo cuando se usan antiagregantes

como son: 1) el empleo de AAS a bajas dosis junto con IBP, ya que no hay evidencia científica de la protección del riesgo de sangrado digestivo en estos pacientes usando ranitidina u otros antiH2. En el estudio FAMOUS⁷³ se objetivó protección gástrica con famotidina pero no duodenal (nivel de evidencia Ib). Cabe destacar que las úlceras duodenales son las más frecuentemente relacionadas con el uso de antiagregantes (nivel de evidencia Ib); 2) si se indica clopidogrel solo ó clopidogrel junto con AAS hay que evitar el uso de IBP^{193,194}. En este mismo capítulo se hará referencia a la actitud a seguir en el caso de precisar protección digestiva; 3) descartar la existencia y, en su caso, efectuar tratamiento erradicador del *Helicobacter pylori* en los pacientes que tienen historia de enfermedad ulcerosa o de sangrado gastroduodenal, salvo que ya se haya hecho previamente.

Respecto al tratamiento erradicador del *Helicobacter pylori* (HP), un metanálisis¹⁹⁵ concluyó que la erradicación es más efectiva que la asociación de un IBP en la prevención de nuevas hemorragias por úlcera péptica (nivel de evidencia Ia). Posteriormente, el Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Gastroenterología en 2008 llegaron a un consenso sobre las estrategias de prevención de hemorragia digestiva¹³³, destacando entre otros la importancia de detectar infección por *Helicobacter Pylori* en las personas con historia de úlcera digestiva no complicada o sangrado ulceroso y tratamiento si procede (nivel de evidencia Ia), aunque no se pueda demostrar que la úlcera anterior se deba a fármacos gastrolesivos (nivel de evidencia Ia)¹⁹⁶.

En cambio cuando se ha estudiado la eficacia de la erradicación de HP en pacientes con antecedentes de úlcera que están en tratamiento con antiagregantes los resultados son contradictorios. Así en el estudio de Chan²¹⁹ tras un seguimiento de 12 meses a 320 pacientes, 161 en tratamiento con clopidogrel, y 159 con AAS mas IBP, se identificaron 14 casos de resangrado GI, 13 en el grupo en tratamiento con clopidogrel y 1 en el de AAS mas IBP. Ninguno de los 14 casos fueron HP positivos (nivel de evidencia Ib). En el estudio de seguimiento de Ng¹⁹⁷ no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,15$) respecto a la infección previa con HP entre los pacientes con resangrado gastrointestinal 7/9 (77,8%) y los que no recaían 27/58 (46,6%) tras un año de seguimiento en tratamiento con clopidogrel. Además, cinco pacientes con antecedentes de sangrado gastrointestinal y en tratamiento con clopidogrel presentaron resangrado a pesar del éxito en la erradicación de la infección por HP. Por lo que los autores concluyen que en su estudio la erradicación de HP por sí sola no es eficaz en la prevención de la recurrencia de úlcera péptica en el seguimiento a largo plazo de pacientes de alto riesgo tratados con clopidogrel (nivel de evidencia III). Se necesitan más estudios para aclarar la eficacia de la erradicación de HP en la reducción de la aparición de la úlcera péptica en pacientes de alto riesgo sin antecedentes de sangrado o úlcera gastrointestinal que toman clopidogrel.

En el caso de los pacientes que hayan presentado sangrado digestivo asociado al uso de AAS, la actitud a seguir no es la sustitución de AAS por clopidogrel, sino que se ha demostrado mayor efectividad en la asociación de AAS con un IBP¹⁹⁸ (nivel de evidencia Ia). Esto discrepa de las recomendaciones de las guías americanas¹⁹⁹ pero se ha visto mayor eficacia en, como se ha dicho, el uso de dosis bajas de AAS con IBP^{16,200}. Todos han demostrado la misma eficacia sin haberse encontrado diferencias en los diversos estudios. Este mismo efecto protector no se consigue con antiH2 como ranitidina (nivel de evidencia Ia), así el tratamiento concomitante con antiH2 se asoció

con un riesgo significativamente mayor de úlcera péptica, en pacientes en tratamiento con AINE o con AAS tanto de forma aguda (OR = 10,9; IC del 95%: 3,87 a 30,9) como crónica (OR = 6,26; IC del 95%: 2,56 a 15,3).

Interacción clopidogrel con IBP.

En la actualidad es un tema controvertido la asociación de clopidogrel e IBP por la falta de estudios concluyentes experimentales y por los resultados contradictorios de los estudios observacionales existentes. Se intenta a continuación realizar una síntesis de la situación del tema y las recomendaciones realizadas por la Agencia Española del Medicamento.

En el estudio realizado por Jurklink²⁰¹, que incluía 13.636 pacientes se objetivó una atenuación de los beneficios del clopidogrel cuando éste se asociaba a IBP distinto de pantoprazol, aumentando el riesgo de muerte o de reingresos tras el alta, por infarto agudo de miocardio (OR ajustado: 1,27, IC del 95% 1,03 a 1,57). La explicación a que esta circunstancia no se diese con pantoprazol es que éste no inhibe el citocromo P450, ya que utiliza diferente vía metabólica que el clopidogrel (nivel de evidencia III).

Tampoco está clara la magnitud del riesgo asociado a esta interacción ni la influencia de factores genéticos en este tipo de interacciones medicamentosas. En un análisis genotípico de los pacientes incluidos en los ensayos CURE y ACTIVA A, se concluye que el efecto de clopidogrel comparado con placebo es consistente, independientemente del carácter metabolizador de los pacientes²⁰².

Existen más estudios con resultados controvertidos sobre este tema. El análisis de O'Donoghue²⁰³, en el que se valoró *in vitro* la agregación de las plaquetas en 99 pacientes asignados aleatoriamente a tomar clopidogrel sin IBP o clopidogrel con IBP, se objetivó que los pacientes en los que se asoció el IBP tuvieron una menor respuesta a clopidogrel a las 24 horas que en los que no se asoció dicho fármaco (nivel de evidencia Ia). En el estudio prospectivo de Cuisset²⁰⁴, realizado en pacientes sometidos a intervenciones percutáneas coronarias, se evaluó la respuesta *in vitro* de las plaquetas en 104 pacientes tratados con AAS y clopidogrel (150 mg/24h), asignados aleatoriamente a recibir omeprazol o pantoprazol, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos (nivel de evidencia IIa), hecho que difiere del estudio de Jurklink.

En espera de estudios experimentales más fiables y aclaratorios, la agencia reguladora de la administración de alimentos y fármacos en Estados Unidos (FDA)²⁰⁵ recomienda continuar con la prescripción de clopidogrel debido a que sus beneficios han sido demostrados en la prevención de eventos trombóticos, reevaluando siempre la necesidad y la indicación adecuada de asociar un inhibidor de la bomba de protones (nivel de evidencia Ia).

En la guía CKS (Clinical Knowledge Summaries) del Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido, basada en las recomendaciones de la Agencia reguladora de Medicinas y Productos de Salud (Medicines and Healthcare products regulatory Agency; MHRA)⁴⁷ y en las de la Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency, EMA)^{206, 207}, así como en el informe EPAR de Plavix²⁰⁸, se vuelve a hacer hincapié en evitar el uso concomitante de clopidogrel e IBP (aunque en un principio se recomendaba evitar todos, ahora parece que la recomendación se restringe a evitar omeprazol y esomeprazol) y se recomienda, en los casos en los que sea preciso

usar gastroprotección, utilizar un antiH2 diferente de la cimetidina a dosis dobles de lo habitual²⁰⁹ (nivel de evidencia Ia). Comparando clopidogrel solo con clopidogrel asociado a omeprazol o lansoprazol, en este último grupo clopidogrel es menos efectivo. Comparando clopidogrel solo y clopidogrel más antiH2 (excepto cimetidina), no hay evidencias concluyentes. Sólo en los casos de alto riesgo de hemorragia digestiva en los que sea imprescindible la asociación de un IBP se recomendaba la separación de ambos fármacos al menos 12 horas, ya que se estima que la vida media de los IBP en plasma es de este tiempo, aunque la eficacia de esta medida no ha quedado demostrada en estudios analíticos.

En la nota informativa de abril del 2010 de la AEMPS²⁰⁶ (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) sobre interacción de clopidogrel con los IBP en la que se realiza una actualización de la información disponible y de las recomendaciones de uso se emiten las siguientes pautas de actuación a los profesionales sanitarios: en pacientes en tratamiento con clopidogrel se desaconseja el uso concomitante de omeprazol o esomeprazol, excepto que se considere estrictamente necesario. En este último caso, no se recomienda espaciar en el tiempo la administración de ambos medicamentos, ya que no previene la interacción entre clopidogrel y omeprazol o esomeprazol²¹⁰ (nivel de evidencia Ib). Estas recomendaciones no se aplican actualmente al resto de IBP ya que, aunque no puede descartarse completamente esta interacción, la evidencia disponible no apoya esta precaución^{206,211} (nivel de evidencia Ib). En cualquier caso, se recomienda valorar individualmente la necesidad del tratamiento con IBP en pacientes tratados con clopidogrel y los beneficios esperados del mismo en relación a sus posibles riesgos. Se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel junto con otros inhibidores de CYP2C19 diferentes a omeprazol o esomeprazol como son fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloramfenicol, excepto que se consideren estrictamente necesarios^{133,206}, (nivel de evidencia III).

Estudios observacionales realizados por Stanet²¹² y Yasuda²¹³ muestran un incremento de eventos cardiovasculares en pacientes tratados simultáneamente con clopidogrel e IBP (nivel de evidencia IIa). No obstante, los resultados de estos estudios pueden estar sometidos a diversos factores de confusión, incluidos el de confusión por la indicación del fármaco. Sin embargo, también se dispone de análisis a posteriori de ensayos clínicos controlados realizados por Dunn²¹⁴ y Wallentin²¹⁵, que no confirman estos resultados (nivel de evidencia Ib). Cabe destacar que actualmente no se dispone de ensayos clínicos controlados diseñados para evaluar si existe un incremento en la morbi-mortalidad cardiovascular relacionado con esta interacción, ya que el ensayo clínico en el que se evalúa como variable principal el efecto gastroprotector de omeprazol y como variable secundaria los efectos protectores cardiovasculares de la terapia antiagregante dual se interrumpió prematuramente²¹⁶. En consecuencia, no hay datos concluyentes disponibles por lo que estamos hablando de recomendaciones y no de indicaciones definitivas. No obstante, para poder mejorar el conocimiento de este tema, es importante la notificación de todas las sospechas de reacciones adversas al servicio de farmacovigilancia correspondiente.

Autores como Saiz LC, Álvarez J y Martínez H²¹⁷ han discrepado en este debate acerca de la potencial interacción y su impacto clínico entre clopidogrel y los IBP. Las causas de estas discrepancias se deben fundamentalmente al hecho de que la AEMPS

trasladó a los profesionales sanitarios españoles las recomendaciones europeas de la EMA publicadas tras la emisión de dos informes por la FDA. Ésta emitió el segundo informe basado principalmente en los resultados de cuatro estudios farmacodinámicos solicitados a los laboratorios fabricantes de clopidogrel. Estos estudios refieren sus conclusiones a una dosis de omeprazol inusualmente elevada en la práctica clínica (80 mg/24h) mientras que la dosis habitual en gastroprotección es de 20 mg/24h, no aportan información acerca de la relevancia clínica de la interacción y no existe referencia comparativa con respecto a otros IBP exceptuando pantoprazol 80 mg/24h, utilizado igualmente a una dosis muy superior a la recomendada en gastroprotección (40 mg/24h). Además, señalan que omeprazol 80 mg/24h y pantoprazol 80 mg/24h no son dosis equipotentes, lo que sugiere que los resultados de los estudios pueden presentar un sesgo por partida doble (dosis muy elevada y no comparable), propiciando de facto un resultado global desequilibrado a favor de pantoprazol. Por último, todo parece fiarse a la mayor capacidad inhibitoria del CYP2C19 por omeprazol frente a pantoprazol, lo que, siguiendo este argumento, debería haber llevado a desaconsejar taxativamente el uso de lansoprazol, su inhibidor más potente, y a recomendar rabeprazol como el teóricamente menos implicado en este mecanismo. Con este escenario y ante la ausencia de un abordaje o justificación razonados sobre estos aspectos por parte de las agencias reguladoras, parece sensato concluir que la incertidumbre acerca de un potencial “efecto de clase” entre los distintos IBP comercializados aún persiste.

Prevención de la hemorragia digestiva recurrente en los pacientes que precisan antiagregación de forma crónica

Debido a la gravedad de las consecuencias de las hemorragias digestivas y la efectividad de los fármacos antiagregantes en la prevención de los efectos adversos, se han realizado ensayos clínicos aleatorios para establecer la eficacia del uso de inhibidores de la bomba de protones como gastroprotección en pacientes que precisan antiagregación, encontrándose todo el apoyo al uso concomitante de estos fármacos tanto en pacientes con resultado positivo como negativo en el test de Helicobacter. No obstante, no hay datos concluyentes sobre qué IBP es más eficaz y coste-efectivo que el resto²¹⁸ (nivel de evidencia Ib).

Así pues, se han objetivado los siguientes riesgos de sangrado digestivo recurrente en pacientes que precisan antiagregación al año de reiniciar la misma tras la hemorragia, comprobando una gran reducción del mismo cuando se utilizan dosis bajas de AAS junto con IBP: Con bajas dosis de AAS (100 mg/día), riesgo de resangrado del 14%. Sustituyendo AAS por clopidogrel (75 mg/día): 8,6%. Uso concomitante de AAS a bajas dosis (100 mg/día) con IBP: riesgo del 1%²¹⁹ (nivel de evidencia Ib).

8.3 PUNTOS CLAVE

- En pacientes menores de 60 años, sin síntomas de patología digestiva y sin antecedentes de úlcera péptica ni HDA, en tratamiento crónico con AAS o antiagregantes, se recomienda no asociar IBP. Grado de recomendación A
- En pacientes con bajas dosis de AAS (75 mg/día) o con clopidogrel, sin otros factores de riesgo, se recomienda no asociar IBP. Grado de recomendación A
- Las medidas generales para evitar el riesgo gastrointestinal de los antiagregantes son:
 - Se recomienda utilizar la dosis eficaz menor. Grado de recomendación A
 - Se recomienda usar gastroprotección si:
 - Historia previa de úlcera o sangrado gastrointestinal. Grado de recomendación A
 - Tratamiento concomitante con AINE. Grado de recomendación A
 - Se propone usar gastroprotección si:
 - Tratamiento concomitante con anticoagulantes. Grado de recomendación B
 - Mayores de 60 años. Grado de recomendación B
 - Se sugiere usar gastroprotección si:
 - Tratamiento dual (AAS y clopidogrel). Grado de recomendación C
 - Se recomienda evitar el empleo concomitante de AINE. Grado de recomendación A
 - Se recomienda la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con antecedentes de sangrado gastrointestinal. Grado de recomendación A
- En pacientes en tratamiento con clopidogrel que precisen gastroprotección, se recomienda no asociar IBP y asociar un antiH2. Grado de recomendación A.
- En pacientes en tratamiento con clopidogrel concomitante con bajas dosis de AAS, se recomienda no asociar IBP y usar un antiH2. Grado de recomendación A
- En pacientes en tratamiento con clopidogrel que precisen IBP se propone no asociar omeprazol ni esomeprazol, y, en caso de ser inevitable, se propone usar pantoprazol. Grado de recomendación B
- En pacientes en tratamiento con AAS que tienen historia de sangrado gastrointestinal previo se propone asociar un IBP al tratamiento con AAS en lugar de sustituirlo por clopidogrel. Grado de recomendación B

Capítulo 9

EN UN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES,
¿TENGO QUE PRESCRIBIR UN IBP PARA REDUCIR EL RIESGO DE HDA?

9.1 INTRODUCCIÓN

La administración de anticoagulantes e IBP está bastante extendida, pero ¿indicamos bien estos dos tipos de fármacos? ó ¿los indicamos de forma correcta cuando lo hacemos de manera conjunta? Además ¿son necesarios en todos los casos? ¿Podría variar según el modelo de seguimiento del paciente anticoagulado? Son preguntas que se tiene plantear cada médico en la consulta cuando decide iniciar una terapia con anticoagulantes. En este capítulo trataremos de darle respuesta.

9.2 CONTENIDO:

Los anticoagulantes comercializados en nuestro país son warfarina y acenocumarol. Warfarina, según su ficha técnica²²⁰, está indicado en la profilaxis y/o tratamiento de trombosis venosas, y en el embolismo pulmonar; profilaxis y/o tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con fibrilación auricular y/o sustitución de válvulas cardíacas. Después de un infarto de miocardio, reduce el riesgo de muerte por infarto de miocardio recurrente así como por episodios tromboembólicos tales como ictus o embolización sistémica. En ficha técnica del acenocumarol²²¹ figuran como indicaciones el tratamiento y profilaxis de las afecciones tromboembólicas. Los agentes anticoagulantes no son por sí mismos ulcerogénicos, según NHS y NICE²²², se han identificado los siguientes factores de riesgo de sangrado gastrointestinal con la terapia de anticoagulante: la edad, el uso concomitante de algunos fármacos (AAS, AINES, clopidogrel), la existencia previa de úlcera péptica o el mal control de la terapia anticoagulante.

En nuestro país se usa más acenocumarol, aunque en países anglosajones como EEUU o Reino Unido la más utilizada es warfarina, por lo que la mayor parte de los estudios encontrados se refieren a ésta última, pero dada la similitud estructural con acenocumarol, la información, en términos generales, se puede aplicar a ambos²²³.

En pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular, para ayudar a tomar la decisión de pautar o no tratamiento anticoagulante, tras la escala CHADS2²²⁴, acrónimo de varios factores de riesgo establecidos: insuficiencia cardíaca (IC), hipertensión arterial (HTA), edad ≥ 75 años, diabetes mellitus (DM) y accidente cerebrovascular (ACV), que asignan un punto a cada uno de ellos excepto al antecedente de ACV, que suma dos. Se ha publicado recientemente una nueva escala, denominada CHA2DS2-VASc²²⁵, que enfatiza otros factores «moduladores» no recogidos previamente, como la enfermedad vascular y el sexo femenino, y recodifica la edad en tres categorías (< 65 años, entre 65 y 74 años, y ≥ 75 años).

Recientemente se han comercializado nuevos anticoagulantes como dabigatrán, rivaxorabán y apixabán, con la indicación de prevención tras intervención de prótesis de cadera o rodilla programadas y también en la fibrilación auricular no valvular. Pero a pesar de que existen datos de su eficacia, en revisiones actuales como la publicada en 2011 por Imízcoz y Erviti²²⁶, los autores concluyen que deben utilizarse con precaución o pueden estar contraindicados en un grupo importante de pacientes, especialmente los de edad avanzada y los de patología hepática o renal significativa. No se dispone de datos concluyentes sobre su seguridad a largo plazo y ya se están generando alertas de seguridad sobre un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con insuficiencia renal²²⁷. Su elevado coste limita la utilización de estos medicamentos. No está justificado sustituir el tratamiento anticoagulante oral actual por los nuevos fármacos anticoagulantes en aquellos pacientes en los que el tratamiento convencional sea bien tolerado y con controles estables. Se necesitan ensayos independientes para definir con precisión el papel de los nuevos fármacos en los pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Diferencias según el modelo de seguimiento.

En los pacientes en tratamiento con warfarina o acenocumarol, se debe ir controlando de forma periódica el INR, ya que un buen control requiere mantener al paciente en un rango estrecho, diferente según la patología por la que se le pautó. Existen tres modelos organizativos para hacerlo; inicialmente en nuestro país se llevaba desde los servicios hospitalarios de hematología. Posteriormente han sido los médicos de Atención Primaria los que han asumido el control de la mayor parte de los pacientes desde los centros de salud y en la actualidad, en algunas comunidades autónomas como Aragón se está ofreciendo, para algunos pacientes seleccionados, la posibilidad del autocontrol por parte del paciente, modelo que ya se ha utilizado previamente fuera²²⁸ y dentro de nuestro país²²⁹, aunque no se ha afianzado todavía.

El metanálisis de Heneghan²³⁰ identificó 14 ensayos clínicos de los cuales, 12, informaron como resultado las complicaciones hemorrágicas mayores y encontraron que en los estudios con pacientes que se autocontrolaban, existía una reducción significativa en los eventos hemorrágicos, (OR: 0,65; IC del 95%: 0,42 a 0,99), es decir, la automonitorización se asoció con una reducción significativa de un tercio de hemorragia grave. Excluyendo los cuatro estudios que se consideraron de baja calidad, aumentó la incertidumbre del efecto (OR: 0,66; IC del 95%: 0,37 a 1,16; $p = 0,15$). Un subgrupo de análisis post-hoc implica una mayor reducción de eventos hemorrágicos en pacientes controlados por el médico de familia (OR: 0,61; IC del 95%: 0,38 a 0,99, $p = 0,05$) que en atención especializada (OR: 0,82; IC del 95%: 0,31 a 2,17, $p = 0,68$).

En nuestro país, en el ensayo realizado por Menéndez-Jándula²²⁹, se comparó el control del tratamiento anticoagulante por un servicio de hematología hospitalario con el autocontrol por el paciente. En este ensayo aleatorizado no ciego, se compararon los resultados durante 12 meses en 368 pacientes que controlaban su terapia después de un entrenamiento con los resultados en 369 pacientes controlados en un servicio hospitalario. Los investigadores midieron el porcentaje de INR o tiempo en rango terapéutico como el resultado primario, y la frecuencia de hemorragia mayor o tromboembolismo como el resultado secundario. Aunque la diferencia entre los grupos respecto al INR era pequeña, el grupo de autocontrol experimentó significativamente menos eventos adversos mayores (2,2%) en comparación con el grupo de control hospitalario (7,3%), siendo la diferencia principalmente debida a menos eventos

tromboembólicos, ya que, al analizar por separado, la tasa de hemorragia grave fue de 1,9 en el grupo de tratamiento convencional y 1,1 en el grupo de autocontrol (siendo la diferencia de riesgos de 0,8; IC del 95%: -1,1 a 2,9). El grupo de autocontrol tuvo una menor tasa de hemorragias menores (14,9% vs 36,4%). La tasa de abandonos en el grupo de autocontrol sugiere que este tipo de atención no es adecuado para todos los pacientes anticoagulados.

Anticoagulación como causa de lesión gastrointestinal

En un estudio de casos-control realizado por Weil²³¹ para determinar los factores de riesgo para la hemorragia por úlcera péptica con tratamientos no AINE, se compararon 1.121 pacientes ingresados con hemorragia por úlcera péptica con 989 controles de población general. A partir de un modelo de regresión logística, se estimó el riesgo para diferentes variables, encontrando que fueron factores de riesgo independientes los anticoagulantes orales (OR: 7, 8; IC del 95%: 2,8 a 21,5), antecedente de úlcera péptica (OR: 3,8; IC del 95%: 2,6 a 4,9), tratamiento para insuficiencia cardíaca (OR: 5,9; IC del 95%: 2,3 a 13,1), uso de corticoides orales (OR: 2,7; IC del 95%: 3-4,5), tratamiento para diabetes (OR: 3,1; IC del 95%: 1,2 a 4,3), y tabaquismo actual (OR: 1,6; IC del 95%: 1,2 a 2,0). La odds ratio para el uso concomitante de AINE se multiplica para todos excepto para los actuales fumadores. Todos ellos en conjunto se consideran la causa del 45% de los ingresos por hemorragia digestiva por úlcera péptica en pacientes de más de 60 años, lo que, junto con las asociadas a AAS o el uso de AINE representan más del 80% de los factores predisponentes a la úlcera sangrante (nivel de evidencia III).

Copland²³², diseñó un estudio prospectivo durante 21 meses para evaluar la calidad del control anticoagulante y la incidencia de complicaciones hemorrágicas y accidente cerebrovascular. Se estudiaron dos grupos según la edad: 328 pacientes mayores de 75 años en comparación con un grupo control de 204 pacientes entre 60 y 69 años. Todos ellos con indicación de warfarina por fibrilación auricular y de reciente comienzo del tratamiento (primer año de tratamiento) y cuyo seguimiento se hacía extrahospitalariamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de resultados de INR en rango terapéutico entre los grupos (71,5% en mayores de 75 años vs 66,1% en grupo control). Los casos de INR mayor que 7 fueron de 4,7% en los mayores de 75 años y de 4,2% en el grupo control ($p = 0,96$). La incidencia de hemorragia grave fue de 2,8% por año en mayores de 75 años y de 2,9% por año en el grupo control ($p = 0,96$), la incidencia global fue de 2,8% (IC del 95%, 1,3% a 4,4%). De los 328 pacientes estudiados, 101 inició la terapia con warfarina durante o dentro de los 3 meses desde el inicio del estudio. En este grupo de inicio, el 62,1% se encontraban con un INR dentro del rango en comparación con el 70,9% en pacientes que habían estado recibiendo tratamiento con warfarina durante más de 3 meses desde el inicio del estudio ($p = 0,002$). La incidencia de INR mayor de 7 y de eventos hemorrágicos mayores fueron de 7,9% al año y el 6,9% por año respectivamente en la cohorte que comenzó recientemente la terapia con warfarina, en comparación con el 3,4% al año y un 1,7% por año en el grupo que ya llevaban en tratamiento con warfarina desde hacía más de 3 meses. Los autores ante estos hallazgos sugieren que la población de ancianos mayores de 75 años no tiene un peor control anticoagulante o una mayor incidencia de hemorragia durante el tratamiento con warfarina (nivel de evidencia III).

En el estudio de Peña¹⁹, con acenocumarol, se detectaron 42 eventos hemorrágicos, con una tasa de incidencia del 9,8% paciente/año. Es de destacar que la mayoría de estos episodios eran de carácter leve; empleando los criterios de Levine²⁰ se registraron 6 casos de eventos hemorrágicos mayores, cuya incidencia fue del 1,4% paciente/año y solo 2 casos (0,5% paciente/año) fueron causa de muerte.

En un estudio realizado en Gran Bretaña por Delaney²¹, los pacientes tratados con warfarina tenían un RR de HDA de 1,94 (IC del 95 %: 1,61 a 2,34).

En el estudio prospectivo de Lindh²³³ en un total de 1.523 pacientes no tratados previamente con warfarina la incidencia de hemorragia grave por primera vez fue de 2,3 por cada 100 pacientes/año (IC del 95% 1,4 a 3,1). El sexo masculino y el uso de medicamentos que pueden potencialmente interactuar con la warfarina fueron los únicos factores independientes de riesgo de hemorragia severa, con índices de riesgo de 2,8 y 2,3, respectivamente. La edad, el INR, el tiempo fuera de rango de INR, y la dosis de warfarina no se asociaron significativamente con el riesgo de sangrado. El autor concluye que se requieren estudios adicionales para evaluar el efecto que estos hallazgos pueden tener sobre la calidad del análisis actual de riesgos y beneficios implicados en la prescripción de warfarina (nivel de evidencia III).

Factores asociados

Se ha considerado que el riesgo de evento hemorrágico aumenta cuando existen una serie de factores de riesgo: los antecedentes de sangrado digestivo (que aumentan el riesgo hasta en cuatro o cinco veces), la edad mayor de 60 años (que multiplicaría el riesgo de cinco a seis veces), una dosis alta de AINE (que aumentaría el riesgo alrededor de 10 veces), el uso concomitante de corticoides (aumento de riesgo de cuatro a cinco veces), y el uso concomitante de anticoagulantes (que aumenta el riesgo hasta en quince veces)⁹⁰.

Respecto al uso concomitante de anticoagulantes e inhibidores COX-2, en un estudio realizado en pacientes que precisaban tratamiento con warfarina y rofecoxib²³⁴ no aumentaron los eventos hemorrágicos respecto a warfarina solo, resultados semejantes a los obtenidos en un estudio con warfarina y celecoxib²³⁵, donde sí se encontró un aumento leve pero no significativo en las complicaciones hemorrágicas en pacientes que toman warfarina y celecoxib en comparación con aquéllos que toman warfarina sola (nivel de evidencia III). En estudios posteriores, los resultados obtenidos han sido similares. Así, en el estudio de Cheetham²³⁶ se encontró un aumento en el número de eventos hemorrágicos en los pacientes en tratamiento con warfarina más un inhibidor COX-2, pero no estadísticamente significativo, y menor que los encontrados en los pacientes en tratamiento con warfarina más un AINE. El índice de riesgo ajustado para la hemorragia gastrointestinal en el grupo de warfarina más un inhibidor COX-2 en comparación con sólo warfarina fue de 1,71 (IC del 95 %: 0,60 a 4,84; p = 0,31) respecto a warfarina más AINE frente a solo warfarina que fue de 3,58 (IC del 95%: 2,31 a 5,55; p <0,01); (nivel de evidencia III).

Según ficha técnica²³⁷, con los nuevos anticoagulantes, el uso de AAS, clopidogrel o AINE, así como también la presencia de esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico, que requieren tratamiento con IBP o antiH2, incrementan el riesgo de sangrado gastrointestinal y se puede considerar la administración de IBP para prevenir el sangrado gastrointestinal.

Interacciones anticoagulantes e IBP

La seguridad del uso de los IBP junto con la warfarina depende del tipo de IBP, según la revisión de 2011 publicada por National Health Service²³⁸:

Omeprazol se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450 por lo que puede prolongar la eliminación de la warfarina al disminuir su aclaramiento. El metabolismo depende principalmente de CYP2C19. En los pacientes que recibieron omeprazol, se les recomendaba una reducción de la dosis de warfarina²³⁹ aunque parece que el efecto de la interacción entre warfarina y omeprazol es pequeño²⁴⁰. En la práctica, la respuesta de warfarina debe de ser monitorizada, mediante INR, en los pacientes a los que se les añade omeprazol, ya que podría ser necesaria una reducción en la dosis de warfarina^{239,240}.

Esomeprazol es metabolizado por el hígado por las enzimas CYP2C19 y CYP3A4. La administración concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina en un estudio clínico mostró que los tiempos de coagulación permanecieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, después de la comercialización, se han notificado algunos casos aislados de elevación de INR durante el tratamiento concomitante²⁴¹. En la práctica, no hay razón para evitar el uso concomitante de esomeprazol con warfarina aunque se recomienda monitorizar, mediante INR, al iniciar, modificar o terminar el tratamiento concomitante²⁴¹.

Lansoprazol se metaboliza principalmente por las enzimas hepáticas CYP2C19 y en menor medida, CYP3A4²⁴². Se han declarado casos aislados de elevaciones del tiempo de protrombina y el INR después de la administración concomitante de warfarina y lansoprazol²⁴³ (nivel de evidencia Ia). En la práctica clínica, lansoprazol normalmente no interacciona con warfarina. Sería recomendable controlar el INR al añadir lansoprazol o al retirarlo en tratamientos concomitantes con warfarina para mantener el nivel deseado de anticoagulación²⁴³.

Pantoprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4²⁴⁴. Aunque no hay interacción, se han observado durante la administración concomitante de pantoprazol y warfarina, en estudios de farmacocinética clínica, algunos cambios en el INR aislados en el periodo post-comercialización²⁴⁵. Una revisión sistemática concluyó que no hubo ningún efecto de pantoprazol sobre la actividad de la warfarina²⁴⁶ (nivel de evidencia Ia). En la práctica, los pacientes que reciben pantoprazol y warfarina deben tener supervisión del tiempo de protrombina o INR, después de la iniciación, el cese o durante el uso regular de pantoprazol²⁴⁵.

Rabeprazol es metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4. No se ha encontrado interacción entre rabeprazol y warfarina²⁴⁷. Tampoco cambios significativos en la farmacocinética de warfarina después de la administración de dosis única a sujetos sanos que habían estado recibiendo 20 mg/24h de rabeprazol durante 7 días²⁴⁰. La documentación del producto estadounidense dice que ha habido informes de aumento del INR y el tiempo de protrombina en pacientes que reciben IBP, como rabeprazol y warfarina concomitantemente. Por tanto, si warfarina y rabeprazol se administran conjuntamente, se recomienda monitorizar el tiempo de protrombina o INR²⁴⁰. En la práctica, este medicamento normalmente no interacciona con warfarina, por lo que no son necesarias precauciones especiales durante el uso concomitante.

Nuevos anticoagulantes. Respecto a su uso concomitante con IBP, según ficha técnica²³⁷, pantoprazol y otros IBP se administraron simultáneamente con dabigatrán en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante no mostró una reducción de la eficacia. Con antiH2, concretamente se da información sobre la administración conjunta de ranitidina con dabigatrán, no encontrando ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de dabigatrán.

9.3 PUNTOS CLAVE

- En pacientes mayores de 60 años en tratamiento con anticoagulantes se propone asociar IBP. Grado de recomendación B.
- En pacientes con antecedentes de HDA o úlcera péptica en tratamiento con anticoagulantes se propone asociar IBP. Grado de recomendación B.
- En pacientes en tratamiento concomitante con anticoagulantes y AAS crónico se sugiere asociar IBP. Grado de recomendación C.
- En pacientes en tratamiento concomitante con anticoagulantes y AINE se propone asociar IBP. Grado de recomendación B.
- En pacientes con tratamiento anticoagulante que precisen tratamiento simultáneamente con un antiinflamatorio, se ha sugerido que los inhibidores COX-2 no aumentan de forma significativa el riesgo de hemorragia digestiva respecto al tratamiento con un anticoagulante solo. Grado de recomendación C.
- Se sugiere monitorizar INR, y ajustar si es preciso, en pacientes en tratamiento con omeprazol y esomeprazol. Grado de recomendación C.
- Aunque el riesgo de interacción es menor, se sugiere monitorizar INR en pacientes en tratamiento con anticoagulantes que precisen tratamiento con lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol. Grado de recomendación C.

Capítulo 10

EN UN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON CORTICOIDES,
¿TENGO QUE PRESCRIBIR UN IBP PARA REDUCIR EL RIESGO DE HDA?

10.1 INTRODUCCIÓN:

La administración de corticoides e IBP está bastante extendida, pero ¿es necesario indicar un gastroprotector en todos los casos, independientemente de la dosis de corticoides que se pauten? ¿Qué gastroprotector será el más indicado en este caso?. Son preguntas que se tiene plantear cada médico en la consulta cuando decide iniciar una terapia con corticoides. En este capítulo trataremos de darle respuesta.

10.2 CONTENIDO:

Los corticoides son fármacos utilizados en diferentes patologías por su gran abanico de acción, ya que aparte de tener propiedades antiinflamatorias muy potentes, tienen función inmunosupresora, entre otras.

Como otros antiinflamatorios, por su mecanismo de acción, tienen entre otras dianas la inhibición de la fosfolipasa A2. La fosfolipasa A2 pertenece a una familia de al menos 19 enzimas distintas que intervienen en la producción final de un ácido graso libre, el ácido araquidónico, que a su vez interviene en la formación de prostaglandinas. Las prostaglandinas son secretadas en diferentes partes del organismo y con una función característica en cada una de ellas. En el aparato digestivo, las prostaglandinas, PGE2 y PGI2, tienen la función de protección gástrica. Por eso, si los corticoides interfieren en cierta manera en la producción de dichas barreras de protección, es lógico pensar que habrá un mayor riesgo de padecer una lesión gástrica.

En estudios previos, se ha sugerido que el riesgo de padecer una hemorragia digestiva alta podría depender entre otras causas, de las dosis y duración del tratamiento, de la asociación con otros fármacos y lo más importante, de la presencia en los pacientes de factores de riesgo previos que conlleven un mayor riesgo de padecer una hemorragia digestiva alta. Así, en una revisión de Pecora y Kaplan²⁴⁸, los autores concluyen que han encontrado una asociación pequeña pero altamente probable entre los corticoides y la aparición de úlcera gastroduodenal. Además, identifican una serie de características que parecen estar presentes en los pacientes con alto riesgo de desarrollar úlceras inducidas por corticoides como son la asociación con AINE, administrar corticoides a una dosis total superior a 1.000 mg de prednisona o dosis equivalentes de los demás corticoides, una duración del tratamiento superior a 30 días, y una historia previa de úlcera duodenal (nivel de evidencia Ia).

Dosis de corticoides

Para estudiar la relación entre la dosis y el riesgo de sangrado gastrointestinal, se ha tomado como punto de corte el uso de corticoides a dosis bajas (<10 mg de prednisona o similares) o a dosis altas (≥ 10 mg de prednisona o similares).

No se han encontrado estudios que relacionen el uso de corticoides a dosis bajas y el riesgo de sangrado gastrointestinal, por lo que no habría justificación para pautar simultáneamente un IBP (nivel de evidencia IV).

Respecto al uso de corticoides a dosis altas y el riesgo de sangrado gastrointestinal, en un metanálisis de 42 estudios aleatorios de la úlcera no complicada, Conn y Blitzer²⁴⁹ no encontraron un aumento en el riesgo y calificaron de anecdótica la asociación entre corticoides y úlcera (nivel de evidencia Ia). En una revisión posterior de Messer²⁵⁰, un metanálisis de más de 71 estudios aleatorizados, mostró un riesgo relativo para la hemorragia por úlcera péptica de 2,3 (IC del 95 %: 1,4 a 3,7) y que la incidencia de úlcera aumentaba directamente con la dosis de corticoides (nivel de evidencia Ia). En éste metanálisis se excluyeron 9 estudios en los que se utilizaron antiácidos al mismo tiempo que corticoides y se excluyeron 15 estudios en los que los individuos del grupo placebo estaban recibiendo corticoides hasta justo antes de su asignación a este grupo. Para justificar esta exclusión los autores argumentaron que algunas úlceras inducidas por los corticoides se podrían hacer clínicamente evidentes en los controles después de algunos días de administración de placebo y, por tanto, reducir la fuerza de la asociación. Al menos en parte, la discrepancia en los resultados de estos dos metanálisis se podría explicar por las diferencias en los criterios de inclusión y exclusión²⁵¹. Como hemos visto anteriormente en la revisión de Pecora y Kaplan²⁴⁸ el administrar corticoides a una dosis total superior a 1.000 mg de prednisona o dosis equivalentes de los demás corticoides se considera factor de riesgo para padecer úlcera gastroduodenal (nivel de evidencia Ia). Además, este posible efecto dosis-dependiente se ha encontrado con otros fármacos; así al aumentar la dosis de un AINE más del doble habitual, hace que aumente la toxicidad gastroduodenal aproximadamente en 10 veces²⁵² aunque no podemos saber con la evidencia disponible en la actualidad si lo mismo ocurriría con los corticoides.

Corticoides y AINE

Sí está ampliamente estudiado el riesgo de complicaciones gastroduodenales en alguien que toma corticoides y concomitantemente un AINE²⁵².

En el estudio de casos-contróles realizado por Piper²⁵³ en 1.415 pacientes hospitalizados por úlcera gástrica o duodenal o hemorragia digestiva alta comparados con 7.063 controles seleccionados al azar entre pacientes que no cumplían los criterios del estudio para su inclusión como casos, el riesgo relativo estimado para el desarrollo de úlcera péptica entre los usuarios de corticoides orales fue de 2,0 (IC del 95%: 1,3 a 3,0). Sin embargo, el riesgo relativo estimado de los pacientes con corticoides mas AINE era de 4,4 (IC del 95%: 2,0 a 9,7), mientras que en los pacientes con corticoides y no AINE fue de 1,1 (IC del 95%: 0,5 a 2,1). Las personas en tratamiento simultáneo con corticoides y AINE tuvieron un riesgo para la enfermedad de úlcera péptica que fue 15 veces mayor que el de los no usuarios de estos dos fármacos (nivel de evidencia III). Los autores concluyen que el alto riesgo para la enfermedad de úlcera péptica asociada con el uso combinado de AINE y corticoides indica la necesidad de prescribir esta combinación de

fármacos con precaución. Se concluye que los corticoides pueden ser más importantes en el retraso de la cicatrización de las lesiones causadas por AINE que en causar ulceración de novo. No está claro por qué los corticoides sólo deben retrasar la curación de las úlceras inducidas por AINE y en la actualidad se cree que es más plausible el aumento en el riesgo global con efectos multiplicadores para la administración concomitante de AINE. Posteriormente en el metanálisis de Conn²⁵⁴ no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) entre el número de úlceras pépticas en el grupo control (9 de 3267 pacientes) y en el grupo con corticoides (13 de 3335 pacientes).

Weil²³¹, al examinar los factores de riesgo de hemorragia por úlcera péptica a partir de un modelo de regresión logística, analizó anticoagulantes orales (OR 7,8; IC del 95%: 2,8 a 21,5), úlcera péptica previa (3,8; IC del 95%: 2,6 a 4,9), tratamiento para insuficiencia cardíaca (5,9, IC del 95%: 2,3 a 13,1), uso de corticoides orales (2,7; IC del 95% 3 a 4,5), tratamiento para diabetes (3,1; IC del 95%: 1,2 a 4,3), y tabaquismo actual (1,6, IC del 95%: 1,2 a 2,0). Aunque fueron factores de riesgo independientes, encontró que estas odds ratio se multiplicaban cuando además había un uso concomitante de AINE. Los autores refieren que la asociación entre el tratamiento con corticoides y la úlcera se asoció con un aumento doble en el riesgo, mayor cuando los corticoides se prescriben junto con AINE (nivel de evidencia III).

Según el Colegio Americano de Gastroenterología el uso concomitante de AINE y corticoide aumenta el riesgo entre 4 y 5 veces²⁵⁵.

Si bien estudios previos basados en el estudio VIGOR como el de Laine¹⁴¹ demostraron que pacientes tratados con rofecoxib y corticoides tenían el mismo riesgo de desarrollar úlcera que los que no los tomaban (nivel de evidencia Ib), en una evaluación de los inhibidores COX-2, se sugiere que entre los factores que definirían a los pacientes como de alto riesgo estaría el tratamiento concomitante con corticoides y, en ellos estaría indicado asociar gastroprotección²⁵⁶.

Otros factores asociados

Respecto a otros factores de riesgo asociados, un comité, nombrado por el Colegio Americano de Gastroenterología²⁵⁵ identificó los factores de riesgo para padecer un posible episodio de úlcera gastroduodenal y con ello una posible HDA, que son los siguientes: Historia previa de una úlcera o hemorragia gastrointestinal (aumenta el riesgo en 4 ó 5 veces), pacientes con edad mayor de 60 años (aumenta el riesgo entre 5 y 6).

Corticoides y gastroprotección

No se han encontrado estudios específicos para investigar las medidas de protección gastrointestinal más eficaces en pacientes que están en tratamiento con corticoides solos o concomitantemente con AINE. Se han encontrado diversas propuestas que se podrían justificar por el hecho de que el tratamiento con corticoides posiblemente aumenta la toxicidad gastrointestinal de modo semejante a los AINE. Así, aunque no se ha estudiado específicamente en pacientes en tratamiento con corticoides, se aplican las evidencias encontradas en gastroprotección para los usuarios de AINE convencionales, donde los IBP y el misoprostol sí han demostrado que reducen el riesgo de úlceras gástricas y duodenales (categoría IB)^{71,79} y los inhibidores COX-2 podrían causar menos toxicidad gastrointestinal que los AINE convencionales, aunque en la decisión sobre la prescripción de los inhibidores COX-2 en lugar de un AINE convencional deberían tenerse en cuenta además los factores de riesgo cardiovascular asociados al uso de los inhibidores COX-2²⁵⁷.

En las recomendaciones de la EULAR²⁵⁸, a los pacientes tratados con corticoides y concomitantemente con AINE, recomiendan, o bien pautar medicación adecuada gastroprotectora, como los IBP o misoprostol, o bien cambiar a un inhibidor COX-2 y clasifican esta recomendación con un nivel de evidencia I, RR: 91; IC del 95%: 84 a 98. No obstante antes de pautar un inhibidor COX-2 deberían tenerse en cuenta los factores de riesgo cardiovascular asociados²⁵⁷.

También en el consenso del Colegio Americano de Cardiología, la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Gastroenterología¹³³ se sugiere la administración de un IBP en pacientes que utilizan un AINE y corticoide asociado (nivel de evidencia Ia).

Podríamos concluir que el papel de la terapia profiláctica para prevenir las úlceras inducidas por corticoides no está bien establecido en la actualidad y que serían necesarios estudios prospectivos para determinar el régimen profiláctico más eficaz (comparando antiH2, IBP y citoprotectores como el misoprostol). Sin embargo, en pacientes de alto riesgo o en tratamiento concomitante con AINE sí existe evidencia para recomendar asociar gastroprotección, aunque no para establecer cuál sería el régimen terapéutico más eficiente para la misma.

Corticoides inhalados

Aunque la mayoría de los estudios encontrados estaban realizados con corticoides orales, en un estudio de cohortes retrospectivo en Indianápolis con 19.443 pacientes con asma o EPOC se estudió el efecto gastrointestinal de los corticoides inhalados²⁵⁹. La frecuencia de eventos adversos gastrointestinales en los pacientes que utilizaron corticoides inhalados y salbutamol se comparó con la de los pacientes que utilizaron el salbutamol solo. Los resultados adversos gastrointestinales incluyeron eventos como gastritis, úlceras y sangrado. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para determinar el riesgo de eventos adversos, el control de posibles factores de confusión como el consumo de alcohol o el uso de AINES. Se encontró un efecto adverso gastrointestinal en 461 pacientes (6,4%) que tenían pautados corticoides inhalados y salbutamol y en 302 pacientes (2,5%) que utilizaban sólo el salbutamol. Después de controlar los posibles factores de confusión, en los pacientes que utilizaron corticoides inhalados y salbutamol había un mayor riesgo de eventos adversos gastrointestinales en comparación con los pacientes que utilizaron sólo salbutamol

inhalado (OR: 1,26; IC del 95%: 1,02 a 1,56). Se estudió, además, el posible efecto sobre este resultado de usar un dispositivo espaciador para administrar la medicación, encontrando que se redujo el riesgo en los pacientes con corticoide inhalado que usan dispositivo espaciador (OR: 0,26; IC del 95%: 0,20 a 0,34). Los autores concluían que no sólo los pacientes que utilizan corticoides inhalados parecen tener un riesgo leve para los eventos adversos gastrointestinales sino que, además, éste se mitiga en pacientes que utilizan un dispositivo espaciador.

10.3 PUNTOS CLAVE:

- En pacientes de cualquier edad, en tratamiento con corticoides, si presentan factores de riesgo de HDA se recomienda asociar IBP. Grado de recomendación A.
- En pacientes mayores de 60 años en tratamiento con corticoides, si se pauta un AINE concomitantemente de forma aguda, se recomienda asociar IBP. Grado de recomendación A.
- Se sugiere pautar un IBP en lugar de otros métodos de prevención, debido a su conveniencia y perfil de seguridad relativamente bueno. Grado de recomendación C.

Capítulo 11

EN UN PACIENTE EN TRATAMIENTO CON ISRS, ¿TENGO QUE PRESCRIBIR UN IBP PARA REDUCIR EL RIESGO DE HDA?

11.1 INTRODUCCIÓN:

La administración de ISRS e IBP no está todavía bastante extendida, pero ¿indicamos bien estos dos tipos de fármacos? o ¿los indicamos de forma correcta cuando lo hacemos de manera conjunta? Son preguntas que se tiene que plantear cada médico en la consulta cuando decide iniciar una terapia con ISRS. En este capítulo trataremos de darle respuesta.

11.2 CONTENIDO:

La serotonina se libera de las plaquetas en respuesta a una lesión vascular y promueve la vasoconstricción y un cambio en la forma de las mismas que lleva a la agregación.

Las plaquetas no pueden sintetizar serotonina. Los ISRS inhiben el transportador de la serotonina, que es responsable de la captación de serotonina en las plaquetas. Por lo tanto, se podría predecir que los ISRS agotan la serotonina plaquetaria, lo que lleva a una disminución de la capacidad para formar coágulos y el consiguiente aumento en el riesgo de sangrado.

Los estudios publicados sobre la relación entre el uso de ISRS y la probabilidad de una hemorragia digestiva alta encontraron una probabilidad entre 1,38 y 3,6, con una media de aproximadamente tres veces más riesgo de padecer una hemorragia digestiva alta entre los pacientes que tomaban ISRS²⁶⁰. Así en el estudio de De Abajo²⁶¹ se encontró una OR de 3,0 (IC del 95%: 2,1 a 4,4); en el estudio de cohortes de Layton²⁶² una OR de 1,38 (IC del 95%: 0,82 a 2,34); en el estudio de Dalton²⁶³ una OR de 3,6; (IC del 95%: 2,7 a 4,7) y en el estudio de Meijer²⁶⁴ una OR de 2,1 (IC del 95%: 0,6 a 8,3).

Como refiere Paton²⁶⁰, se ha estudiado también la asociación entre el riesgo de hemorragia y la mayor o menor afinidad por el transportador de la serotonina^{261,264,265} aunque los intervalos de confianza se solapan considerablemente. Así, clormipramina, fluoxetina, sertralina y paroxetina tienen una alta afinidad por el transportador de la serotonina, mientras que citalopram, fluvoxamina y venlafaxina tienen afinidad intermedia y medicamentos de baja afinidad serían doxepina, mirtazapina, moclobemida y nortriptilina²⁶⁰.

En un estudio realizado en Reino Unido⁴² para evaluar el riesgo de hemorragia digestiva alta (HDA) asociado al tratamiento con ISRS y venlafaxina, los resultados mostraron que los ISRS incrementan el riesgo de HDA (OR: 1,6; IC del 95%: 1,2 a 2,1), que también se muestra para venlafaxina (OR: 2,9; IC del 95%: 1,5 a 5,6). Cuando ambos grupos se unen en una sola categoría (IRS) se obtiene una OR de 1,8 (IC del 95%: 1,4 a 2,3). No se encontró para otros grupos de antidepresivos. También se observó una

interacción con los AINE, aumentando la posibilidad de riesgo de hemorragia digestiva alta a casi el doble si se le asocia además un AINE (OR: 4,8; IC del 95%: 2,8 a 8,3). El uso de agentes supresores del ácido gástrico disminuye este riesgo (OR: 1,1; IC del 95%: 0,3 a 3,4). Se encontró un descenso de más de la mitad cuando se utiliza protección gástrica respecto a cuando no se usa (OR: 9,1; IC del 95%: 4,8 a 17,3). Los autores estimaron que se produciría un caso de hemorragia digestiva por cada 2.000 pacientes por año tratados con un antidepresivo IRS, uno por cada 250 si al IRS se añade un AINE y uno por cada 500 si se asocian IRS con antiagregantes. Aconsejan que se valore la prescripción de protectores gástricos en estos pacientes ya que el uso de supresores de ácido reduciría de forma importante el riesgo, lo que se traduce en un incremento del NNH/NNP de un caso por cada 5.000 pacientes tratados (nivel de evidencia III).

Se estima que el riesgo absoluto adicional de una hemorragia digestiva alta (que requiere ingreso en el hospital) con un ISRS prescrito por sí solo es de aproximadamente 1 de cada 300 pacientes/año, y que la coprescripción de ISRS con AAS aumenta el riesgo de 1 de cada 200 y con AINE a 1 de cada 80²⁶³ (nivel de evidencia III).

En la revisión sistemática realizada por Dalton⁴³ los ISRS causarían hemorragia digestiva alta, con acción sinérgica con AINE o AAS a dosis bajas (nivel de evidencia Ia); confirmada posteriormente en el metanálisis de estudios observacionales de Loke⁴⁴ que mostró una OR de 2,36 (IC del 95%:1,44 a 3,85) para los ISRS asociados a la hemorragia gastrointestinal superior, y que aumentó a una OR de 6,33 (IC del 95%: 3,40 a 11,8) para los ISRS administrados junto a AINE (nivel de evidencia Ia).

Paton²⁶⁰ en su revisión concluye que la gastroprotección es poco probable que se justifique en pacientes que reciben ISRS solos, pero en cambio sí sería más probable en los que también están tomando además concomitantemente medicamentos gastrolesivos como AINE o AAS, ya que presentan claramente un mayor riesgo gastrolesivo. Este aumento del riesgo también puede aplicarse a los pacientes que presenten otros factores de riesgo asociados como la edad avanzada o los antecedentes de hemorragia digestiva gastrointestinal (nivel de evidencia IV). Además en estos pacientes de alto riesgo sería más conveniente el uso de antidepresivos con baja afinidad por el transportador de la serotonina.

Aunque algunas publicaciones previas^{266,267,268} sugerían que el uso simultáneo de ISRS y de anticoagulantes orales incrementaba el riesgo de hemorragia (nivel de evidencia IV), incluso alguna revisión pero que se basaba en un estudio de escaso tamaño²⁶⁹, otros trabajos han obtenido resultados discordantes, como en el estudio casos-control de Schalekamp²⁷⁰ donde los pacientes en tratamiento con ISRS tenían un mayor riesgo relativo de hemorragia no gastrointestinal (OR:1,7; IC del 95%: 1,1 a 2,5) que los pacientes que no estaban en tratamiento con estos fármacos, pero no presentaron un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal (OR: 0,8; IC del 95%: 0,4 a 1,5); (nivel de evidencia III).

11.3 PUNTOS CLAVE:

- En pacientes menores de 60 años, que precisen ISRS, no asociados a otros fármacos gastrolesivos y sin factores de riesgo, no hay evidencias suficientes para sugerir la indicación de gastroprotección. Grado de recomendación C.
- En pacientes en tratamiento concomitante con ISRS y fármacos gastrolesivos como AINE o antiagregantes se sugiere indicar gastroprotección. Grado de recomendación C.

Capítulo 12

EN UN PACIENTES POLIMEDICADO ¿TENGO QUE PRESCRIBIR UN IBP PARA REDUCIR EL RIESGO DE HDA?

12.1 INTRODUCCIÓN:

La administración de IBP en la población con polimedicación está bastante extendida, pero ¿indicamos bien los IBP en estas situaciones? ó ¿los indicamos de forma correcta cuando lo hacemos de manera conjunta? Son preguntas que se tiene plantear cada médico en la consulta cuando decide iniciar una terapia con IBP en un paciente polimedicado. En este capítulo trataremos de darle respuesta.

12.2 CONTENIDO:

En la práctica diaria, nos encontramos con pacientes que por sus diversas patologías están siendo polimedcados y en algunas ocasiones nos puede surgir la duda de si es necesario protegerlo con la administración de un IBP.

En este apartado no se incluyen los tratamientos de pacientes polimedcados con fármacos ya tratados en esta guía.

El desarrollo con la edad de enfermedades crónicas es uno de los principales factores implicados en la polimedicación, estando muy unido también a factores sociales como el hecho de vivir solos o un nivel educativo y socioeconómico bajo, entre otros. Enfermedades como las cardiovasculares, diabetes e hipertensión son más proclives a ser causa de polimedicación.

El término de polimedicación o polifarmacia desde un punto de vista cualitativo se ha definido como la toma de más fármacos de los estrictamente necesarios, ya sean estos de prescripción con receta o de venta sin receta. Desde un puesto de vista cuantitativos, no hay un consenso claro en dónde establecer el número límite. Aunque suele considerarse a partir de 4^{54,271} ó 5²⁷² medicamentos tomados de forma crónica, es decir, al menos durante 3²⁷¹ ó 6²⁷² meses.

En el término de polimedicación entraría el consumo de medicamentos necesarios para tratar los efectos adversos provocados por otros fármacos. Algunos autores prefieren hablar de polimedicación adecuada: se toman muchos fármacos pero todos tienen indicación clínica y polimedicación inadecuada cuando se toman más medicamentos de los necesarios. A medida que se añaden nuevos medicamentos a los ya prescritos aumenta el riesgo de interacciones entre los medicamentos y la aparición de efectos adversos, con la consiguiente disminución de la eficacia y aumento de morbi-mortalidad y riesgo de hospitalización.

No se ha encontrado ninguna revisión, ni ECA, cuyos resultados justifiquen el uso de IBP en pacientes polimedcados. Sí presentarían más riesgo los pacientes ancianos polimedcados pero por el factor de riesgo de la edad, no de la polimedicación. La

administración de medicamentos no pertenecientes a los grupos anteriormente citados, AINE, analgésicos no AINE especificados, antiagregantes, anticoagulantes, ISRS, no requerirá la gastroprotección con IBP.

12.3 PUNTOS CLAVE:

- No hay evidencias suficientes para sugerir la indicación de gastroprotección en pacientes polimedicados sin factores de riesgo y cuyos tratamientos no se incluyan en los apartados anteriormente citados. Grado de recomendación C.

Anexo 1

DECLARACIÓN DE INTERÉS



FORMULARIO DE DECLARACION DE CONFLICTOS DE INTERESES

-Nombre:

-Apellidos:

-Institución, centro de salud, hospital, en que trabaja:

-Institución que le vincula a la GPC (ejemplo: sociedades científicas, fundaciones, etc)
(contestar sólo si es distinto a la anterior):

-Teléfono de contacto:

-Participación en la guía como:

AUTOR	COLABORADOR, EXPERTO	REVISOR EXTERNO
-------	----------------------	-----------------

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente proyecto de elaboración de GPC, formulo la siguiente declaración:

INTERESES PERSONALES	SI	NO
----------------------	----	----

En caso afirmativo especificar:

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viaje, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía (patentes...)			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (como propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría de la guía			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría de la guía			

Anexo 2

OPINIÓN DE LOS USUARIOS SOBRE LA GUÍA

Para conocer una primera opinión de los usuarios sobre las recomendaciones reflejadas en esta Guía de Práctica Clínica, se diseñó un estudio cualitativo exploratorio con muestro por conveniencia u oportunista en febrero de 2012. Se presentó la Guía a los miembros de una Junta de Gobierno de una Asociación de Vecinos mediante una técnica conversacional grupal, con grupo de discusión en una reunión de grupo heterogéneo de 10 personas. En un principio se pensó en presentarla por uno de los componentes del grupo de trabajo de la Guía y grabar las respuestas. No obstante, para evitar contaminar las opiniones por la presencia de un sanitario, se decidió presentar la Guía a una de las personas de la Junta que a su vez la presentó a todo el grupo. Se utiliza, por tanto, una técnica observacional no participante, con un moderador del propio grupo que presenta exclusivamente la Guía de referencia rápida y deja después un espacio para hablar con fluidez sin preguntas estructuradas. Este mismo moderador realizó la transcripción y cumplimentó el cuaderno de campo. Se realizó un análisis temático y se expone a continuación parte del informe de análisis, donde se transcriben las participaciones e interacciones, muchas de ellas de forma literal:

Persona 1: “Esto es muy raro, así de repente, no entiendo porque un grupo de médicos intenta tratar un tema que parecía consolidado en general. Me refiero a que siempre que tienes que tomar una medicación fuerte se aconseja tomar un protector de estómago. Yo incluso, sabiendo que tengo problemas de digestión cuando voy a una comida de grupo me tomo un omeprazol una hora antes para que no me haga sufrir luego la digestión”.

Persona 2: “Tengo una enfermedad coronaria, ¿no será que este tema este relacionado con los recortes? ¿y ahora nos quieren empezar a quitar los medicamentos?. No obstante, este tema me preocupa dado mi problema de salud”.

Persona 3: “Pues yo no me fío todavía de que las cosas no vayan por ahí..., no obstante, lo voy a pensar, pues mi homeópata me dice que ojo con los medicamentos, que todos, o la mayoría, tienen efectos perjudiciales para la salud. Y lo comentaré con él”.

Persona 4: Sugiere que algún médico les asesore sobre este asunto porque sabe que “los médicos recetan con mucha frecuencia este tipo de fármacos y lo primero que tienen que hacer los médicos es aclararse”.

Persona 5: Comenta que una familiar suya es enfermera de un Hospital, y a él le ha comentado que los médicos aconsejan tomar muchas veces el protector de estómago. Esta persona se muestra escéptica y propone una charla-debate entre varios sanitarios para aclarar a la población este tema que “deja tan desconcertada a la gente en esta reunión”.

Persona 6: Comenta que él mismo toma un protector cuando toma algún analgésico fuerte y que lo hace por consejo médico. “Protector nunca falta en mi casa”.

Persona 7: Comenta que padece una patología, hernia de hiato, y que “a menudo tengo reflujos e incluso algún susto por dificultad para tragar con mucho dolor de estómago”. Comenta que no sólo su médico de atención primaria, sino también otro especialista, un médico digestivo, le ha aconsejado que “tome omeprazol todos los días del año” y que ahora realmente se encuentra mejor.

Persona 8: Se queda muy preocupado tras la exposición del tema puesto que según comenta padece una enfermedad reumática con mucho dolor. Muchas veces precisa “analgésicos fuertes” y “como me causan ardor de estómago, mi médico de atención primaria me ha aconsejado tomar omeprazol”. Comenta que le va bien. “El problema que se me presenta a partir de ahora es que como también tengo una enfermedad en los huesos, Paget, tengo otra preocupación, grande además”, comenta contrariado, “si es como dicen en la Guía el omeprazol me producirá mayores problemas en la resorción del calcio”. Se queda muy preocupado y solicita que se le dé una respuesta médica.

Persona 9: Comenta que se queda muy confusa, “si esto fuera serio se debería tratar ampliamente entre los médicos”. Además añade que en la charla que ha propuesto otro de los asistentes a la reunión se debería invitar también a homeópatas y otros profesionales de la salud. Considera además importante “que fuese con profesionales que a la hora de hablar se expresen poniéndose al nivel de quienes les escuchan para que todos puedan entenderlo”.

Tras el debate posterior una vez finalizadas las intervenciones individuales e interacciones, se sugiere como comentario general que alguna institución, debería comprometerse para aclarar este tema de salud que genera confusión entre la población y así nos lo hacen saber al grupo de trabajo.

Anexo 3

BIBLIOGRAFÍA

¹ García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). *Inf Ter Sis Nac Salud*. 2009; 33:49-54.

² Subgrupos ATC de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2008. *Inf Ter Sis Nac Salud*. 2009; 33: 120-122.

³ Subgrupos ATC de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2009. *Inf Ter Sis Nac Salud*. 2010; 34: 89-92.

⁴ Drug Consumption in Norway 2003-2007. Norwegian Institute of Public Health. Disponible en: <http://www.legemiddelforbruk.no/english/> (consultado el 5-3-2011).

⁵ Consumption analyses. Danish Medicines Agency. Disponible en: <http://www.dkma.dk/1024/visUKLSArtikel.asp?artikelID=1663> (consultado el 5-3-2011).

⁶ L'uso dei Farmaci in Italia Rapporto nazionale anno 2007. Agenzia Italiana del Farmaco. Disponible en: http://www.agenziafarmaco.it/wscs_render_attachment_by_id/111.272708.118250656748298dd.pdf?id=111.251385.1182344815039 (consultado el 5-3-2011).

⁷ Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France données 1996-2006. Disponible en: <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/5/rappe/indrappe.htm> (consultado el 5-3-2011).

⁸ Marco Aguado MA, López Félez C, Clemente Jiménez S, Guillén Lorente S, Gargallo Gómez P, Esteban Gimeno AB. La protección doblemente malentendida. En: Bartolomé Moreno C, Gómez Navarro R, Magallón Botaya R, Sanchez Calavera C, Monreal Aliaga I, Valdearcos Enguñados S. Actualizaciones en Atención Primaria. Zaragoza 2011. 15-18.

⁹ Clemente Jiménez S, Marco Aguado MA, Gargallo Gómez MP, López Félez C, Esteban Gimeno AB, Guillén Lorente S. La protección mal entendida. En: Bartolomé Moreno C, Gómez Navarro R, Magallón Botaya R, Sanchez Calavera C, Monreal Aliaga I, Valdearcos Enguñados S. Actualizaciones en Atención Primaria. Zaragoza 2011. 19-25.

¹⁰ El Comprimido [Internet]. Islas Baleares. 2011 Sep. Disponible en: <http://elcomprimido-ibsalut.blogspot.com/2011/09/tenemos-cinco-elefantes-en-la.html> (consultado el 5-12-2011).

¹¹ Binfarma [Internet]. Murcia. 2011 May. Disponible en: http://www.extfiles.murciasalud.es/recursos/ficheros/216351-boletin_binfarma_2-2011.2.pdf (consultado el 5-12-2011).

¹² Lopez-Picazo JL, Ruiz JC, Sanchez JF, Ariza A, Aguilera B, Lázaro D, Sanz GR. Prevalence and typology of potential drug interactions occurring in primary care patients. *European Journal of General Practice*. 2010; 16: 92-99.

¹³ DiCenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing preappraised evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model. Disponible en: http://plus.mcmaster.ca/macplusfs/documentation/Haynes_6S_Editorial.pdf (consultado el 5-3-2011).

¹⁴ Catálogo de Medicamentos. Madrid. 2011. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

-
- ¹⁵ Aspirin: not licensed for primary prevention of thrombotic vascular disease. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Drug safety update. 2009; 3 (30), 10-11.
- ¹⁶ Mc Quaid KR, Laine L. Systematic review and metaanalysis of adverse events of low dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med.* 2006; 119 (8), 624-638.
- ¹⁷ Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:235-42.
- ¹⁸ Diener HC, Bogousslavsky J, Brass L, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2004; 364 (9431), 331-337.
- ¹⁹ Peña A, Paoletti E, García D. Determinación del Nivel de Incidencia de Recidivas Vasculares o Trombóticas en Pacientes Anticoagulados con Acenocumarol. *Lat Am J Pharm* 2003; 22 (4): 293-8.
- ²⁰ Levine MN, Hirsh J, Landefeld S, Raskob G. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest.* 1992; 102 (Suppl.):352-63.
- ²¹ Delaney J, Opatrny L, Brophy J, Suissa S. Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ.* 2007; 177 (4). doi:10.1503/cmaj.070186.
- ²² Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004;27:411-20.
- ²³ Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005;352:1071-80.
- ²⁴ Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332:1302-8.
- ²⁵ Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIB y AINE tradicionales. *Información Terapéutica* 2006;30:81-3.
- ²⁶ McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Med.* 2011;8(9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098
- ²⁷ Richey F, Bruyere O, Ethgen O, Rabenda V, Bouvenot G, Audran M, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(7):759-66.
- ²⁸ Hennekens CH, Verheugt F, Saperia GM. Benefits and risks of aspirin in secondary and primary prevention of cardiovascular disease. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/benefits-and-risks-of-aspirin-in-secondary-and-primary-prevention-of-cardiovascular-disease?source=see_link&anchor=H6#H6H6 (consultado 27-1-2010).
- ²⁹ Nota informativa de la AEMPS. Ref: 2001/09, de 3 de septiembre de 2001. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2001/NI_2001-09_celecoxib-rofecoxib.htm
- ³⁰ Nota informativa de la AEMPS. Ref: 2004/10, de 30 de septiembre de 2004. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-10_rofecoxib.htm

-
- ³¹ Galeote Mayor M, Pascual Garrido A, Serrano Carricondo A. Estudio de utilización de ntiinflamatorios no esteroideos en la Comunitat Valenciana (2002-2009). Revista de Prestación Farmacéutica y Ortoprotésica. 2011; 10: 3-9.
- ³² Lanza, FL, Chan, FK, Quigley, EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol. 2009; 104:728.
- ³³ Feldman M, LaMont JT, Travis AC. COX-2 inhibitors and gastroduodenal toxicity major clinical trials. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/cox-2-inhibitors-and-gastroduodenal-toxicity-major-clinical-trials?source=see_link (consultado 15-3-2011).
- ³⁴ Nota informativa de la AEMPS. Ref: 2004/15, de 20 de diciembre de 2004. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-15_celecoxib-celebrex.htm (consultado 15-3-2011).
- ³⁵ Gotzsche PC. NSAIDs. Clinical Evidence 2010; 06: 1108. [internet]. Disponible en: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/msd/1108/1108-get.pdf> (consultado 9-3-2011).
- ³⁶ Ficha técnica etoricoxib. [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos de uso humano. 2011. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64930&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consultado 9-3-2011).
- ³⁷ 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(10):1247-55. Disponible en : http://jama.ama-assn.org/content/284/10/1247.abstract?ijkey=d5742cee8361319a322fdcf77724624fb6205252&keytype=tf_ipsecsha (consultado 9-3-2011).
- ³⁸ Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etorinhibidores de COX-2 and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etorinhibidores de COX-2 and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet. 2007;369(9560):465-73. Disponible en: <http://www.hubmed.org/display.cgi?uids=17292766>. (consultado el 5-3-2011).
- ³⁹ Wang X, Tian H, Yang HK, Wanyan P, Peng YJ. Meta-analysis: cyclooxygenase-2 inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011; 23(10):876-880.
- ⁴⁰ Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. Arch Intern Med. 2005;165(2):189-92.
- ⁴¹ García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and Inhibidores de COX-2 in the general population. Gastroenterology. 2007;132(2):498-506.
- ⁴² De Abajo FJ, García-Rodríguez L. Risk of Upper Gastrointestinal Tract Bleeding Associated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Venlafaxine Therapy. Interaction With Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Effect of Acid-Suppressing Agents. Arch Gen Psychiatry. 2008;65(7):795-803.
- ⁴³ Dalton S, Sørensen H, Johansen C. SSRIs and Upper Gastrointestinal Bleeding: What is Known and How Should it Influence Prescribing?. CNS Drugs. 2006; 20(2):143-151.
- ⁴⁴ Loke, YK, Trivedi, AN, Singh, S. Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27:31.

-
- ⁴⁵ Gené E, Calvet X, Morón A, Iglesias ML. Recomendaciones en la prescripción de antiinflamatorios e indicaciones de gastroprotección en urgencias. *Emergencias*. 2009;21:295-300. Disponible en: http://www.semes.org/revista/vol21_4/10.pdf. (consultado el 5-3-2011).
- ⁴⁶ CSK. Antiplatelet treatment. October 2006. (http://www.cks.library.nhs.uk/antiplatelet_treatment) Disponible en: http://www.cks.library.nhs.uk/antiplatelet_treatment/view_whole_guidance (consultado el 5-3-2011).
- ⁴⁷ Medicines and Healthcare products regulatory Agency (MHRA). Clopidogrel and proton pump inhibitors: interaction-clarification. *Drug safety update* 2009; 3(2): 8.
- ⁴⁸ Cryer, B, Spechler, SJ. Peptic Ulcer Disease. In: *Gastrointestinal and Liver Disease*, 8th Edition, Feldman, M, Friedman, LS, Brandt LJ (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2006. p.1089.
- ⁴⁹ Leontiadis, GI, Sreedharan, A, Dorward, S, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess* 2007; 11. Disponible en: <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1151.pdf> (consultado 21-12-2011)
- ⁵⁰ Kiltz, U, Zochling, J, Schmidt, WE, Braun, J. Use of NSAIDs and infection with *Helicobacter pylori*-- what does the rheumatologist need to know?. *Rheumatology*. 2008; 47:1342.
- ⁵¹ Feldman M, LaMont JT, Travis AC. NSAIDs (including aspirin): Pathogenesis of gastroduodenal toxicity. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-pathogenesis-of-gastroduodenal-toxicity?source=see_link (consultado 27-1-2010).
- ⁵² Crowe SE, Feldman M, Travis AC. Management of duodenal ulcers in patients infected with *Helicobacter pylori*. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/management-of-duodenal-ulcers-in-patients-infected-with-helicobacter-pylori?source=see_link (Consultado 27-1-2010).
- ⁵³ Villafaina Barroso A., Gavilán Moral E. Tema 1: Concepto e importancia de la polimedicación. Curso "Abordaje integral del paciente polimedicado, 2009". Disponible en: www.diariomedico.com/www.correofarmaceutico.com. (consultado el 5-3-2011).
- ⁵⁴ Veehof LJG, Stewart RE, Haaijer-Ruskamp FM, Meyboom-de Jong B. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pract*. 2000; 17: 261-7.
- ⁵⁵ Rollason V, Vot N. Reduction of polypharmacy in the elderly. A systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging*. 2003; 20: 817-32.
- ⁵⁶ Monane M, Monane S, Semla T. Optimal medication use in elderls. Key to successful aging. *West J Med*. 1997; 167: 233-7.
- ⁵⁷ Bjerrum L, Rosholm JU, Hallas J, Kragstrup. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 53: 7-11.
- ⁵⁸ Silvos, GR, Ivey, KJ, Butt, JH, et al. Incidence of gastric lesions in patients with rheumatic disease on chronic aspirin therapy. *Ann Intern Med*. 1979; 91:517.
- ⁵⁹ Petroski, D. Endoscopic comparison of aspirin preparations and placebo. *Clin Ther*. 1993; 15:314.
- ⁶⁰ Hawthorne, AB, Mahida, YR, Cole, AT, Hawkey, CJ. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol*. 1991; 32:77.
- ⁶¹ Kelly, JP, Kaufman, DW, Jurgelon, JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996; 348:1413.

-
- ⁶² 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(9573):1621-6.
- ⁶³ Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1991;115:787-96.
- ⁶⁴ Lanás A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Esp Reumatol*. 2003; 30:393-414.
- ⁶⁵ Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Paris F, Cascavilla L, Longo MG, et al. Proton-pump inhibitors reduce the risk of uncomplicated peptic ulcer in elderly either acute or chronic users of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(10):1091-7. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2004.02246.x/abstract;jsessionid=A0BC8DAC8F8B479985F017EC1F4E6635.d03t02> (consultada 10-3-2011)
- ⁶⁶ Bhatt, DL, Scheiman, J, Abraham, NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008; 118:1894.
- ⁶⁷ 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.
- ⁶⁸ Feldman M, LaMont JT, Travis AC. Primary prevention of gastroduodenal toxicity'. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-primary-prevention-of-gastroduodenal-toxicity> (consultado 27-1-2010).
- ⁶⁹ Koch, M, Dezi, A, Ferrario, F, Capurso, I. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arch Intern Med*. 1996; 156(20):2321-32.
- ⁷⁰ Raskin, JB, White, RH, Jackson, JE, et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: A comparison of three regimens. *Ann Intern Med*. 1995; 123:344.
- ⁷¹ Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J, Lanás A. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296
- ⁷² Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123 (4):241-9.
- ⁷³ Taha, AS, Hudson, NH, Hawkey, CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1996; 334:1435.
- ⁷⁴ Taha, AS, McCloskey, C, Prasad, R, Bezlyak, V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9684):119-25.
- ⁷⁵ Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard J. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New Engl J Med*. 1998; 338:719-26.

-
- ⁷⁶ Graham, DY, Agrawal, NM, Campbell, DR, 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.
- ⁷⁷ Lai, KC, Lam, SK, Chu, KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med.* 2002; 346:2033.
- ⁷⁸ Feldman M, Das S. NSAIDs (including aspirin): Primary prevention of gastroduodenal toxicity. [Internet]. 2009 Sep. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-primary-prevention-of-gastroduodenal-toxicity?source=search_result&search=NSAIDs+%28including+aspirin%29%3A+Primary+prevention+of+gastroduodenal+toxicity&selectedTitle=1~150 (consultado 21-12-2011).
- ⁷⁹ Hooper, L, Brown, TJ, Elliott, R, et al. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ.* 2004; 329:948.
- ⁸⁰ Lanan A, Rodrigo L, Márquez JL, Bajador E, Pérez-Roldan F, Cabrol J, et al. EMPHASYS Study Group. 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(7):693-700.
- ⁸¹ Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(4):701-10.
- ⁸² Wolfe MM, Uptodate: Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. Enero 2008. Disponible en: http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=acidpep/10094&selectedTitle=1~150 &source=search_result# (consultado el 5-3-2011).
- ⁸³ Barrera E, Gómez E, Mataix A, Parramón M, Pascual J, Revilla E, et al. Criterios de selección de Inhibidores de la Bomba de protones. [Internet]. Madrid Oct 2011. http://www.madrid.org/cs/ContentServer?vest=1156329914024&pagename=PortalSalud%2FPage%2FPTSA_pintarContenidoFinal&cid=1142664326527&language=es (consultado el 5-3-2011).
- ⁸⁴ Yeomans, ND, Tulassay, Z, Juhasz, L, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1998; 338:719.
- ⁸⁵ Agrawal, NM, Campbell, DR, Safdi, MA, et al. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: Results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. *Arch Intern Med.* 2000; 160:1455.
- ⁸⁶ Hawkey, CJ, Karrasch, JA, Szczepanski, L, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1998; 338:727.
- ⁸⁷ Bergmann JF, Chassany O, Simoneau G, Lemaire M, Segrestaa JM, Caulin C. Protection against aspirin-induced gastric lesions by lansoprazole: simultaneous evaluation of functional and morphologic responses. *Clin Pharmacol Ther.* 1992; 52(4):413-6.
- ⁸⁸ Müller P, Simon B. The action of the proton pump inhibitor pantoprazol against acetylsalicylic acid-induced gastroduodenopathy in comparison to ranitidine. An endoscopic controlled, double blind comparison. *Arzneimittelforschung.* 1998;48(5):482-5.
- ⁸⁹ Irani S, Krevsky B, Desipio J, Kim-Jaffe J, Maqbool S, Fisher RS. Rapid protection of the gastroduodenal mucosa against aspirin-induced damage by rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Mar 15;27(6):498-503.
- ⁹⁰ Feldman M, LaMont JT, Travis AC. NSAIDs (including aspirin): Secondary prevention of gastroduodenal toxicity. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-secondary-prevention-of-gastroduodenal-toxicity?source=see_link (consultado 27-1-2010).

-
- ⁹¹ Saini S D, Schoenfeld P, Fendrick A M, Scheiman J. Cost-effectiveness of proton pump inhibitor cotherapy in patients taking long-term, low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention. *Archives of Internal Medicine*. 2008; 168(15): 1684-1690.
- ⁹² Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010; 376(9736):173-9.
- ⁹³ Prescribing Advice for GPs. An NHS Prescribing Advisers' Blog. [Internet] nov 2011. Disponible en: <http://www.prescriber.org.uk/category/prescribing-extra-drugs/> (consultado el 5-3-2011).
- ⁹⁴ López-Picazo JJ, Ruiz JC, Sánchez JF, Ariza A, Aguilera B. Escala de peligro para interacción grave: una herramienta para la priorización de estrategias de mejora en la seguridad de la prescripción en medicina de familia. *Aten Primaria*. 2011;43: 254-262.
- ⁹⁵ Pham CQD, Sadowski-Hayes LM, Regal RE. Prevalent prescribing of proton pump inhibitors: prudent or pernicious? *Pharmacy and Therapeutics*. 2006; 31: 159 – 67.
- ⁹⁶ Nealis T B, Howden C W. Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy? *Am J Ther*. 2008;15(6):536-42.
- ⁹⁷ Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2009; 100:1503-7.
- ⁹⁸ Inhibidores de la bomba de protones ¿podemos vivir sin ellos? *Infac* 2010; 18 (3):11-16. Disponible en: http://www.osanet.euskadi.net/r85-20337/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/Infac_vol_18_3.pdf (consultado el 5-3-2011).
- ⁹⁹ Yang YX, Lewis JD, Epstein S et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006; 296: 2947 – 53.
- ¹⁰⁰ Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(Suppl 2):S27-S32. Errata en *Am J Gastroenterol*. 2009;104(4):1072.
- ¹⁰¹ FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm#DataSummary> (consultado el 5-3-2011).
- ¹⁰² Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassing RJ et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004; 292: 1955– 60.
- ¹⁰³ Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H et al. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Int Med*. 2007; 167: 950 – 5.
- ¹⁰⁴ Leonard J, Marshall KJ, Moayyedi P S y. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 2047– 56.
- ¹⁰⁵ Jayatilaka S, Shakov R, Eddi R, Bakaj G, Baddoura WJ, DeBari VA. Clostridium difficile Infection in an Urban Medical Center: Five-year Analysis of Infection Rates among Adult Admissions and Association with the Use of Proton Pump Inhibitors. *Ann Clin Lab Sci* 2007; 37: 241–7. Disponible en: <http://www.annclinlabsci.org/cgi/content/full/37/3/241> (consultado 15-3-2011).
- ¹⁰⁶ Dial S, Delaney AJ C, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile associated disease. *JAMA* 2005; 294: 2989–95. Disponible en: <http://jama.ama-assn.org/content/294/23/2989.full.pdf> (consultado 15-3-2011).

-
- ¹⁰⁷ Howell M, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, Talmor D. Iatrogenic Gastric Acid Suppression and the Risk of Nosocomial *Clostridium difficile* Infection. *Arch Intern Med*. 2010;170(9):784-790.
- ¹⁰⁸ FDA Drug Safety Communication: *Clostridium difficile*-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm> (consultado el 5-3-2011).
- ¹⁰⁹ Force RW, Meeker AD, Cady PS, Culbertson VL, Force WS, Kelley CM. Increased vitamin B12 requirement associated with chronic acid suppression therapy. *Ann Pharmacother*. 2003; 37: 490 – 3.
- ¹¹⁰ Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:422-428.
- ¹¹¹ Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy *Gastroenterology*. 2009; 137(1):80-87.
- ¹¹² Epstein M, McGrath S, Law F. Proton pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1834 – 6.
- ¹¹³ Subbiah V, Tayek JA. Tetany secondary to the use of a proton-pump inhibitor. *Ann Intern Med*. 2002; 137(3):219.
- ¹¹⁴ FDA Drug Safety Communication: Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs): Drug Safety Communication - Low Magnesium Levels Can Be Associated With Long-Term Use [Posted 03/02/2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm245275.htm> (consultado el 5-3-2011).
- ¹¹⁵ Nota informativa de la AEMPS. Ref: 2011/27, de 23 de diciembre de 2011. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NIMUH_27-2011.pdf (consultada 5-3-2012).
- ¹¹⁶ Callejas Díaz A, et al. Omeprazol e hipomagnesemia. *Rev Clin Esp*. 2011. doi:10.1016/j.rce.2011.01.013
- ¹¹⁷ Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ*. 2005;331:1310-1316. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/331/7528/1310.full?etoc%2520> (consultado 8-3-2011)
- ¹¹⁸ Coloma PM, Schuemie MJ, Trifirò G, Gini R, Herings R, Hippisley-Cox J, et al. EU-ADR Consortium Combining electronic healthcare databases in Europe to allow for large-scale drug safety monitoring: the EU-ADR Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(1):1-11. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.2053/full> (consultada 8-3-2011).
- ¹¹⁹ Hunt RH, Lanás A, Stichtenoth DO, Scarpignato C. Myths and facts in the use of anti-inflammatory drugs. *Ann Med*. 2009;41(6):423-37.
- ¹²⁰ Sultan A, McQuay HJ, Moore RA, Derry S. Single dose oral flurbiprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007358. DOI: 10.1002/14651858.CD007358.pub2.
- ¹²¹ Hall PE, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral lornoxicam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007441. DOI: 10.1002/14651858.CD007441.pub2.
- ¹²² Lanás A, McCarthy D, Voelker M, Brueckner A, Senn S, Baron J. Short-Term Acetylsalicylic Acid (Aspirin) Use for Pain, Fever, or Colds – Gastrointestinal Adverse Effects: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs*. 2011; 11 (3): 277-288.

-
- ¹²³ Clarke R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral etoriinhibidores de COX-2 for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD004309. DOI: 10.1002/14651858.CD004309.pub2.
- ¹²⁴ Derry S, Barden J, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004233. DOI: 10.1002/14651858.CD004233.pub2.
- ¹²⁵ Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenburg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomised, placebo- and active-comparator-controlled clinical trial. *Clinical Therapeutics*. 1999;21(10):1653-63.
- ¹²⁶ Cheung R, Krishnaswami S, Kowalski K. Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics*. 2007;29(Suppl):2498-510.
- ¹²⁷ Roy YM, Derry S, Moore RA. Single dose oral lumiracoxib for postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 7. Art. No.: CD006865. DOI: 10.1002/14651858.CD006865.pub2.
- ¹²⁸ Zelenakas K, Fricke JR Jr, Jayawardene S, Kellstein D. Analgesic efficacy of single oral doses of lumiracoxib and ibuprofen in patients with postoperative dental pain. *International Journal of Clinical Practice*. 2004; 58(3):251-6.
- ¹²⁹ Massey T, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD007402. DOI: 10.1002/14651858.CD007402.pub2. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/clsysrev/articles/CD007402/frame.html> (consultado 9-3-2011).
- ¹³⁰ Simon, LS, Hatoum, TH, Bittman, RM, et al. Risk factors for serious nonsteroidal-induced gastrointestinal complications: Regression analysis of the MUCOSA trial. *Fam Med*. 1996; 28:202.
- ¹³¹ Gastroprotection with NSAID: do we follow guidelines? *Bandolier*. December 2006; 154-8.
- ¹³² Weideman, RA, Kelly, KC, Kazi, S, et al. Risks of clinically significant upper gastrointestinal events with etodolac and naproxen: a historical cohort analysis. *Gastroenterology*. 2004; 127 :1322.
- ¹³³ Bhatt, DL, Scheiman, J, Abraham, NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:2890.
- ¹³⁴ Targownik LE, Metge CJ, Leung S, Chateau DG. The relative efficacies of gastroprotective strategies in chronic users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2008;134(4):937-44.
- ¹³⁵ Hur C, Chan A T, Tramontano A C, Gazelle G S. Coxibs versus combination NSAID and PPI therapy for chronic pain: an exploration of the risks, benefits, and costs. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(6): 1052-1063. Disponible en : <http://www.theannals.com/cgi/content/full/40/6/1052> (consultado 8-3-2011)
- ¹³⁶ 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(26):2104-10.
- ¹³⁷ Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:133-41.
- ¹³⁸ Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG. Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for

people with osteoarthritis. *BMJ*. 2009; 339: b2538. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714674/> (consultado 9-3-2011).

¹³⁹ Crowe SE, Feldman M. Indications and diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/indications-and-diagnostic-tests-for-helicobacter-pylori-infection?source=see_link&anchor=H2#H2 (consultado 9-3-2011)

¹⁴⁰ National Institute for health and clinical excellence. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11008/30493/30493.pdf> (consultada 10-3-2011)

¹⁴¹ Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterol*. 2002; 123: 1006-12.

¹⁴² Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding. A national clinical guideline. 2008. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign105.pdf> (consultado el 5-3-2011).

¹⁴³ Lewis SC, Langman MJS, Laporte J-R, et al. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 54:320-6.

¹⁴⁴ Rahme E, Bardou M, Dasguptak , et al. Hospitalization for gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among elderly patients using low dose aspirin: a retrospective cohort study. *Rheumatology*. 2007; 46: 265-72.

¹⁴⁵ National Institute for health and clinical excellence. The care and management of osteoarthritis in adults. Draft full guideline. [Internet] Inglaterra. July 2007. Disponible en: www.nice.org.uk/ (consultado 9-3-2011)

¹⁴⁶ Chan FKL, Wang VS, Sun BY et al. Combination inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double blind randomised trial. *Lancet*. 2007; 309: 1621-6.

¹⁴⁷ Abraham NS, Hartman C, Castillo D, Richardson P, Smalley W. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(2):323-32.

¹⁴⁸ Rasmussen GL, Malmstrom K, Bourne MH, Jove M, Rhondeau SM, Kotey P. Etoricoxib provides analgesic efficacy to patients after knee or hip replacement surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anaesthesia and Analgesia* 2005; 101(4):1104-11.[DOI: 10.1213/01.ane.0000169294.41210.9e]

¹⁴⁹ Chan VWS, Clark A J, Davis JC, Wolf RS, Kellstein D, Jayawardene S. The post-operative analgesic efficacy and tolerability of lumiracoxib compared with placebo and naproxen after total knee or hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2005; 49(10):1491-500.

¹⁵⁰ J Higham et al. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut*. 2002;50:460-464. Disponible en: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/band108/b108-1.html> (consultado 9-3-2011).

¹⁵¹ Moore RA, Derry S, Phillips CJ, McQuay HJ. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ciclooxigenasa-2 inhibidores selectivos (coxibes) y el daño gastrointestinal: revisión de ensayos clínicos y la práctica clínica. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2006;7:79-79. Disponible en: http://viaclinica.com/article.php?pmc_id=1626078 (consultado 9-3-2011).

¹⁵² Chan FKL, Sung JJY , Ching JY L, Wu JCY, Lee YT, Leung WK, et al. Randomized trial of low-dose misoprostol and naproxen vs. nabumetone to prevent recurrent upper gastrointestinal haemorrhage in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(1):19-24.

-
- ¹⁵³ Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (standard or coxibs) - prescribing issues – Management Clinical Knowledge Summaries [Internet]. Inglaterra. Disponible en: http://cks.library.nhs.uk/nsaids/view_whole_guidance (consultado 9-3-2011).
- ¹⁵⁴ Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med*. 2001;344(13):967-73.
- ¹⁵⁵ Cameron C, Van Zanten SV, Skedgel C, Flowerdew G, Moayyedi P, Sketris I. Cost-utility analysis of proton pump inhibitors and other gastro-protective agents for prevention of gastrointestinal complications in elderly patients taking non-selective non-steroidal anti-inflammatory agents. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(12):1354-64. Epub 2010 Mar 20.
- ¹⁵⁶ 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(4):1038-43.
- ¹⁵⁷ Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med*. 2005;118(11):1271-8.
- ¹⁵⁸ Chan FKL, Wong VWS, Suen BY, Wu JCY, Ching JY L, Hung LCT, et al. Combination of a cyclooxygenase-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(9573):1621-6.
- ¹⁵⁹ Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P; International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2010; 152(2):101-13.
- ¹⁶⁰ Lanás A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:485-502.
- ¹⁶¹ Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol. *Nature*. 1972;240:410-1.
- ¹⁶² Lanza FL, Codisoti JR, Nelson EB. An endoscopic comparison of gastroduodenal injury with over-the-counter doses of ketoprofen and acetaminophen. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:1051-4.
- ¹⁶³ Jerussi TP, Caubet JF, McCray JE, Handley DA. Clinical endoscopic evaluation of the gastroduodenal tolerance to R-ketoprofen, R-flubirprofen, racemic ketoprofen and paracetamol: a randomized, single-blind, placebocontrolled trial. *J. Clin Pharmacol*. 1998;38 (Suppl):19S-24S.
- ¹⁶⁴ Muller P, Simon B, Weise D, Dammann HG. Endoscopic studies on the gastric tolerance of paracetamol and acetylsalicylic acid: a placebocontrolled, double-blind study in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2000; 40: 316-8.
- ¹⁶⁵ Moore AR, van Gansen E, Le Parc JM, Wall R, Scheid H, Farhan M et al. The PAIN study: Paracetamol, aspirin, Ibuprofen New tolerability. A large scale, randomised clinical trial comparing the tolerability of aspirin, ibuprofen and paracetamol for short term analgesia. *Clin Drug Invest*. 1999;18:89-98.
- ¹⁶⁶ Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen, and analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 1991; 325: 87-91.

-
- ¹⁶⁷ Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of Rofecoxib, Celecoxib, and Acetaminophen in Osteoarthritis of the Knee. *JAMA*. 2002;287:64-71.
- ¹⁶⁸ Rampal P, Moore N, VanGanse E, La Parc JM, Wall R, Schneid H et al. Gastrointestinal tolerability of ibuprofen compared with paracetamol and aspirin at over-the-counter doses. *J Int Med Res*. 2002; 30: 301-8.
- ¹⁶⁹ Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, Rosenthal N; CAPSS-105 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther*. 2002;24:282-97.
- ¹⁷⁰ Graham DY, Smith JL. Effects of aspirin and an aspirin-acetaminophen combination on the gastric mucosa in normal subjects. A double-blind endoscopic study. *Gastroenterology*. 1985;88:1922-5. 65
- ¹⁷¹ Stern AI, Hogan DL, Kahn LH, Isenberg JI. Protective effect of acetaminophen against Aspirin- and Ethanol-Induced damage to the human gastric mucosa. *Gastroenterology*. 1984;86:728-33.
- ¹⁷² Lanas A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Pique JM, Blanco FJ. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología. Disponible en: <http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/consensos/ConsensoAEG-SER-Final090603.pdf>. (consultado 5-3-2011).
- ¹⁷³ Rahme E, Pettitt D, LeLorier J. Determinants and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs in an elderly population. *Arthritis & Rheum*. 2002;46:3046-54.
- ¹⁷⁴ García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001;12: 570-6.
- ¹⁷⁵ Bianchi Porro G, Ardizzone S, Petrillo M, Caruso I, Montrone F. Endoscopic assessment of the effects of dipyron (metamizol) in comparison to paracetamol and placebo on the gastric and duodenal mucosa of healthy adult volunteers. *Digestion*. 1996;57:186-90.
- ¹⁷⁶ Laporte JR, Carné X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesic and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 1991; 1:85-9.
- ¹⁷⁷ Lanas A, Serrano P, Bajador E, Fuentes J, Sáinz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:1-6.
- ¹⁷⁸ Edwards JE, Meseguer F, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Single-dose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (3):CD003227.
- ¹⁷⁹ Roderick PJ, Wickes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 1993; 35: 219-26.
- ¹⁸⁰ Algra A, Greving JP. Aspirin in primary prevention: sex and baseline risk matter. *Lancet*. 2009; 373 (30): 1821-22.
- ¹⁸¹ Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: II. Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ*. 1994; 308: 159-68.
- ¹⁸² SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. [Internet] Escocia. Antithrombotic Therapy Section 11: Antiplatelet agents. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/36/section11.html> (consultada 7-3-2011).

-
- ¹⁸³ Meade TW, Roderick PJ, Brennan PJ, Wilkes HC, Kelleher CC. Extra-cranial bleeding and other symptoms due to low dose aspirin and low intensity oral anticoagulation. *Thromb Haemost.* 1992; 68: 1-6.
- ¹⁸⁴ CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996; 348: 1329-39.
- ¹⁸⁵ Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Patrono C, Roth G. Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship among dose, effectiveness and side-effects. *Chest.* 1995; 108: 247-257.
- ¹⁸⁶ Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci.* 1996; 143: 1-13.
- ¹⁸⁷ Hawkey CJ. Drug-induced gastrointestinal disorders. *Medicine.* 1998; 26(10): 122-5.
- ¹⁸⁸ Saini S D, Schoenfeld P, Fendrick A M, Scheiman J. Cost-effectiveness of proton pump inhibitor cotherapy in patients taking long-term, low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention. *Arch Int Med.* 2008; 168(15): 1684-1690.
- ¹⁸⁹ Lanza, FL, Chan, FK, Quigley, EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:728.
- ¹⁹⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence. Antiplatelet treatment for primary prevention of cardiovascular disease (CVD). [Internet] Inglaterra. Disponible en: http://www.cks.library.nhs.uk/antiplatelet_treatment/view_whole_guidance (consultada 3-3-2011).
- ¹⁹¹ U.S. Food and Drug Administration. Disponible en: <http://www.fda.gov/> (consultado el 5-3-2011).
- ¹⁹² Lanas A, Scheiman J. Low dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Op.* 2007; 23 (1): 163-73.
- ¹⁹³ Mc Quaid K.R and Laine L (2006). Systematic review and metaanalysis of adverse events of low dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med.* 119 (8): 624-638.
- ¹⁹⁴ MHRA (Medicines and Healthcare products regulatory agency. Clopidogrel and proton pump inhibitors. *Drug.* 2009; 2 (12): 2-3.
- ¹⁹⁵ Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Muñoz E. Meta-analysis: Helicobacter pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:617-29. [PMID: 15023164]
- ¹⁹⁶ Leontiadis, GI, Sreedharan, A, Dorward, S, et al. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Technol Assess.* 2007; 11.
- ¹⁹⁷ Ng, F. H., Wong, S. Y., Chang, C. M., Chen, W. H., Kng, C., Lanas, A. I. and Wong, B. C. Y. (2003), High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 18: 443-449. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2036.2003.01693.x/abstract> (consultada 3-3-2011)
- ¹⁹⁸ Lai, K.C, Chu KM, Hui WM, Wong BCY, Hung WK, Loo CK, Hu HC, chan OO, Kwok KF, Funt TT, Wong J and Lam SK. Esomeprazol with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clinic Gastrol Hepatology.* 2006; 4(7): 860-865.
- ¹⁹⁹ Patrono C, Baigent c, Hirsh J et al (2008). Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practise Guideliness (8th edition). *Chest.* 133 (6 Suppl): 1995-2335.

-
- ²⁰⁰ Björkland L, Wallander MA, Johansson S, Lesén E. Aspirin in cardiology: benefits and risks. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(3): 468-477.
- ²⁰¹ Juurlink, MD PhD, Tara Gomes, MHSc, Dennis T. Ko, MD MSc, Paul E. Szmitko, MD, Peter C. Austin, PhD, Jack V. Tu, MD PhD, David A. Henry, MD, Alex Kopp, BA and Muhammad M. Mamdani, PharmD MPH. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ.* 2009; 180: 713-8.
- ²⁰² Paré G, Mehta SR, Yusuf S, Phil D, F.R.C.P.C., Anand S et al. Effects of CYP2C19 Genotype on Outcomes of Clopidogrel Treatment. *N Eng J Med.* 2010; 363(18):1704-14.
- ²⁰³ O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: analysis of two randomised trials. *Lancet.* 2009;374:989-97.
- ²⁰⁴ Cuisset, T, Frere, C, Quilici, J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54:1149.
- ²⁰⁵ Available on the United States FDA website at: Disponible en: www.fda.gov/medwatch/safety/2009/safety09.htm#plavix. (consultado 9-3-2011).
- ²⁰⁶ Public statement on possible interaction between clopidogrel and protom pump inhibitors European Medicines Agency. EMEA [Internet] Londres 2009. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500014409.pdf (consultado 21-12-2011)
- ²⁰⁷ Nota informativa de la AEMPS. Ref: 2010/04, de 26 de abril de 2010. corrección de 27 de abril de 2010. [Internet] Madrid 2010. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-04_clopidogrel.htm. (consultado 6-5-2011)
- ²⁰⁸ Luria X. Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. [Internet] Londres 2010 Mar. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf> (consultado el 5-3-2011).
- ²⁰⁹ Medicines and Healthcare products regulatory agency MHRA. Clopidogrel and proton pump inhibitors. *Drug.* 2009; 2(12):2-3.
- ²¹⁰ Gilard, M, Arnaud, B, Cornily, JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:256.
- ²¹¹ Pezalla E, Day D and Pulliathath, I (2008). Initial assesment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and protom pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52 (12), 1038-1039.
- ²¹² Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA.et al. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the Clopidogrel Medco Outcomes Study. Paper presented al SCAI 32nd Annual Scientific Sessions. Las Vegas NV, 2009.
- ²¹³ Yasuda H, Yamada M, Sawada S, Endo Y, Inoue K, Asano F, Takeyama Y, Yoshiba M. Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy after Coronary Stenting. *Intern Medicine.* 2009; 48: 1725-1730.
- ²¹⁴ DunnSP, Macaulay TE, Brennan DM et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial. *Circulation.* 2008;118:815.

-
- ²¹⁵ Wallentin L, Becker RC, Budaj AB, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *NEJM*. 2009;361:1045-1057.
- ²¹⁶ Bhatt D, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Eng J Med*. 2010. 363(20):1909-17.
- ²¹⁷ Saiz LC, Álvarez J y Martínez H. Clopidogrel y los inhibidores de la bomba de protones: el papel de las agencias reguladoras. *FAP*. 2011;9(2):39-41.
- ²¹⁸ Lai, KC, Lam, SK, Chu, KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*. 2002; 346:2033.
- ²¹⁹ Chan, FK, Ching, JY, Hung, LC, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005; 352:238.
- ²²⁰ Ficha técnica Warfarina. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63062&formato=pdf&formulario=FICHAS> (consultada el 5-3-2011).
- ²²¹ Ficha técnica acenocumarol. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58994&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf> (consultada el 5-3-2012).
- ²²² National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Atrial fibrillation: national clinical guideline for management in primary and secondary care. [Internet] London: Royal College of Physicians. 2006. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10982/30055/30055.pdf> (consultado 19-12-2011)
- ²²³ Interacciones de los anticoagulantes orales. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-gkgnr100/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/infac_v10_n6.pdf (consultada el 5-3-2012).
- ²²⁴ Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001; 285:2864-70.
- ²²⁵ Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et-al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010; 19:2369-429.
- ²²⁶ Imízcoz MA y Erviti. J. ¿Cuál puede ser el papel de los nuevos anticoagulantes en la fibrilación auricular no valvular? [Internet] Navarra. Junio 2011. Disponible en: http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/6E888E47-CD3E-414A-A94C-88D122CB89D6/205101/Bit_v19n3.pdf (consultado 19-12-2011)
- ²²⁷ Nota informativa de la AEMPS. Ref: 2011/21, de 27 de octubre de 2011. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_21-2011.htm (consultado 6-3-2012).
- ²²⁸ Siebenhofer A, Berghold A, Sawicki PT. Systematic review of studies of self-management of oral anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2004;91:225-232.
- ²²⁹ Menendez-Jandula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, Bonfil X, Fontcuberta J. Comparing Self-Management of Oral Anticoagulant Therapy with Clinic Management. *Ann Intern Med*. 2005;142:1-10. Disponible en: <http://www.annals.org/content/142/1/1.full.pdf> (consultado 6-3-2011).
- ²³⁰ C Heneghan, P Alonso-Coello, J M Garcia-Alamino, R Perera, E Meats, P Glasziou Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006; 367: 404–11. Disponible en: <http://www.hadassah.org.il/NR/rdonlyres/7DD940DC-E6B5-43FA-8869-288CAE8FF831/7797/Selfmonitoringoforalanticoagulationasystematicrevi.pdf> (consultada 6-3-2011).

-
- ²³¹ Weil J, Langman MJ and Wainwright P et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*. 2000;46(1):27-31. Disponible en: <http://www.hubmed.org/display.cgi?uids=10601050> (consultado 5-3-2011)
- ²³² Copland M, Walker ID, Tait RC. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2001;161(17):2125-8.
- ²³³ Lindh JD, Holm L, Dahl ML, Alfredsson L, Rane A. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;25(2):151-9. Epub 2007 May 20.
- ²³⁴ Buvanendran A, Elmofly D, Tuman KJ, Scheinkop M, Kroin JS. Administration of selective cyclooxygenase-2 inhibitor with warfarin does not increase blood loss following total knee arthroplasty (TKA). *Anesthesiology*. 2002; 96:942.
- ²³⁵ Chung L, Chakravarty EF, Kearns P, Wang C, Bush TM. Bleeding complications in patients on celecoxib and warfarin. *J Clin Pharm Ther*. 2005; 30(5):471-7.
- ²³⁶ Cheetham TC, Levy G, Niu F, Bixler F. Gastrointestinal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients on warfarin. *Ann Pharmacother*. 2009;43(11):1765-73.
- ²³⁷ Ficha técnica Dabigatrán. [Internet]. EMA. Europa. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf (consultado 19-12-2011).
- ²³⁸ Is there an interaction between warfarin and proton pump inhibitors?.[internet] NHS 2011.Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Medicines-Q--A/Is-there-an-interaction-between-warfarin-and-proton-pump-inhibitors/> (consultado el 5-3-2011)
- ²³⁹ Summary of Product Characteristics - Losec Capsules 10mg, 20mg & 40mg. AstraZeneca UK Limited, last updated 19/02/08. Disponible en: <http://emc.medicines.org.uk> (consultado el 5-3-2011).
- ²⁴⁰ Klasco RK (Ed): DRUGDEX® Drug Evaluation – warfarin. Last modified 22/06/09 MICROMEDEX(R) Healthcare Series. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch> (consultado el 5-3-2011)
- ²⁴¹ Summary of Product Characteristics - Nexium 20mg & 40mg Tablets. AstraZeneca UK Limited, last updated 21/05/09. Disponible en: <http://emc.medicines.org.uk> (consultado el 5-3-2011).
- ²⁴² Summaries of Product Characteristics – Lansoprazole 15mg & 30mg Gastro-resistant Capsules. Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd, last updated 06/12/05. Disponible en: <http://emc.medicines.org.uk> (consultado el 5-3-2011).
- ²⁴³ Baxter K (Ed). Stockley's Drug Interactions. Coumarins + Proton Pump Inhibitors. [Internet] Londres 2009 Nov. Pharmaceutical Press. Disponible en: www.medicinescomplete.com (consultado el 5-3-2011).
- ²⁴⁴ Blume H, Donmath F et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Safety*. 2006; 29 (9): 769-784
- ²⁴⁵ Summaries of Product Characteristics – Pantoprazole 20mg & 40mg gastro-resistant tablets. Winthrop Pharmaceuticals UK Ltd. [Internet] Inglaterra 2009. Disponible en: <http://emc.medicines.org.uk> (consultado el 5-3-2011).
- ²⁴⁶ Holbrook AM, Pereira JA et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Archives of Internal Medicine*. 2005; 165: 1095-1106.

-
- ²⁴⁷ Summary of Product Characteristics - Pariet 10mg & 20mg. [Internet] Disponible en: <http://emc.medicines.org.uk> (consultado el 5-3-2011).
- ²⁴⁸ Pecora PG, Kaplan B. Corticosteroids and ulcers: is there an association? *Ann Pharmacother.* 1996;30(7-8):870-2. Disponible en: <http://www.hubmed.org/display.cgi?uids=8826575> (consultado el 21-12-2011).
- ²⁴⁹ Conn HO, Blitzer B. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. *N Engl J Med.* 1976; 294: 473-479. 31.
- ²⁵⁰ Messer J , Reitman D , SA, Sacos , H Smith Jr , Chalmers TC. Asociación de la terapia adrenocorticosteroid y la enfermedad péptica ulcerosa. *J Med N Engl.* 1983;309 (1) :21-4.
- ²⁵¹ Fernández-Ballart JD, Vobecky J, Martí-Henneberg C. Metaanálisis: síntesis e integración de los resultados de estudios independientes en medicina. *Med Clin (Barc).* 1991; 96: 382-387.
- ²⁵² CSK. Antiplatelet treatment. [Internet] Inglaterra 2006 Oct. Disponible en: http://WWW.cks.library.nhs.uk/antiplatelet_treatment/view_whole_guidance (consultado el 5-3-2011).
- ²⁵³ Piper JM, Ray WA and Daugherty JR et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med.* 1991; 114(9):735-40. Disponible en: <http://www.hubmed.org/display.cgi?uids=2012355> (consultado el 5-3-2011).
- ²⁵⁴ Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med.* 1994;236(6):619-32.
- ²⁵⁵ Feldman M, Das S. NSAIDs (including aspirin). Primary prevention of Gastroduodenal toxicity. This topic last update. [Internet] 2011. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-primary-prevention-of-gastroduodenal-toxicity> (consultado el 21-12-2011)
- ²⁵⁶ MeReC Briefing. NSAIDs and gastroprotection.[Internet] Inglaterra 2002 Oct. Disponible en: [#">http://www.npc.co.uk/MeReC_Briefings/2002/briefing_no_20.pdf](http://www.npc.co.uk/MeReC_Briefings/2002/briefing_no_20.pdf) (consultado el 5-3-2011).
- ²⁵⁷ 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. [PubMed]
- ²⁵⁸ Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F, Caeyers N, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1560-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2095301/?tool=pubmed> (consultado el 8-3-2011).
- ²⁵⁹ Richard A. Hansen, Ph.D.; Wanzhu Tu, Ph.D.; Jane Wang, Ph.D.; Roberta Ambuehl, B.S.; Clement J. McDonald, M.D.; Michael D. Murray, Pharm.D. .Risk of Adverse Gastrointestinal Events From Inhaled Corticosteroids. *Pharmacotherapy.* 2008;28(11):1325-1334. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/583848> (consultado el 8-3-2011).
- ²⁶⁰ Paton C, Nicol Ferrier I. SSRIs and gastrointestinal bleeding Gastroprotection may be justified in some patients. *BMJ.* 2005; 331(7516): 529–530.
- ²⁶¹ De Abajo FJ, Rodriguez AG, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal bleeding. *BMJ.* 1999; 319: 11069.
- ²⁶² Layton D, Clark DW, Pearce GL, Shakir SAW. Is there an association between selective serotonin reuptake inhibitors and risk of abnormal bleeding? Results from a cohort study based on prescription event monitoring in England. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 57: 167-176.

-
- ²⁶³ Dalton SO, Johansen C, Mellekjaer L, Norgard B, Sorensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding; a population based cohort study. *Arch Intern Med.* 2003; 163(1): 59-64.
- ²⁶⁴ Meijer WEE, Heerdink ER, Nolen WA, Herings RMC, Leufkens HGM, Egberts ACG. Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Arch Intern Med.* 2004; 164(23): 67-70.
- ²⁶⁵ Van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ.* 2001; 323: 1-6.
- ²⁶⁶ Woolfrey S, Gammack NS, Dewar MS, Brown PJ. Fluoxetine-warfarin interaction. *BMJ.* 1993;307:241.
- ²⁶⁷ Hanger HC, Thomas F. Fluoxetine and warfarin interactions. *N Z Med J.* 1995;108:157.
- ²⁶⁸ Dent LA, Orrock MW. Warfarin-fluoxetine and diazepam-fluoxetine interaction. *Pharmacotherapy.* 1997;17:170-2.
- ²⁶⁹ Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, James D, Douketis JD, et al. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1095-1106.
- ²⁷⁰ Schalekamp T, Klungel JH, Souverein PC, de Boer A. Increased Bleeding Risk With Concurrent Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Coumarins. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 180-185.
- ²⁷¹ Bjerrum L, Sogaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy in general practice: differences between practitioners. *Br J Gen Pract.* 1999; 49: 195-198.
- ²⁷² Pérez Fuentes MF, Castillo Castillo R, Rodríguez Toquero J, Martos López E, Morales Mañero A. Adecuación del tratamiento farmacológico en población anciana polimedicada. *Med Fam.* 2002; 1: 23-28.