

Valoración desde atención primaria de la gastroprotección realizada por atención especializada en relación con los factores de riesgo de toxicidad gastrointestinal

García Pérez R¹, García Pino G¹, Bueno Dorado F¹, García Moreno R²

¹Centro de Salud "Zona Centro". Badajoz

²Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Extremadura

La toxicidad gastrointestinal (GI) por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es un importante problema de salud pública por las repercusiones económicas debido a su elevado consumo y porque es el efecto secundario farmacológico más frecuente en todo el mundo: hasta 50-60% de los pacientes tratados con AINE pueden desarrollar algún tipo de efecto secundario gastrointestinal^{1,2}.

Últimamente ha habido un descenso en la mortalidad y en las complicaciones GI por AINE en relación con el incremento en el uso de gastroprotección con inhibidores de la bomba de protones (IBP); sin embargo, no está justificada la gastroprotección sistemáticamente en todos los pacientes que toman AINE sin tener factores de riesgo, ni tampoco el uso indiscriminado en polimedicados³.

A. Lanás y las sociedades españolas de Gastroenterología y Reumatología^{4,5} consideran una serie de factores de riesgo para la toxicidad GI por AINE, con elevados niveles de constatación, que son:

- Antecedentes personales de úlcera péptica (UP) y de hemorragia digestiva alta (HDA).
- Edad mayor a 60 años.
- Asociación de dos AINE, incluidas dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS)⁶.
- Dosis elevadas de AINE.
- Asociación de corticoides o anticoagulantes con AINE.
- Enfermedad grave concomitante.

Estos factores sirven para identificar a una población más proclive a desarrollar efectos secundarios y establecer un tratamiento gastroprotector que garantice la

seguridad desde el punto de vista GI.

Los pacientes sin factores de riesgo se consideran de bajo riesgo GI y la estrategia apropiada es prescribir un AINE sin necesidad de gastroprotección. Se considera que los que presentan uno o más factores de riesgo tienen riesgo aumentado de toxicidad GI, por lo que la estrategia en ellos es prescribir un AINE y/o AAS asociado a un gastroprotector.

Actualmente la gastroprotección se realiza de forma inadecuada, bien por no prescribirla cuando se necesita o bien por realizarla cuando no está justificada⁷. Hay informes que indican que hasta un 80% de los pacientes con factores de riesgo no reciben tratamientos de prevención adecuados⁸. En un estudio reciente Lanás concluye que hay pruebas de que la prevención de complicaciones GI es necesaria para los pacientes con factores de riesgo, pero hay una proporción de éstos que no reciben buena gastroprotección⁹. De Dios del Valle R et al detectaron que a un 15% de los pacientes que acudieron a urgencias no se le prescribió gastroprotección aun cuando ésta era necesaria. Otro estudio refiere que tres cuartos de los pacientes con factores de riesgo de toxicidad GI y tratados con AAS no recibieron gastroprotección¹⁰. La gastroprotección no justificada o inadecuada también es frecuente, como concluyen algunos estudios^{11,12,13}, en los que ésta oscila es de 40-82%.

Partiendo de las recomendaciones que sobre gastroprotección realizan las guías de práctica clínica (recomendada para todos los pacientes que tienen

factores de riesgo de toxicidad GI) pusimos en marcha el presente trabajo.

OBJETIVO

Valorar si la prescripción de AINE en especialidades quirúrgicas y de antiagregantes plaquetarios en especialidades médicas llevan asociada la prescripción de un gastroprotector teniendo en cuenta la presencia de los factores de riesgo de toxicidad GI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo-transversal retrospectivo de todos los informes de las consultas externas y altas hospitalarias de las especialidades médicas y quirúrgicas durante los años 2007 y 2008.

Criterio de inclusión: ser mayor de 18 años, haber acudido una o más veces a las consultas de las especialidades médicas o quirúrgicas y disponer de un informe médico-clínico de alta.

Ámbito de estudio: centro de salud urbano de Badajoz.

Los datos se han obtenido de la información disponible en las historias clínicas del centro de salud (sexo, edad y antecedentes personales de factores de riesgo de toxicidad GI); la prescripción farmacológica, de los informes de alta de las consultas de especializada.

Variables demográficas: sexo y edad (en años).

Variables cualitativas dicotómicas: se registró la existencia de los antecedentes personales de padecer alguno de los factores de riesgo de toxicidad GI y/o de estar previamente en tratamiento con antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes orales.

Los factores de riesgo de toxicidad gastrointestinal se agruparon para obtener las cuatro variables siguientes:

- Antecedentes personales de HDA/UP.
- Edad mayor de 60 años.
- AINE, que incluye dosis altas de AINE, asociación de éstos con AAS o corticoides.
- Antecedente personal de enfermedad grave concomitante.

Se tuvieron en cuenta los antecedentes personales

de tratamiento con antiagregantes y/o anticoagulantes orales:

- AAS a dosis mayor de 100 mg/día.
- Asociación de AAS y clopidogrel.
- Asociación con anticoagulantes orales.

Estos tres componentes se agruparon para formar la variable AAS/clopidogrel, que incluye AAS a dosis mayores de 100 mg/día, asociación de AAS con clopidogrel y AAS con anticoagulantes orales.

Variables cualitativas nominales: la diferenciación entre especialidades médicas y quirúrgicas se ha realizado a partir de que una parte importante de la actividad de la especialidad sea la cirugía:

- Especialidades médicas: Alergia, Cardiología, Neurología, Digestivo, Endocrinología, Reumatología, Hematología, Neumología, Psiquiatría, Nefrología, Cuidados paliativos, Urgencias de Medicina Interna, Oncología y Unidad del Dolor.

- Especialidades quirúrgicas: Cirugía General y Digestiva, Traumatología, Cirugía Mayor Ambulatoria, Ginecología, Urología, Dermatología, Oftalmología, Cirugía Vasculat, Neurocirugía, ORL y Urgencias Quirúrgicas.

Se han obtenido datos de las prescripciones de cualquier fármaco que correspondiera a los siguientes grupos farmacológicos: AINE, antiagregantes plaquetarios, analgésicos y gastroprotectores (misoprostol, anti-H2 e IBP).

Análisis estadístico: distribución de frecuencias absolutas y relativas con IC 95% para las variables demográficas, cualitativas dicotómicas y nominales; análisis estadístico de las diferencias de proporciones (estadístico z) con IC 95% para las variables de prescripción de los grupos farmacológicos. El nivel de significación se estableció para $\alpha=0,05$. El programa estadístico empleado ha sido el SPSS 15.0 y Epidat 3.1.

RESULTADOS

Se han revisado 500 informes de altas hospitalarias y consultas externas de las diversas especialidades médicas y quirúrgicas, correspondientes a un cupo de población de 1.597 personas. La distribución de los informes por especialidades, sexo y grupos de edad,

se detallan en la **tabla 1**.

En la distribución de los factores de riesgo de toxicidad GI (**tabla 2**) destacan los mayores de 60 años (62,7%), los pacientes con antecedentes de enfermedad grave (44,1%) y los que están en tratamiento con AAS/clopidogrel (30,8%). En las especialidades médicas y en las quirúrgicas se sigue una distribución similar: mayores de 60 años (48,3%), antecedentes de enfermedad grave (30,7%) y tratamiento con AAS/clopidogrel (22,9%).

En la distribución de las prescripciones realizadas de los distintos grupos farmacológicos (**tabla 3**), destacan los antiagregantes plaquetarios (27,5%) y gastroprotectores (30,5%) de los informes de las especialidades médicas; en los de las quirúrgicas, las prescripciones de AINE (23,9%) y de gastroprotectores (20%); en ambos casos hubo diferencias significativas en las proporciones entre las especialidades médicas y quirúrgicas. Los analgésicos fueron más prescritos en las especialidades quirúrgicas (61, 29,8%) que en

las médicas, donde ocuparon el tercer lugar (41, 13,9%) de las 102 prescripciones, con diferencias significativas ($p=0,00$) entre ambos grupos de especialidades.

En las especialidades médicas los antiagregantes plaquetarios se prescribieron principalmente a los mayores de 60 años (56 de los 185 informes, 30,3%), a los que tenían antecedentes de enfermedad grave (58 de 130, 44,6%) y a los que estaban en tratamiento con AAS/clopidogrel (61 de 91, 67%), mientras que el gastroprotector se prescribió en los mismos grupos de riesgo que los antiagregantes plaquetarios: 26 de 56 en mayores de 60 años (14,1%), 32 de 58 (24,6%) con enfermedad grave y 30 de 61 (33%) en tratados previamente con antiagregantes plaquetarios.

En los 3 grupos de pacientes con factores de riesgo de toxicidad GI, las diferencias de proporciones de prescripción entre antiagregantes plaquetarios y gastroprotectores fueron muy significativas (el nivel de significación p y los IC 95% se detallan en la **tabla 4**).

Tabla 1. DISTRIBUCIÓN POR ESPECIALIDADES DE LAS FRECUENCIAS ABSOLUTAS Y RELATIVAS DE LOS INFORMES REVISADOS (N=500), POR SEXO Y GRUPOS DE EDAD

	ESPECIALIDADES MÉDICAS	ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS	TOTAL	P	IC95%
Nº DE INFORMES	295 (59%)	205 (41%)	500 (100)	0,00	0,117 – 0,243
VARÓN	142 (48,1)	91 (44,4)	233 (46,6)	0,46	-0,055 – 0,130
MUJER	153 (51,9)	114 (55,6)	267 (53,4)	0,46	-0,130 – 0,055
EDAD > 60 AÑOS	185 (62,7)	99 (48,3)	284 (56,8)	0,00	0,052 – 0,236
EDAD < 60 AÑOS	110 (37,3)	106 (51,7)	216 (43,2)	0,00	-0,236 – -0,052

Tabla 2. DISTRIBUCIÓN POR ESPECIALIDADES DE LAS FRECUENCIAS ABSOLUTAS Y RELATIVAS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE TOXICIDAD GASTROINTESTINAL (N=500)

FACTORES DE RIESGO DE TOXICIDAD GASTROINTESTINAL	Nº INFORMES DE ESPECIALIDADES MÉDICAS (%)	Nº INFORMES DE ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS (%)
AP de HDA/UP	44 (14,9)	19 (9,3)
Mayor DE 60 AÑOS	185 (62,7)	99 (48,3)
AINE ¹	11 (3,7)	14 (6,8)
AP de enfermedad grave	130 (44,1)	63 (30,7)
AAS/clopidogrel ²	91 (30,8)	47 (22,9)
Aanticoagulante oral	38 (12,9)	17 (8,3)

¹Incluye dosis altas de AINE, asociación de AINE+AAS y AINE+corticoides

²Incluye AAS a dosis > 100 mg/día, asociación de AAS+clopidogrel y AAS+anticoagulantes orales

AP= Antecedentes personales. HDA= hemorragia digestiva alta. UP= úlcera péptica

AAS= ácido acetil-salicílico

Tabla 3. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS ABSOLUTAS Y RELATIVAS DE LAS PRESCRIPCIONES, REALIZADAS DE LOS DISTINTOS GRUPOS FARMACOLÓGICOS, POR ESPECIALIDADES (N=500)

GRUPOS FARMACOLÓGICOS	ESPECIALIDADES MÉDICAS (N=295)	ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS (N=205)	TOTAL	P	IC95%
AINE	14 (4,7)	49 (23,9)	63 (12,6)	0,00	-0,259 – -0,124
AGP	81 (27,5)	13 (6,3)	94 (18,8)	0,00	0,146 – 0,276
ANALGÉSICOS	41 (13,9)	61 (29,8)	102 (20,4)	0,00	-0,237 – -0,080
GASTROPROTECTOR	90 (30,5)	41 (20,0)	131 (26,2)	0,01	0,025 – 0,185

AINES: Antiinflamatorio no Esteroides. AGP: Antiagregantes plaquetarios

Tabla 4. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS ABSOLUTAS Y RELATIVAS DE LOS FACTORES DE RIESGO DE TOXICIDAD GASTROINTESTINAL Y DE LAS PRESCRIPCIONES DE ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS Y GASTROPROTECTORES EN LAS ESPECIALIDADES MÉDICAS (N=295)

FR DE TOXICIDAD GASTROINTESTINAL EN ESPECIALIDADES MÉDICAS	Nº de informes (%)	AGP	GP SI	GP NO	P	IC95%
AP HDA/UP	44 (14,9)	12 (27,3)	4 (9,1)	8 (18,2)	0,05	0,002 – 0,361
MAYOR DE 60 AÑOS	185 (62,7)	56 (30,3)	26 (14,1)	30 (16,2)	0,00	0,074 – 0,251
AINE ¹	11 (3,7)	5 (45,5)	2 (18,2)	3 (27,3)	0,35	-0,190 – 0,736
AP ENFERMEDAD GRAVE	130 (44,1)	58 (44,6)	32 (24,6)	26 (20,4)	0,00	0,079 – 0,321
AAS/CLOPIDOGREL ²	91 (30,8)	61 (67,0)	30 (33,0)	31 (34,1)	0,00	0,193 – 0,488
ANTICOAGULANTE ORAL	38 (12,9)	7 (18,4)	4 (10,5)	3 (7,9)	0,51	-0,105 – 0,262

¹Incluye dosis altas de AINE, asociación de AINE+AAS y AINE+corticoides

²Incluye AAS a dosis > 100 mg/día, asociación de AAS+clopidogrel y AAS+anticoagulantes orales

AP= antecedentes personales. HDA= hemorragia digestiva alta. UP= úlcera péptica

AGP= antiagregantes plaquetarios. AAS= ácido acetil-salicílico. GP=gastroprotector

Es de destacar también la prescripción en 12 informes de antiagregantes plaquetarios en pacientes con antecedentes de HDA/UP: sólo se indicó gastroprotección a 4 de ellos ($p=0,05$; IC95%: 0,002-0,361). Únicamente en pacientes previamente tratados con AINE¹ y anticoagulantes orales no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las prescripción de antiagregantes plaquetarios y gastroprotectores.

En las especialidades quirúrgicas los AINE fueron el segundo grupo farmacológico más prescrito tras los analgésicos, en 49 (23,9%) de los 63 informes (**tabla 2**). Las prescripciones se distribuyeron en: mayores de 60 años 17 de 99 (17,2%), antecedentes de enfermedad grave 14 de 63 (22,2%) y en tratamiento con AAS/clopidogrel 9 de 47 (19,1%). En estos mismos grupos la prescripción del gastroprotector se realizó en 6 de 17 pacientes (6,1%), 6 de 14 (9,5%) y en 3 de 9 (6,4%),

respectivamente; sin embargo, sólo hubo diferencias estadísticamente significativas en los mayores de 60 años ($p=0,02$; IC 95%: 0,013-0,209). Para el resto de factores de riesgo, la distribución porcentual de AINE, el nivel de significación estadística p y los IC 95% se detallan en la **tabla 5**.

COMENTARIO Y CONCLUSIONES

La gastroprotección de pacientes que presentan uno o más factores de riesgo de toxicidad GI, de forma general, se prescribe a menos de la mitad en el caso de la indicación de antiagregante plaquetario o AINE.

La distribución en cuanto a los factores de riesgo de toxicidad GI es muy similar en ambos grupos de especialidades. Destacan los mayores de 60 años, los que tienen antecedentes de enfermedad grave y los

Tabla 5. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS ABSOLUTAS Y RELATIVAS (%) DE LOS FACTORES DE RIESGO DE TOXICIDAD GASTROINTESTINAL Y DE LAS PRESCRIPCIONES DE AINE Y GASTROPROTECTORES EN LAS ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS (N=205)

FR DE TOXICIDAD GASTROINTESTINAL EN ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS	Nº de informes (%)	AINES	GP SI	GP NO	P	IC95%
AP HDA/UP	19 (9,3)	4 (21,1)	1 (5,3)	3 (15,8)	0,33	-0,104 – 0,420
MAYOR DE 60 AÑOS	99 (48,3)	17 (17,2)	6 (6,1)	11 (11,1)	0,02	0,013 – 0,209
AINE ¹	14 (6,8)	5 (35,7)	4 (28,6)	1 (7,1)	1,00	-0,345 – 0,488
AP ENFERM. GRAVE	63 (30,7)	14 (22,2)	6 (9,5)	8 (12,7)	0,08	-0,015 – 0,269
AAS/CLOPIDOGREL ²	47 (22,9)	9 (19,1)	3 (6,4)	6 (12,8)	0,12	-0,026 – 0,281
ANTICOAGULANTE ORAL	17 (8,3)	2 (11,8)	1 (5,9)	1 (5,9)	1,00	-0,190 – 0,307

¹Incluye dosis altas de AINE, asociación de AINE+AAS y AINE+corticoides

²Incluye AAS a dosis > 100 mg/día, asociación de AAS+clopidogrel y AAS+anticoagulantes orales

AP= antecedentes personales. HDA= hemorragia digestiva alta. UP= úlcera péptica

AINE= antiinflamatorios no esteroideos. AAS= ácido acetil-salicílico. GP=gastroprotector

tratados previamente con antiagregantes plaquetarios, mientras que en las prescripciones destacan los antiagregantes plaquetarios en las especialidades médicas y los analgésicos y AINE en las quirúrgicas. La prescripción de gastroprotectores es mayor en las médicas.

En las especialidades médicas los antiagregantes plaquetarios y gastroprotectores se prescribieron sobre todo a los mayores de 60 años, a los que padecen enfermedades graves y a los que estaban en tratamiento previamente con antiagregantes plaquetarios. La gastroprotección se ofreció a los mismos grupos de pacientes de riesgo anteriores, pero sólo a la mitad de los pacientes a los que se prescribió antiagregantes plaquetarios. Muy llamativo es que sólo a un tercio de los que tenían antecedentes de HDA/UP se prescribió gastroprotector cuando también se había indicado antiagregante plaquetario.

En las especialidades quirúrgicas los más prescritos fueron los analgésicos convencionales (no valorados en el estudio en relación con la gastroprotección) por encima de AINE y gastroprotectores. Las prescripciones de AINE se realizaron también en los mismos grupos de riesgo que los antiagregantes plaquetarios en las especialidades médicas; sin embargo, la gastroprotección tampoco llegó a 50% de los pacientes, aunque las diferencias de proporciones obtenidas no fueran significativas.

En nuestro trabajo vemos que hay muchos pacientes con factores de riesgo a los que no se indica gastroprotección, situación que está totalmente injustificada atendiendo a los criterios de gastroprotección preconizados por las sociedades de gastroenterología y reumatología. Erviti¹² dice que 40% de los pacientes recibieron gastroprotección sin presentar ningún factor de riesgo que justificase su empleo. Burrul et al¹³ evidencia una clara hiperprescripción de gastroprotectores (prescripción al 16,6% de gastroprotector, cuando sólo eran candidatos 7,3%).

Objetivamos que en los dos grupos de especialidades no se ajustan a las indicaciones de gastroprotección en pacientes con factores de riesgo de toxicidad GI preconizadas por las sociedades científicas. Además emplean criterios distintos cuando prescriben un gastroprotector en relación con la prescripción de un antiagregante plaquetario o un AINE. Contrariamente, Sánchez Casado⁷ obtiene en su trabajo que 92% y 93% de los encuestados refieren tener en cuenta las características de los pacientes a la hora de prescribir un AINE y un gastroprotector, respectivamente, y concluye que la gastroprotección no está siendo adecuada porque muchos pacientes no la están recibiendo.

La prescripción de AINE en las especialidades médicas, y de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes (mayoritariamente heparinas de bajo peso

molecular –HBPM-) en las especialidades quirúrgicas, fue tan escasa que no hemos entrado a valorar los resultados obtenidos, por tratarse de fármacos que no son de uso habitual en las especialidades consideradas. Por otra parte, la indicación de tratamiento con HBPM no debe conllevar asociar gastroprotector al no existir pruebas actualmente de toxicidad GI. Además, en ambos grupos hay especialidades que no prescriben o lo hacen muy raramente con cualquier fármaco de los grupos farmacológicos estudiados.

Entre las limitaciones del estudio tenemos no sólo el tamaño de la muestra, que es pequeño e impide alcanzar diferencias importantes en las prescripciones de los diversos grupos farmacológicos, sino también por tratarse de un estudio retrospectivo, con recogida de información a partir de informes médicos e historias clínicas, que conlleva posibles sesgos de información y de clasificación y que puede distorsionar las diferencias entre la prescripción de fármacos gastrolesivos y la gastroprotección.

No es un trabajo ideado para comparar lo apropiado/inapropiado o adecuado/inadecuado en la prescripción de gastroprotección en los pacientes entre las diferentes especialidades. La finalidad era ver si se utilizan los distintos grupos farmacológicos

con o sin gastroprotección en relación con las pruebas disponibles sobre la presencia de factores de riesgo de toxicidad GI de AINE y antiagregantes plaquetarios, y a las directrices en cuanto a gastroprotección indicadas en las guías de práctica clínica. Sin embargo, la gastroprotección en pacientes con factores de riesgo de toxicidad GI es un factor muy importante debido a las repercusiones que tiene sobre atención primaria al inducir la prescripción de gastroprotectores cuando no es necesaria, y al contrario, como obtenemos en nuestro trabajo, cuando la gastroprotección se realiza a menos pacientes de los que realmente la necesitan.

En conclusión, la gastroprotección debe centrarse en identificar a los pacientes con mayor riesgo, a los que presentan uno o más factores de riesgo de toxicidad GI y ser la profilaxis de la toxicidad GI, un objetivo primario en pacientes en los que está indicada la prescripción de un antiagregante plaquetario o un AINE. Por otra parte, es muy conveniente la unificación de criterios para todas las especialidades mediante la aplicación de los criterios de gastroprotección recomendados por las sociedades españolas de gastroenterología y reumatología según los niveles de constatación, así como por las guías de práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Franco ML. Gastropatía por AINE: lesión gástrica, incidencias y mecanismo. IV Reunión Científica de la Sociedad Española del Dolor. Unidad del Dolor. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.
- 2.- Lanas A, Narduli G. Lesiones gastrointestinales por AINE: lesiones y medidas de prevención. Actualizaciones EL MÉDICO.
- 3.- Notas Farmacoterapéuticas. Inhibidores de la Bomba de Protones. 2007;14(7). Disponible en Internet <http://www.infodoctor.org/notas> (último acceso en Diciembre de 2008). Áreas 1, 2, 3, 5 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Comunidad de Madrid.
- 4.- Lanas A. Riesgo del consumo de AINE. ¿Cuándo y cómo hacer profilaxis? En: Montoro MA, Ducons J, Gomollón F, Bruguera M, Guirao R, Arias W, García Cabezudo J, Santolaria S (eds). Principios básicos de gastroenterología para médicos de familia. 2ª edición. Madrid: Jarpyo Editores 2002;283-92.
- 5.- Lanas 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. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología. Gastroenterol Hepatol 2003;26:485-502.
- 6.- Bajador Andreu E. Gastroprotección en pacientes con riesgo cardiovascular. Dolor Investigación, Clínica & Terapéutica 2007;22:157-68.
- 7.- Sánchez JI, Larrabe J, Óscar J, Ojer D, Ruiz R, Bilbao J, et al. Prescripción de antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotectores. Adecuación a criterios de calidad en atención primaria. Aten Primaria 1997;20:127-32.
- 8.- Lanas A, Hunt R. Prevención del daño gastrointestinal inducido por fármacos antiinflamatorios: beneficios y riesgos de las estrategias terapéuticas. Annals of Medicine. 2006;38:415-28.
- 9.- Lanas A, Fernandez A. Inappropriate prevention of Nsaid-induced gastrointestinal events among long-term users in the elderly. Drugs Aging 2007;24:121-31.
- 10.- De Dios del Valle R et al. Prescripción de antiinflamatorios no esteroideos y protectores gástricos en urgencias. Aten Primaria 2003;31:500-5.
- 11.- Targownik LE, Al-Mamfud A. The prevalence of risk factors for gastrointestinal complications and use of gastroprotection among persons hospitalized for cardiovascular disease. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:743-9.
- 12.- Erviti J. Estudio multicéntrico prescripción-indicación de antiácidos y antiulcerosos en atención primaria. Aten Primaria 1999;24:134-9.
- 13.- Burrull M, Madrideo R, Gregori A, Busquets E. Antiinflamatorios no esteroideos y protección gastrointestinal: ¿prescripción inadecuada en atención primaria? Aten Primaria 1996;8:507-10.