

Recomendaciones en la prescripción de antiinflamatorios e indicaciones de gastroprotección en urgencias

EMILI GENÉ^{1,4,5}, XAVIER CALVET^{2,4,5}, ANISI MORÓN^{3,5}, MARÍA LUISA IGLESIAS^{1,5}

¹Servicio de Urgencias. ²Servicio de Digestivo. ³Servicio de Farmacia. Hospital de Sabadell. Barcelona, España.

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. CIBEREHD.

Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España. ⁵Institut Universitari Parc Taulí. Departament Medicina.

Universitat Autònoma de Barcelona, España.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Emili Gené
Servicio de Urgencias
Hospital de Sabadell
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell.
Barcelona, España
E-mail: 29833egt@comb.es

En los servicios de urgencias, la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y de fármacos antisecretores para la profilaxis de las complicaciones digestivas es elevada. El tratamiento con AINEs se asocia a múltiples efectos adversos, entre los que destacan por su gravedad y su elevado coste las complicaciones digestivas, especialmente la hemorragia por úlcera péptica, así como un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares asociado al tratamiento con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COXIBS), así como con algunos AINEs clásicos. El objetivo de esta revisión es actualizar tanto los factores de riesgo de las complicaciones gastrointestinales como el perfil gastrolesivo de los diferentes AINEs, analizar las implicaciones que tienen los factores de riesgo cardiovascular y proponer la mejor estrategia de prevención en función de los factores de riesgo digestivos y cardiovasculares. [Emergencias 2009;21:295-300]

FECHA DE RECEPCIÓN:

29-4-2008

FECHA DE ACEPTACIÓN:

28-10-2008

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos. Urgencias. Úlcera péptica. Hemorragia digestiva. Inhibidores de la bomba protones.

Introducción: datos históricos

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

Acción farmacológica y mecanismos de acción de los AINEs

Son básicamente analgésicos, antipiréticos, an-

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

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

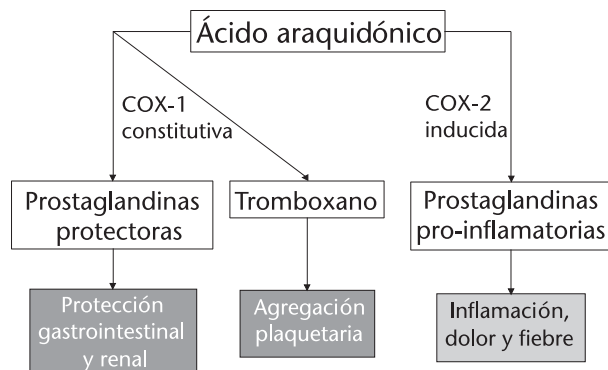


Figura 1. Metabolismo del ácido araquidónico y acción farmacológica de los antiinflamatorios no esteroideos. COX: ciclooxigenasa.

eficacia antiinflamatoria, reducen los efectos secundarios derivados de la inhibición de la COX1.

Situación actual: impacto clínico, económico y social

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

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

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

por AINEs aparecen en el intestino delgado o colon⁶. Las complicaciones digestivas son la causa de 50.000 hospitalizaciones anuales, de 1.000-2.500 muertes por año en España⁷ y de 16.500 muertes por año en EEUU⁹. El coste estimado en 1998 atribuible al consumo de AINE y sus complicaciones fue de 80-200 millones de euros en España⁸. Estas cifras son comparables al número de muertes causadas por el sida y considerablemente mayor que el número de muertes producidas por afecciones tales como el mieloma múltiple, el asma, el cáncer cervical o la enfermedad de Hodgkin, por lo que se ha llamado "la epidemia silenciosa".

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

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

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

Elección de un AINE

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

Respecto a la primera, si se asume que los AINEs presentan una eficacia similar, el criterio de selección fundamental es minimizar los efectos adversos, principalmente los gastrointestinales y cardiovasculares. Respecto a la segunda, se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido. Respecto a la tercera, la prescripción se debe hacer en base a los perfiles de seguridad de cada uno de los principios activos. De esta manera, no todos los AINEs presentan el mismo perfil de seguridad desde el punto de vista digestivo ni cardiovascular. Y respecto a la cuarta, desde el punto de vista digestivo, existe un grupo de AINEs que tienen un riesgo menor de presentar complicaciones digestivas¹⁴⁻¹⁶, entre ellos el aceclofenaco, el diclofenaco y el ibuprofeno, y otro grupo de fármacos con un perfil de mayor gastrolesividad como el ketorolaco, el piroxicam, el meloxicam y la indometacina (Tabla 1).

Como consecuencia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios¹⁷ emitió en el año 2007 una nota informativa en el contexto de la evaluación de balance beneficio/riesgo, referente al uso de los AINEs ketorolaco, piroxicam y ketoprofeno. El ketorolaco por vía sistémica pasa a considerarse un medicamento de uso hospitalario y debe restringirse a las indicaciones autorizadas (tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio moderado o severo y tratamiento del dolor causado por cólico nefrítico), y la duración máxima del tratamiento no será superior a los dos días para el tratamiento parenteral y de siete días para el tratamiento oral. El piroxicam, por su perfil de reacciones adversas gastrointestinales graves desfavorables, el Comité de Medicamentos de Uso Humano lo ha catalogado también como medicamento de uso hospitalario.

Desde el punto de vista cardiovascular, recientemente han sido publicados diferentes estudios^{3,18-22} que han analizado el riesgo de problemas cardiovasculares graves asociados a la prescripción de AINEs. Los COXIBS presentan un mayor riesgo aterotrombótico, principalmente de infarto agudo de miocardio, ictus y problemas vasculares arteriales periféricos en comparación con pacientes no tratados, y es mayor para los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular²². 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 COXIBS²⁰. Los datos actuales sobre el uso del naproxeno a dosis de 1.000 mg/24 horas sugieren un

Tabla 1. Riesgo de complicaciones digestivas según AINE¹⁶

AINE	RR (IC 95%)
Aceclofenaco	2,6 (1,5-4,6)
Diclofenaco	3,1 (2,3-4,2)
Ibuprofeno	4,1 (3,1-5,3)
Naproxeno	7,3 (4,7-11,4)
Ketoprofeno	8,6 (2,5-29,2)
Indometacina	9 (3,9-20,7)
Meloxicam	9,8 (4,0-23,8)
Piroxicam	12,6 (7,8-20,3)
Ketorolaco	14,4 (5,2-39,9)

RR: Riesgo relativo; IC: Intervalo de confianza; AINE: Antiinflamatorio no esteroideo.

menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los inhibidores de la COX-2 (COXIBS), sin que de ello se deduzca un efecto protector, ya que por otra parte presenta un mayor riesgo gastrointestinal que el diclofenaco y el ibuprofeno. Finalmente, para el resto de los AINEs comercializados en España los datos son muy limitados o inexistentes. Por lo tanto, los datos disponibles sugieren que el riesgo cardiovascular (especialmente de infarto agudo de miocardio) de los AINEs podría tratarse de un efecto de clase y no únicamente de los COXIBS, especialmente cuando se utilizan a dosis altas y de forma continuada²³.

Indicaciones de la gastroprotección

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

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

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

Se recomienda indicar tratamiento gastroprotector en todo paciente que reciba AINEs y que presente al menos uno de los factores de riesgo citados^{6,16} en la Tabla 2. La figura 2 muestra de

Tabla 2. Factores de riesgo de complicaciones gastrointestinales por AINEs^{6,16}

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

ISRS: Antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

forma resumida la estrategia de gastroprotección a seguir en pacientes que requieren AINEs.

Tratamiento profiláctico de la gastropatía por AINEs

El tratamiento profiláctico de elección en nuestro medio, cuya eficacia se ha demostrado en ensayos clínicos y en estudios epidemiológicos^{16,25-27}, es la asociación al AINE de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) a dosis estándar (omeprazol 20 mg/24 h, lansoprazol 30 mg/24 h, pantoprazol 40 mg/24 h, rabeprazol 20 mg/24 h o esomeprazol 40 mg/24 h)²⁴. No se ha establecido la eficacia a dosis inferiores, por lo que deben evi-

tarse. El tratamiento gastroprotector debe iniciarse a la vez que se indica el tratamiento con AINEs y debe mantenerse hasta 7-14 días después de finalizado el tratamiento con AINEs⁶.

Los antagonistas del receptor H2 (H2RA) no están indicados al necesitarse como mínimo una dosis doble para la prevención de las úlceras duodenales y gástricas. Además, se desconoce su efectividad en la prevención de las complicaciones asociadas al uso de AINEs a largo plazo. Por todo ello se desaconseja su utilización²⁴.

El misoprostol es tan efectivo como los IBP a dosis de 600-800 mcg/24 horas, pero su eficacia es inferior si la dosis que se utiliza es de 400 mcg/24 horas^{25,28,29}. Sin embargo, su elevada tasa de efectos secundarios (hasta un 20% de los pacientes puede desarrollar dolor abdominal o diarrea con dosis de 800 mcg/24 horas) y su difícil dosificación (3-4 veces/24 horas) no lo hacen aconsejable²⁴.

Los inhibidores selectivos de la COX2 (COXIB) presentan los efectos antiinflamatorios de los AINEs clásicos y una reducción marcada de las complicaciones digestivas, tanto altas como bajas^{16,18,30}. En el caso de complicaciones digestivas bajas, los COXIB son el único grupo terapéutico que ha demostrado reducir las complicaciones, por lo que en tratamientos a largo plazo son los fármacos de elección³⁰.

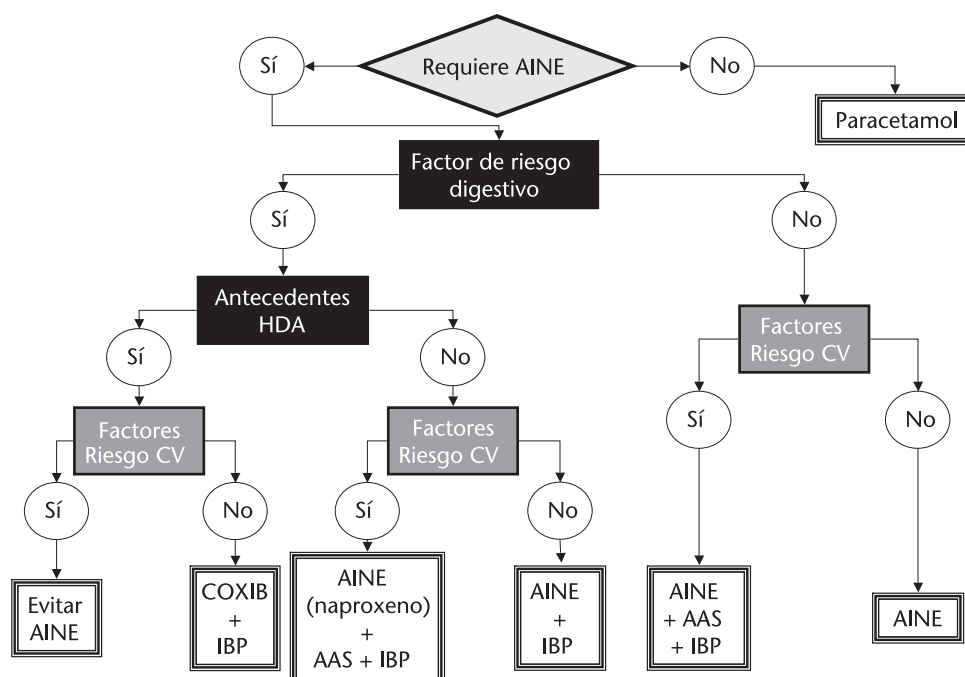


Figura 2. Estrategia de gastroprotección en pacientes en tratamiento con AINEs. AINE: Antiinflamatorio no esteroideo; AAS: Ácido acetil salicílico; IBP: Inhibidor de la bomba de protones; CV: Cardiovascular. HDA: Hemorragia digestiva alta.

Situaciones particulares

1. AAS a dosis bajas y otros antiagregantes

El comportamiento de los pacientes en tratamiento con AAS a dosis bajas es similar al de los pacientes que toman AINEs, aunque el riesgo de hemorragia es notablemente inferior¹⁶. En general, se recomienda su uso a las dosis lo más bajas posible (80-100 mg/24 horas) ya que el riesgo de complicaciones gastrointestinales directamente proporcional al incremento de la dosis³¹. Las indicaciones de gastroprotección son las mismas que para los AINEs.

Como características particulares destacaremos (Tabla 3) que: los antiagregantes distintos del AAS como el clopidogrel, también se asocian a un aumento importante del riesgo de complicaciones digestivas con un riesgo similar al del AAS^{16,32}; en pacientes que han presentado una hemorragia digestiva es más útil la combinación de AAS y un IBP que el uso de clopidogrel para la prevención secundaria de la recidiva hemorrágica³³, y que el uso concomitante de AAS anula el efecto gastroprotector de los COXIB sobre la mucosa gástrica^{16,34}.

2. AINEs y antecedentes de hemorragia digestiva

En pacientes con complicaciones previas por AINEs –en especial la hemorragia digestiva–, y que necesitan mantener el tratamiento, tanto la asociación del AINE con un IBP como el uso de un COXIB solo tienen un efecto protector insuficiente^{35,36}, por lo que se recomienda la combinación de dos métodos de gastroprotección, habitualmente la combinación de un COXIB y un IBP con lo que se consigue evitar la recidiva hemorrágica³⁷.

3. AINE y *Helicobacter pylori*

La infección por *Helicobacter pylori* y el uso concomitante de AINE son dos factores indepen-

dientes que incrementan el riesgo de úlcera péptica y de hemorragia digestiva de manera significativa. Ambos factores podrían actuar de manera sinérgica de tal manera que la enfermedad ulcerosa péptica es rara en aquellos pacientes que no consumen AINEs ni tienen infección por *Helicobacter pylori*³⁸.

La erradicación tiene un discreto efecto protector en pacientes que inician AINEs por primera vez. Sin embargo, su efecto es mínimo en pacientes que ya reciben tratamiento continuado con AINEs. Específicamente, el efecto profiláctico de la erradicación de *Helicobacter pylori* parece muy limitado en los pacientes que ya reciben tratamiento gastroprotector³⁹. Las recomendaciones actuales son coherentes con el actual estado de conocimiento y recomiendan la erradicación en pacientes con antecedentes de úlcera o úlcera activa o complicada, sin recomendarla de modo general en todos los pacientes que tomen o vayan a tomar AINEs⁶. Sin embargo, a la luz de los conocimientos más recientes es razonable extender la indicación de erradicación a los pacientes que van a iniciar AINEs, especialmente si no reúnen criterios para gastroprotección³⁹.

Bibliografía

- Vane JR, Flower RJ, Botting RM. History of aspirin and its mechanism of action. *Stroke*. 1990;21:IV12-IV23.
- Douthwhite AH, Lintott GAM. Gastroscopic observation of effect of aspirin and certain other substances on stomach. *Lancet*. 1938;2:1222-5.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan R. 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;331:1310-6.
- de Abajo F, Garcia DP, Del Pino A. Trends of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Use in Spain, 1990 through 2003. *Aten Primaria*. 2005;36:424-33.
- Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud. Información Terapéutica. 2005;29:49-53.
- Lanas A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Pique JM, Blanco FJ. Clinical strategy to prevent the gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:485-502.
- Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1685-93.
- Lanas A. Cost stratification of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal side effects. *Med Clin (Barc)* 2000;114 Suppl. 3:46-53.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1999;340:1888-99.
- Wahlqvist P, Bergenheim K, Langstrom G, Naesdal J. Resolution of upper gastrointestinal symptoms associated with chronic non-steroidal anti-inflammatory drug therapy has a positive impact on patient-reported productivity. *Gut*. 2003;52:A226.
- Rey E, Elola-Olaso CM, Rodríguez-Artalejo F, Locke GR, III, Díaz-Rubio M. Use of antisecretory drugs among consumers of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1585-92.
- Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut*. 1987;28:527-32.

Tabla 3. Riesgo de complicaciones digestivas en relación al consumo de AINE, AAS, clopidogrel y COXIB¹⁶

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

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo; AAS: ácido acetil salicílico; COXIB: Inhibidores de la ciclooxigenasa².

- 13 Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Graham DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol.* 1987;82:1153-8.
- 14 Garcia Rodriguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998;104:305-345.
- 15 Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez GS, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ.* 1996;312:1563-6.
- 16 Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut.* 2006;55:1731-8.
- 17 Comunicacions de riscos associats als medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. (Consulta 13 de diciembre de 2007). Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/index.html>. 2007.
- 18 Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1520-8,2.
- 19 Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98:266-74.
- 20 Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006;332:1302-8.
- 21 McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclo-oxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA.* 2006;296:1633-44.
- 22 Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005;352:1071-80.
- 23 Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIB y AINE tradicionales. *Informacion Terapéutica* 2006;30:81-3.
- 24 Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; CD002296.
- 25 Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338:727-34.
- 26 Lanas A, Rodrigo L, Marquez JL, Bajador E, Perez-Roldan F, Cabrol J, et al. Low frequency of upper gastrointestinal complications in a cohort of high-risk patients taking low-dose aspirin or NSAIDs and omeprazole. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:693-700.
- 27 Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338:719-26.
- 28 Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med.* 2002;162:169-75.
- 29 Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123:241-9.
- 30 Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology.* 2003;124:288-92.
- 31 Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ.* 1995;310:827-30.
- 32 Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas AI, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:443-9.
- 33 Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med.* 2005;352:238-44.
- 34 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA.* 2000;284:1247-55.
- 35 Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med.* 2002;347:2104-10.
- 36 Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wong VW, Hui AJ, Wu JC, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology.* 2004;127:1038-43.
- 37 Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2007;369:1621-6.
- 38 Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:9-13.
- 39 Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:1411-8.

Recommendations for the use of anti-inflammatory drugs and indications for gastroprotection in emergency departments

Gené E, Calvet X, Morón A, Iglesias ML

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are prescribed frequently in emergency departments together with proton pump inhibitors to prevent gastrointestinal complications. Such complications, peptic ulcer bleeding in particular, are among the most serious and costly side effects of NSAID treatment. An association between increased risk of cardiovascular events and treatment with selective cyclooxygenase inhibitors and certain traditional NSAIDs has also been reported. This review aims to provide an update on risk factors for gastrointestinal complications, discuss the types of gastric lesions associated with each NSAID, analyze the implications of the cardiovascular risk factors involved, and propose the best preventive strategy taking into account both gastrointestinal and cardiovascular risk factors. [Emergencias 2009;21:295-300]

Key words: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Emergency care. Peptic ulcer. Gastrointestinal bleeding. Proton pump inhibitors.