

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume 64

Suplemento
supplement 1

Julio-Septiembre
July-September 2001

Artículo:

Gastropatía por AINE

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



medigraphic.com



REVISTA MEDICA DEL

HOSPITAL GENERAL

DE MEXICO, S.S.

Vol. 64, Supl. 1 • Jul.-Sep. 2001
pp S28 - S34

Gastropatía por AINE

Ricardo Santoyo Valenzuela*

INTRODUCCIÓN

La aspirina que se utiliza con fines terapéuticos desde hace más de un siglo es, junto con los otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), de los medicamentos más prescritos en occidente y en varias partes del mundo en las últimas décadas. Tan sólo en los Estados Unidos se calcula que >1% de la población los toma diariamente. En Australia, > 20% de la población de 65 años o más consume AINE cotidianamente.

Su enorme utilización se debe a su comprobada eficacia en distintas situaciones clínicas en las que están involucrados, de alguna manera, los mecanismos de la inflamación y del dolor del individuo. Esta eficacia tiene un precio. Su empleo se asocia muy frecuentemente a una amplia gama de reacciones colaterales en: hígado, riñones, piel, plaquetas, aparato cardiovascular y tubo digestivo. El más comúnmente afectado es este último,¹ en particular estómago y duodeno y menos frecuentemente esófago, intestino delgado, colon y recto.

De los sujetos que consumen AINE por más de tres meses, entre un 10% y un 60% presentan algún tipo de manifestación clínica como: anorexia, náusea, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia o diarrea.² Un 2% a 4% de los que consumen estos medicamentos por un año o más, pueden desarrollar úlceras sintomáticas y complicaciones potencialmente mortales como hemorragia, perforación u obstrucción.

Silverstein ha mencionado que la utilización adecuada de estos medicamentos implica serios retos.³ Por un lado los médicos generales y los reumatólogos que atienden a muchos pacientes con síntomas de artropatías crónicas reumáticas degenerativa e inflamatoria pueden ser reacios a abandonar el empleo de

AINE que ayudan a la mayor parte de estos pacientes y que pocas veces acuden a ellos mismos si presentan efectos colaterales graves. El gastroenterólogo ve a pocos pacientes con artropatías pero a muchos con complicaciones gastrointestinales serias.

El propósito de este trabajo es revisar la información reciente que se tiene sobre la gastropatía por AINE, su fisiopatogenia, cuadro clínico, la forma de diagnosticarla y tratarla y particularmente el reconocer a esta situación clínica como un serio problema epidemiológico, así como conocer los efectos adversos de estos medicamentos que han sido acertadamente descritos por David R. Lichtenstein⁴ como una auténtica espada de doble filo.

CONCEPTO

En 1987, Roth y Bennett⁵ introdujeron por primera vez en la literatura el término "gastropatía por AINE" con la finalidad primordial de diferenciar a la úlcera producida por estos agentes de la úlcera péptica clásica. También ha sido útil para distinguirla de otras gastropatías como la hipertensiva que se presenta habitualmente en el cirrótico y desde luego de las alteraciones de las gastritis comunes en donde predomina el componente inflamatorio y no el que caracteriza al producido por los AINE.

LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

Aspectos generales. Los AINE forman parte de un gran grupo de compuestos con distinta estructura química. El ácido salicílico y los salicilatos obtenidos de fuentes naturales se utilizan como medicamentos desde hace muchísimos años. El primero fue químicamente sintetizado en 1860 y se usó como antiséptico, antipirético y antirreumático. Casi 40 años después, la aspirina fue sintetizada con un mejor sabor y eficacia que el producto anterior. Muchos años más tarde fueron descubiertos otros medicamentos con

* Profesor a Tiempo Completo de la Facultad de Medicina de León. Universidad de Guanajuato. México

“acción semejante a la aspirina” y por los años 60 se les dio el nombre de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Interesante es la revisión realizada por Krause e Ibáñez en nuestro medio⁶ en relación con las características químicas y farmacológicas de estos medicamentos. Todos actúan inhibiendo síntesis de prostaglandinas vía ciclooxigenasa (COX) que trae como resultado un efecto benéfico analgésico y antiinflamatorio pero también un efecto dañino al disminuir los mecanismos de defensa de la mucosa gastroduodenal y de la agregación plaquetaria. De la original ciclooxigenasa se conocen hoy dos isoformas, COX-1 y COX-2, diferentes en su estructura molecular y en su comportamiento enzimático ya que la primera es constitutiva y conduce a prostaglandinas que por su acción tienen efecto protector sobre tubo digestivo, plaquetas, riñón y algunas otras constantes homeostáticas; COX-2, por su parte, es inducida por algunas de los componentes celulares del proceso inflamatorio y participa en la síntesis de prostaglandinas igualmente proinflamatorias. Recientemente, hace apenas unos 9 años, se sintetizaron compuestos que tienen efecto más marcado sobre COX-2 y en consecuencia contra la inflamación. Se les denomina COXIB (de las siglas en inglés para COX inhibitors) y los disponibles en la actualidad para fines terapéuticos son celecoxib y rofecoxib.⁷

Los AINE en uso clínico a la fecha son numerosos y se resumen en el *cuadro I*.

LOS EVENTOS ADVERSOS

Influencia del tiempo de administración

La mayor frecuencia de gastropatía y sus complicaciones se presentan durante el primer mes de tratamiento por la intervención del medicamento mismo y de la posible coincidencia de los factores de riesgo (edad, sexo, dispepsia, medicación concomitante, etc.). El riesgo de desarrollar lesiones gastroduodenales de diversa magnitud crece a medida que se continúa su administración y se considera como tal aún después de un mes de haberse discontinuado.⁹ Seiscientos cincuenta a 1,300 mg de aspirina, por ejemplo, causan daño estructural en la superficie del epitelio gástrico desde los primeros minutos que siguen a su administración, así como eritema mucoso, erosiones, pérdida de sangre por vía fecal y hemorragias subepiteliales apreciables endoscópicamente desde algunas horas después de haberla ingerido.⁸ También es de mencionarse que en la gran mayoría de los sujetos, el uso prolongado de AINE echa a

Cuadro I. Antiinflamatorios no esteroideos disponibles en México. Anotados en orden alfabético, se marcan con un asterisco los aceptados por la FDA (EUA).

Acemetacina	Ketoprofeno
Ácido mefenámico*	Ketorolaco
Ácido tiaprofénico	Meloxicam*
Bumadizona	Nabumetona*
Celecoxib (COXIB)*	Naproxeno*
Diclofenaco sódico*	Naproxeno sódico*
Diclofenaco potásico*	Nimesulida
Etodolaco*	Piroxicam*
Fenilbutazona*	Rofecoxib (COXIB)*
Flurbiprofeno	Sulindaco
Glucametacina	Tenoxicam
Ibuprofeno*	Tolmetina*
Indometacina*	

andar mecanismos de adaptación de la mucosa que disminuyen pero no eliminan el riesgo de lesiones en la misma. En algunas personas el daño a la mucosa progresa, se forma la úlcera con frecuencia de 15% a 20% en el estómago y 5% a 8% en el duodeno de los sujetos que toman AINE por largo tiempo.

Influencia de la dosis

Todos los AINE son dosis-dependientes: a mayor dosis, mayor posibilidad de ocasionar gastropatía. En estudio de casos y controles, Henry *et al* encontraron una relación lineal dosis-riesgo para el desarrollo de úlcera y sus complicaciones.¹² A dosis baja de AINE el riesgo relativo es de 2.1, mientras que a dosis alta lo es de 4.0. García Rodríguez y su grupo⁹ encontraron un riesgo relativo de 2.6 de desarrollar hemorragia de tubo digestivo proximal con dosis bajas de AINE y de 7.0 con dosis altas. Los estudios más interesantes y de mayor trascendencia clínica han sido los que han demostrado que el uso de aspirina, aun a dosis tan bajas como las que se emplean usualmente en la prevención de infarto del miocardio, no están exentas de toxicidad a nivel gastroduodenal.¹⁰

Uso concomitante de dos o más AINE

Existen numerosos trabajos como el de García-Rodríguez *et al*⁹ que han demostrado que la administración simultánea de aspirina con algún otro AINE o de varios de éstos, aumenta el riesgo de complicaciones; por ejemplo, un paciente sin antecedentes de úlcera péptica que toma un solo AINE tiene un riesgo de desarrollar úlcera o presentar alguna complicación como hemorragia de 4.4, mientras que si toma dos o más el riesgo se duplica a 8.9.

La vía de administración

De vital importancia clínica resulta destacar el hecho de que ni las formas galénicas orales con capa entérica, ni de liberación prolongada, y aun las presentaciones para vía rectal o parenteral reducen el riesgo de daño sobre la mucosa gastroduodenal; la razón es el efecto local y sistémico que se comentará más adelante. En efecto, Pérez-Gutthahn *et al*¹¹ han demostrado que utilizar los AINE en diferentes formas farmacéuticas no disminuye el riesgo de tener efectos deletéreos sobre la mucosa gástrica.

Acciones tomadas

Desde que se conoció el potencial nocivo de los salicilatos en diferentes sitios del organismo y en particular en el aparato digestivo, se ha intentado obtener nuevos fármacos con menos efectos colaterales indeseables. Sólo los recientes antiinflamatorios selectivos y específicos COX-2 parecen haberlo logrado.

Geis *et al*¹² informaron en 1991 que todos los AINE producen gastropatía de manera casi constante, con pequeñas diferencias entre algunos de ellos mismos que han sido informadas en un metaanálisis^{12a} que cuantifica los riesgos de la aspirina y de diversos AINE en la producción de gastropatía en numerosas series que incluyen miles de pacientes.

FISIOPATOLOGÍA

En años recientes se han llegado a conocer los mecanismos a través de los que los AINE dañan la mucosa gastroduodenal; destaca la publicación hecha como resultado de una reunión de expertos, cuyo título es por demás sugestivo: Hacia una terapia antiinflamatoria más segura para el tubo digestivo.^{13b}

La mayoría de los diversos mecanismos protectores que tiene la mucosa gastroduodenal resultan alterados por los AINE. El daño que producen es ácido-dependiente; esto es, la presencia de ácido en el estómago es una condición *sine qua non* para que se produzca la lesión.

Desde hace tiempo se sabe que los AINE ocasionan gastroenteropatía a través de dos mecanismos principales: uno **local**, que produce una alteración fisicoquímica tal, que hace que la barrera de la mucosa gástrica se rompa por completo; otro **sistémico**, que ocasiona una alteración de los mecanismos protectores de la misma barrera, a tra-

vés de la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa-1 (COX-PG endoperoxidasa G/H sintetasa) de la mucosa gástrica.

Daño local

Los mecanismos a través de los cuales los AINE causan daño "tópico" incluyen: un efecto detergente, interacción con fosfolípidos, alteraciones a nivel mitocondrial (desacoplamiento de la fosforilización oxidativa y/o inhibición del transporte de electrones en la cadena respiratoria). Todos estos mecanismos presuponen un rompimiento de la barrera mucosa, una penetración de los AINE a la célula mucosa en donde, debido al pH ácido del estómago y a su valor habitual de pKa de entre 4 y 5, tienen que ser no-ionizados y son atrapados en el citoplasma produciéndose una serie de cambios que han sustentado la teoría de "atrapamiento iónico". La *figura 1* sintetiza el daño local y sistémico de los AINE sobre la mucosa gastroduodenal.

Daño sistémico

La principal consecuencia de la deficiencia de prostaglandinas que ocasionan los AINE son la disminución en la síntesis de moco y de bicarbonato, del flujo sanguíneo de la mucosa y el aumento de la secreción de ácido. Los AINE también producen isquemia microvascular, en parte producida por la adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular de la microcirculación gástrica. Esto trae como consecuencia una hipoperfusión a la mucosa y la liberación de mediadores de daño tisular (v.gr. radicales libres de oxígeno y leucotrienos B4). La adhesión de los neutrófilos al endotelio está mediada por moléculas especiales de glicoproteínas. Estas glicoproteínas han sido detectadas a los pocos minutos de administrarse los AINE. Las prostaglandinas, particularmente la de las series E e I, protegen a la mucosa de este tipo de alteración causada por los AINE inhibiendo precisamente la activación y adherencia de los neutrófilos. Asako *et al* han demostrado que tanto la aspirina como la indometacina inducen la adhesión de los neutrófilos a los vasos mesentéricos de la rata y que este efecto puede ser bloqueado administrando antagonistas de LTB4 o inhibiendo los leucotrienos. Otro de los efectos adversos de los AINE parece ser el aumento de la apoptosis de las células de la mucosa gástrica.¹³ Fiorucci *et al* han demostrado que después de la administración de aspirina, rápidamente se produce un aumento de la apoptosis que parece ser dosis y tiempo dependiente, mediado por una

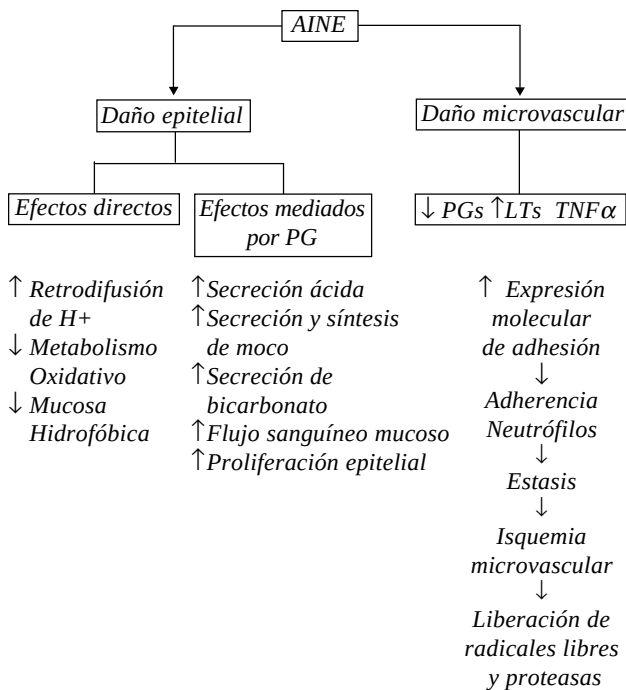


Figura 1. Síntesis de los mecanismos de los AINE en la producción de daño en la mucosa gastrointestinal.

especie de cisteín proteasa llamada capsasa.^{13a} Algún papel parece tener también el óxido nítrico en la integridad de la mucosa gástrica y éste parece depender también de prostaglandinas. Finalmente, la integridad del sistema nervioso autónomo parece ser también fundamental en la preservación de los mecanismos de defensa de la mucosa gastroduodenal. La interferencia o alteración de estos tres componentes (síntesis de prostaglandinas, producción de óxido nítrico e integridad del sistema nervioso entérico) puede traer como consecuencia el inicio y/o perpetuación del daño ocasionado por los AINE.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No hay un cuadro clínico distintivo. Aunque la gastropatía por AINE se ha reconocido desde hace relativamente poco, de ésta se ha podido observar que tiene las siguientes características, que van seguidas de algún comentario: A. la mayoría de los pacientes son asintomáticos; B. las manifestaciones pueden ser desde sangrado silencioso u oculto en heces, hasta cuadros severos de dolor, sangrado masivo del estómago y/o duodeno o síntomas relacionados con complicaciones como perforación u obstrucción;

y C. las manifestaciones clínicas correlacionan poco con las lesiones en la mucosa gastroduodenal.

- A. Tal y como lo han señalado Márquez-Murillo,¹⁴ Barrier^{14a} y otros, hasta una tercera parte de los pacientes con lesiones gástricas por AINE pueden no tener sintomatología alguna. Esto es más notable en ancianos, lo cual predispone a complicaciones como hemorragia y perforación. La ausencia de síntomas, a pesar de existir lesiones mucosas quizá puede explicarse, según algunos autores, por el efecto analgésico de los propios AINE.
- B. El sangrado oculto es una de las manifestaciones más comunes. Según Barrier, lo presentan hasta el 73% de los pacientes que toman ácidoacetilsalicílico aun por corto tiempo. Ya se ha señalado que las manifestaciones más constantes de la gastropatía, cuando las hay, son muy inespecíficas: anorexia, náusea, dolor epigástrico, diarrea y particularmente dispepsia la cual según diversos autores,^{14b} está presente en el 25% de los consumidores crónicos de AINE. Cuando la úlcera está presente, las manifestaciones clínicas pueden ser las mismas que acompañan a la enfermedad ulcerosa "clásica" con dolor epigástrico, ardoroso, con ritmo y periodicidad. De particular importancia resulta el hecho de que en no pocos casos, particularmente en pacientes que toman AINE por tiempo prolongado, la manifestación inicial de la gastropatía y de una úlcera es la hemorragia. Esto fue demostrado por Armstrong y Blower^{14c} quienes encontraron que en el 58% de sus casos la hemorragia fue la primera manifestación. En algunos incluso, las complicaciones más graves se presentaron en aquellos que estaban bajo tratamiento profiláctico con antiácidos, sucralfato y particularmente con los inhibidores de los receptores H₂.¹⁵
- C. Otro hecho sobresaliente es la pobre correlación entre las alteraciones estructurales observadas habitualmente durante la exploración endoscópica y las manifestaciones clínicas. En efecto, pueden observarse numerosas lesiones y el sujeto estar asintomático y a la inversa, manifestaciones clínicas y ninguna lesión gastroduodenal.

DIAGNÓSTICO

La endoscopia es la principal arma diagnóstica para la gastroduodenopatía por AINE. Desde hace tiempo aprendimos que en este problema, la endoscopia es superior a los estudios radiológicos convencionales y a los que utilizan doble medio de contraste;¹⁶ de hecho, es la endoscopia uno de los elementos que han

contribuido enormemente a su conocimiento. Gracias a la observación directa de la mucosa gastroduodenal, a través del tiempo hemos aprendido a reconocer las lesiones de esta entidad clínica que consisten en: eritema, hemorragias submucosas que se aprecian como puntos rojos distribuidos preferentemente en el cuerpo y antro del estómago, erosiones puntiformes o lineales, que la mayoría de las veces tienen un predominio antral semejando “araño de gato”. La o las úlceras son predominante antrales y las hemorragias provenientes de una lesión ulcerosa o de múltiples erosiones, son muy variables en su magnitud.

El examen histológico de la mucosa permite observar que la úlcera péptica clásica está asociada a gran inflamación, mientras que la úlcera de la gastropatía por AINE carece de infiltrado inflamatorio y su componente predominante es la hemorragia y las lesiones erosivas.¹⁷

TRATAMIENTO

El mejor tratamiento de las lesiones de la gastropatía por AINE es evitar que éstas se produzcan.

Una vez establecida la gastroduodenopatía, ¿cuál o cuáles son los mejores recursos terapéuticos? A la luz de lo que se ha mencionado previamente, hay dos grandes grupos de pacientes que requerirán recursos específicos, los asintomáticos y los sintomáticos.

Asintomáticos

Hoy se acepta, casi de manera universal que los pacientes sin factores de riesgo para gastropatía por AINE sólo deben tener una observación clínica juiciosa; los pacientes que tienen los factores de riesgo que han sido unánimemente aceptados, deben recibir tratamiento profiláctico, de lo que se ha opinado¹⁸ que el omeprazol no sólo permite continuar con el empleo de AINE sino que ha demostrado ser superior a todos los antiulcerosos y citoprotectores hasta ahora existentes; y queda actualmente la opción de cambiar del AINE “convencional” por antiinflamatorios inhibidores específicos de COX-2 que han demostrado su eficacia en el tratamiento de diversas enfermedades osteoarticulares y en el menor desarrollo de lesiones indeseables como la gastropatía.

Sintomáticos

Si el paciente tiene algún tipo de manifestación clínica debe recibir tratamiento de acuerdo con el tipo y severidad de la misma, a saber:

A. Si hay manifestaciones leves como sangrado microscópico que se identifica en las heces, la mejor opción tal vez sea la utilización de misoprostol que es efectivo para disminuir la pérdida sanguínea que se presenta con alta frecuencia en sujetos con gastritis erosiva crónica. La dosis para lograrlo es de 200 microgramos 3 ó 4 veces al día.

B. Si hay manifestaciones moderadas como dispepsia o dolor epigástrico pueden utilizarse antiácidos simples, antiinflamatorios específicos COX-2, o cualquier otro medicamento que pueda lograr: disminuir o quitar los síntomas, curar las lesiones erosivas y/o ulcerosas, mejorar la calidad de vida y evitar las recidivas. Desde hace varios años se ha demostrado que misoprostol, sucralfato, ranitidina y famotidina, han logrado alcanzar algunos de estos objetivos. Existen dos estudios recientes que han demostrado que omeprazol es superior a todos los demás y que permite continuar con el empleo de los AINE.^{19,20}

En efecto, los trabajos citados, multicéntricos y multinacionales incluyeron a 1,456 pacientes con diverso grado de gastropatía, demostrada mediante endoscopia. Ambos tuvieron como propósitos principales: valorar la eficacia y seguridad del omeprazol, la ranitidina o el misoprostol en la disminución de los síntomas y la curación de las erosiones y/o úlceras al cabo de 4 y 8 semanas y evaluar la capacidad de los mismos para mantener a los pacientes libres de lesiones después de 6 meses de tratamiento. Todos continuaron tomando AINE. Las dosis para el primer objetivo fueron: omeprazol 20 y 40 mg diarios, ranitidina 150 mg dos veces al día y misoprostol 200 mg cuatro veces al día. Los pacientes que obtuvieron curación de sus lesiones continuaron recibiendo 20 mg diarios de omeprazol o 150 µg de ranitidina dos veces al día o misoprostol a la dosis de 200 µg dos veces al día. Los resultados mostraron que tanto en el estudio ASTRONAUT¹⁹ (de las siglas en inglés: Acid Suppression Trial: Ranitidine *versus* Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment), como en el OMNIUM (de las siglas en inglés: Omeprazole *versus* Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management), la dosis de 20 mg diarios de omeprazol logró una corrección mayor de los síntomas dispépticos que la ranitidina y que el misoprostol. De igual manera el omeprazol fue superior a los otros dos en la cicatrización de las úlceras tanto duodenal como gástricas. Los índices de cicatrización con cada uno se aprecian mejor en el *cuadro II*.

En cuanto a las lesiones erosivas, los tres medicamentos mostraron resultados satisfactorios muy semejantes. Al cabo de 6 meses, el 36.5% de los que recibieron omeprazol volvieron a tener lesiones gas-

Cuadro II. Eficacia comparada (expresada en %) de omeprazol, misoprostol y ranitidina en la cicatrización de úlcera gástrica y duodenal relacionada con AINE en 8 semanas de tratamiento.

Medicamento	U. Gástrica	U. Duodenal	Totales
Omeprazol 20 µg QD	83%	93%	77%
Omeprazol 40 µg QD	82%	88%	77%
Misoprostol 200 µg QID	74%	79%	71%
Ranitidina 150 µg BID	64%	79%	63%

trooduodenales contra un 48.6% de los que recibieron misoprostol.

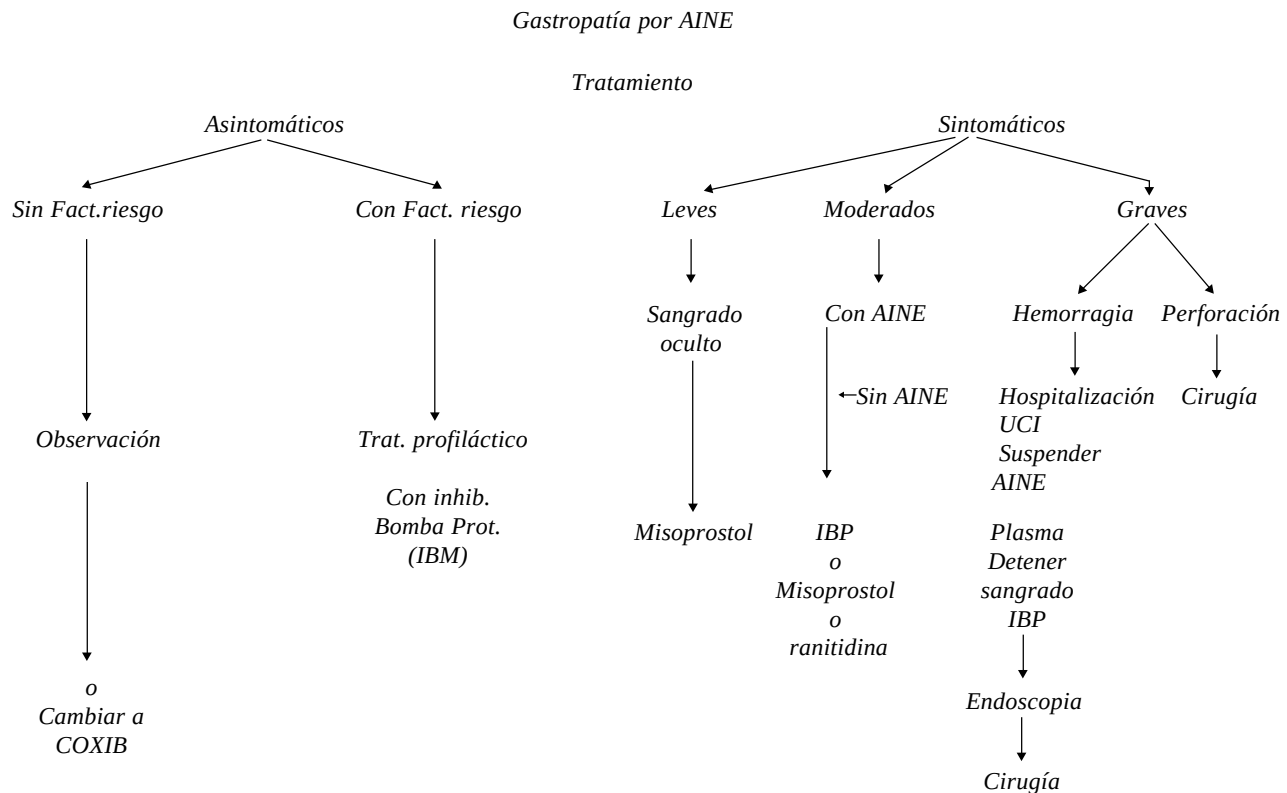
Es importante destacar que otro inhibidor de la bomba de protones como lo es el lansoprazol parece ser igualmente eficaz.

C. Si las manifestaciones clínicas son severas, como las que presentan algunos pacientes con sangrado masivo, la conducta obligada es la hospitalización y manejo intensivo de los mismos con las medidas que se emplean en todo paciente con este tipo tan grave de problemas. En este caso, la suspensión de los AINE es obligatoria así como la corrección de los trastornos de coagulación, habitualmente presen-

tes en pacientes que toman AINE por tiempo prolongado, con administración de plasma fresco y/o concentrados de plaquetas. Se debe detener la hemorragia utilizando todos los recursos disponibles. Algunos aún utilizan los lavados gástricos de agua helada, no siempre con éxito. La inyección y/o instilación transendoscópica de vasoconstrictores o sustancias esclerosantes ha demostrado ser útil en algunos casos.²¹ Los inhibidores de la bomba de protones por vía endovenosa, solos o en combinación con las medidas mencionadas detiene la hemorragia en un porcentaje considerable de pacientes. Las intervenciones quirúrgicas para resección o la ligadura de los vasos sangrantes deben reservarse para aquellos pacientes que no hubieran respondido a las medidas anteriores.

Finalmente, si la manifestación severa está dada por una complicación grave como lo es la obstrucción del píloro o la perforación de una úlcera, el caso debe tratarse quirúrgicamente.

Todas las medidas mencionadas se resumen en el algoritmo de la *figura 2* que se propone para el manejo terapéutico de este problema tan común como es la gastropatía por AINE.

**Figura 2.** Algoritmo para el tratamiento de la gastropatía por AINE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fries JF. NSAID gastropathy: The second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. *J Rheumatol* 1991; 18 (Suppl. 28) : 6-10.
2. Coles LS, Fries JF, Kraines RG, Roth SH. From experiment to experience: side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1983; 74: 820-828.
3. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS. 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; 23: 241-249.
4. Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe MM. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs And The Gastrointestinal Tract. The Double-Edged Sword. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 5-18.
5. Roth SH, Bennett RE. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. Recognition and response. *Arch Intern Med* 1987; 147: 2093-2100.
6. Kraus A, Ibañez G. Antiinflamatorios no esteroideos. Una revisión práctica. *Rev Invest Clin* 1985; 37: 153-164.
7. Isakson PC, Verburg KM, Maziasz GS, Geis GD. *Gastroenterol Intern* 1999; 12: 169-177.
8. Graham DY, Smith JL. Aspirin and stomach. *Ann Intern Med* 1986; 104: 390-398.
9. García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal antiinflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 769-772.
10. Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandins levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology* 1999; 117: 17-25.
11. Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Raidor DS. Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hospitalizations for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997; 8: 18-24.
12. Geis GS, Stead H, Wallemarck CB, Nicholson PA. Prevalence of mucosal lesions in the stomach and duodenum due to chronic use of NSAID in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. An interim report of prevention by misoprostol of diclofenac associated lesions. *J Rheumatol* 1991; 18(Suppl 28): 11-4.
- 12a. Henry D, Lim, García Rodríguez LA *et al*. Variability in risk of gastrointestinal complication with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 1553-1566.
13. Asako H, Jubes P, Wallace J *et al*. Indometacin-induced leucocyte adhesion in mesenteric venules: role of lipoxigenase products. *Am J Physiol* 1992; 262: G903-8.
- 13a. Fiorucci S, Antonelli E, Santucci L *et al*. Gastrointestinal safety of nitric oxide-derived aspirin related to inhibition of ICE-like cysteine proteases in rats. *Gastroenterology* 1999; 116: 809.
- 13b. Scarpignato C, Bjarnason I, Bretagne J-F, Pouvourville G, García-Rodríguez LA, Goldstein JL, Muller P, Simon B. Towards a GI safer Antiinflammatory Therapy. *Gastroenterology International* 1999; 12: 186-215.
14. Márquez-Murillo MF, Suazo J, Poo JL. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroides. *Rev Invest Clin* 1997; 49: 241-54.
- 14a. Barrier CH, Hirschowitz BI. Controversies in the detection and management of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced side effects of the upper gastrointestinal tract. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 926-32.
- 14b. Larkai EN Smith JL, Lidsky MD, Sessoms SL, Graham DY. Dyspepsia in NSAID users: the size of the problem. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 158-162.
- 14c. Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987; 28: 527-32.
15. Avorn JV, Solomon D, Levin R *et al*. Epidemiology analysis of prophylactic drug use and NSAID gastropathy. *Arthritis Rheum* 1996; 39(Suppl) S185.
16. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, Renner IG, Valenzuela JE *et al*. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study. *Ann Intern Med* 1984; 101: 538-545.
17. Taha AS. Hystopathological aspects of mucosal injury related to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28(Suppl 4): 12-15.
18. Talley NJ. Healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions, and relief of dyspeptic symptoms: a commentary on the new data. *Am J Med* 1998; 104(3A) 62S-66S.
19. 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(11): 719-26.
20. Hawkey CJ, Karrasch JA Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, Yeomans ND. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-34.
21. Villanueva C, Balanzo J, Torras X, Sainz S, Soriano G, González D *et al*. Omeprazole versus ranitidine as adjunct therapy to endoscopic injection in actively bleeding ulcers: a prospective and randomized study. *Endoscopy* 1995; 27: 308-312.