

Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila  
Hospital Provincial General Docente  
"Dr. Antonio Luaces Iraola"

Lesiones gastroduodenales en pacientes consumidores de antiinflamatorios no esteroideos.

Tesis para optar por el título de especialista de primer grado en gastroenterología.

Autor: Dr. Héctor García Garriga

Ciego de Ávila

2016

Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila  
Hospital Provincial General Docente  
"Dr. Antonio Luaces Iraola"

Lesiones gastroduodenales en pacientes consumidores de  
antiinflamatorios no esteroideos

Tesis para optar por el título de especialista de primer grado en  
gastroenterología

Autor: Dr. Héctor García Garriga  
Residente de Gastroenterología

Tutor: Dra. Yelec Estrada Guerra  
Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.  
Especialista de Primer Grado en Gastroenterología. Máster en  
Procederes Diagnósticos en el Primer Nivel de Salud.

Asesor: Dr. Darío Sánchez  
Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.  
Máster en Administración de Salud.

2016

*“La mejor medicina no es la que cura,*

*Sino la que precave”*

*José Martí*

*Dedicatoria*

*A mis hijos*

*A mi esposa*

*A mi familia*

## **Agradecimientos**

A mis profesores José Camacho Assef y Alberto Martínez Sarmiento por su infinita enseñanza.

Al Dr. Darío Sánchez por asesorarme en todo lo referente a este tema.

A la Dra. Yelec Estrada Guerra por sus valiosas orientaciones metodológicas en la confección del informe final.

A Dinora García Martín por su gran apoyo en la revisión de todo este trabajo.

Al todo el colectivo de trabajadores del Servicio de Gastroenterología, que de una forma u otra prestaron su ayuda para la realización de este examen.

## **RESUMEN**

El consumo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) es cada vez mayor en el mundo, aunque estos presentan adecuados perfiles de seguridad su principal limitación continúa siendo los efectos adversos gastrointestinales. Se realizó un estudio observacional, descriptivo transversal, en el cual se les practicó examen endoscópico a todos los pacientes que acudieron al Centro de Diagnóstico Integral “Cariaco”, República Bolivariana de Venezuela, refiriendo síntomas digestivos después de haber ingeridos fármacos antiinflamatorios no esteroideos, en el período comprendido entre el 1ro de Enero del 2009 al 31 de Diciembre del 2010, con el objetivo de identificar las lesiones gastroduodenales más frecuentes y su localización exacta. El universo de estudio estuvo constituido por 1 844 pacientes y la muestra quedó conformada por 1 551 casos (84%) que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Las lesiones gastroduodenales se presentaron en su mayor porcentaje en el grupo de edades entre 48 y 57 años y el sexo femenino el más afectado. Los AINES más utilizados fueron el piroxicam y la aspirina, además se comprueba que muchos de los pacientes consumen más de un antiinflamatorio. El dolor, las náuseas y el dolor gástrico fueron los síntomas que aparecieron con más frecuencia, aunque se evidenciaron casos de sangramiento digestivo alto. Al realizar la endoscopia la lesión más encontrada fue la erosión, solo en un pequeño porcentaje de pacientes se presentaron las úlceras. La mayoría de las lesiones endoscópicas encontradas en estos pacientes fueron en la mucosa gástrica.

Palabras clave: AGENTES ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES/efectos adversos, AGENTES ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES/uso terapéutico, ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

# ÍNDICE

	<b>PÁGINA</b>
1. INTRODUCCIÓN-----	1
2. OBJETIVOS-----	4
3. MARCO TEÓRICO-----	5
4. DISEÑO METODOLOGICO-----	26
5. RESULTADOS Y DISCUSION-----	35
6. CONCLUSIONES-----	41
7. RECOMENDACIONES-----	42
8. BIBLIOGRAFÍA -----	43
9. ANEXOS-----	49

## INTRODUCCIÓN

El consumo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) es cada vez mayor en el mundo, aunque estos fármacos presentan unos adecuados perfiles de seguridad, su principal limitación continúa siendo los efectos adversos gastrointestinales, que pueden abarcar desde una simple lesión gastroduodenal de menor cuantía (eritema, petequias y erosiones), hasta desarrollar ulceraciones en la mucosa que pueden complicarse con hemorragias o perforaciones que son potencialmente letales. Mediante la realización de un estudio endoscópico oportuno y la siguiente evaluación periódica de los pacientes consumidores de este grupo farmacológico podemos evitar dichas complicaciones (1).

En 1899, Félix Hoffman, trabajando en los Laboratorios Bayer en Alemania, logró la síntesis del ácido acetilsalicílico, el primer fármaco antiinflamatorio no esteroide; al cual llamaron aspirina y fue propuesto inicialmente para el tratamiento de la fiebre y la enfermedad reumática (1,2), en 1938 se presentan las primeras evidencias endoscópicas de daño de la mucosa gástrica provocado por la aspirina, hallazgo confirmado posteriormente por numerosos autores y en 1971 se demuestra que los AINES inhiben la síntesis de las prostaglandinas(2).

El término gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos, hace referencia a las lesiones, por la utilización de los mismos, que se originan en el estómago y duodeno, aunque producen también lesiones y complicaciones en el esófago, intestino delgado y grueso. (3)

Las erosiones son más pequeñas, superficiales menos de 5 mm; las úlceras son más gruesas, profundas y mayor de 5 mm. El daño de estos medicamentos a la mucosa gastroduodenal es rápida: a los pocos minutos se produce daño del epitelio gástrico y a las pocas horas, hemorragia y erosiones detectables endoscópicamente. Las lesiones duodenales son menos frecuentes que las gástricas; sin embargo, las complicaciones serias se presentan con igual frecuencia en ambos sitios. (4-6)

Durante los últimos años se han implantado progresivamente unidades de endoscopia digestiva de acceso abierto en países como Inglaterra, Suiza, Italia, EE.UU. y América Latina. A partir del 2005 como parte del convenio de salud Cuba - Venezuela se crean los Centros de Diagnóstico Integral, con la intención de evitar el retraso en el diagnóstico endoscópico, disminuir la demanda de consultas con el especialista y mantener el control del manejo de procesos sencillos por parte del médico de la atención primaria.

Dentro de los principales problemas de salud por los que la población acude al Departamento de Endoscopia, se encuentran los síntomas dispépticos después de la ingestión de AINES, los cuales, constituyen uno de los grupos farmacológicos de mayor utilización en el campo médico, tanto por su consumo según demanda propia del paciente, como por su extensión paulatina hacia el tratamiento de distintas entidades de un número mayor de especialidades médicas y quirúrgicas por su gran efectividad en el control de los procesos álgidos y antiinflamatorios, tanto en entidades de curso agudo como en los de progresión más crónica. Dada su amplia utilización, y en ocasiones sin una supervisión médica adecuada se producen un número nada despreciable de efectos adversos de diversa cuantía.

La ausencia de datos estadísticos sobre el comportamiento de las lesiones gastroduodenal después de la ingestión de antiinflamatorios no esteroideos en Venezuela, en especial la carencia de estudios sobre el tema en la región oriental, donde se encuentra el estado Sucre, ha motivado a llevar a cabo esta investigación.

### **PROBLEMA CIENTÍFICO:**

Existe un elevado número de pacientes con lesiones gastroduodenales después del consumo de antiinflamatorios no esteroideos que consultan el Servicio de Endoscopia del Centro de Diagnóstico Integral "Cariaco", por lo que es necesario diagnosticar las lesiones gastroduodenales producidas por el consumo de AINES para orientar el tratamiento adecuado al paciente y demostrar lo riesgoso del consumo de medicamentos sin una adecuada prescripción y vigilancia médica.

**HIPÓTESIS:**

El poder realizar el diagnóstico temprano de lesiones gastroduodenales inducidas por AINES mediante el examen endoscópico permite disminuir las complicaciones y educar a pacientes y personal médico en la utilización de otros métodos terapéuticos como la rehabilitación y fisioterapia para reducir la ingestión excesiva de estos medicamentos.

**NOVEDAD CIENTÍFICA:**

Se realiza por primera vez una investigación de este tipo, realizando estudios endoscópicos a la población excluida y de menos recursos de Venezuela.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL:**

Identificar las lesiones gastroduodenales más frecuentes en pacientes después de la ingestión de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en el Departamento de Endoscopia del Centro de Diagnóstico Integral Cariaco, municipio Ribero, Estado Sucre, República Bolivariana de Venezuela en el período comprendido del 1ro de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2010.

### **ESPECÍFICOS:**

1. Caracterizar la muestra según variables demográficas: edad y sexo.
2. Identificar los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos consumidos.
3. Determinar los principales síntomas digestivos presentados por los pacientes.
4. Determinar las lesiones más frecuentes y su localización mediante el estudio endoscópico.

## **MARCO TEÓRICO**

Los antiinflamatorios no esteroideos constituyen uno de los grupos farmacológicos de uso más frecuente en la medicina actual, siendo la piedra angular en el tratamiento del dolor y la inflamación en los pacientes con enfermedades musculoesqueléticas. La actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica que presentan es producida a través de su capacidad para inhibir las enzimas ciclooxigenasa (COX), que intervienen en la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. (7, 8)

En este grupo se incluyen medicamentos tan conocidos y usados como el ácido acetil-salicílico (AAS) (Aspirina®), ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, piroxicam, etc. Se trata de fármacos que se han utilizado para aliviar síntomas como el dolor, la inflamación aguda y crónica y así han contribuido de forma muy importante a mejorar la calidad de vida del ser humano, puesto que son de gran utilidad para controlar enfermedades incapacitantes, se convierten en un potencial peligro gastrointestinal (9,10).

### **Historia**

En el año 1938, Douthwaite y Lintott demostraron mediante gastroscopia el daño provocado por la Aspirina sobre la mucosa gástrica, hallazgo que posteriormente ha sido confirmado por numerosos autores(11), en 1971, Sir John Vane logró demostrar que la aspirina y los Antiinflamatorios no esteroideos inhiben la síntesis de las prostaglandinas (PGS). La década de los 70 se caracteriza por el auge de los AINES y el desarrollo de muchos de estos fármacos. Félix Hoffman en el año 1899, trabajando en los laboratorios Bayer, sintetiza la primera droga antiinflamatoria no esteroidea, el ácido acetil-salicílico (AAS), el cual fue llamado Aspirina por

sugerencia del jefe de farmacología, siendo indicado para el tratamiento de enfermedades reumáticas y fiebre y en 1999, se aprueban los primeros AINES selectivos para inhibir la ciclooxigenasa 2 (COX2)(1, 9-12).

## **Epidemiología**

El consumo de antiinflamatorios no esteroides constituye la segunda causa más frecuente de úlcera péptica, y representa un alto riesgo para el desarrollo de complicaciones gastrointestinales, preferentemente hemorragia digestiva y perforación. El riesgo relativo de presentar una complicación grave (hemorragia digestiva, perforación u otro episodio que fuera causa de hospitalización o de muerte) en pacientes consumidores de AINES es de 2,7 veces mayor que en la población general. Así, uno de cada 1.000 consumidores de AINES por año presentan una complicación gastrointestinal grave, siendo la prevalencia muy superior en sujetos mayores de 60 años (3,2/1.000), que en individuos jóvenes (0,39-1.000). Estos datos indican que las complicaciones gastrointestinales por AINE constituyen un problema sanitario de primer orden si se tiene en cuenta que más de 30 millones de personas en el mundo consumen estos fármacos diariamente (7, 8).

## **Patogenia**

El mecanismo de acción de dichos fármacos no es del todo bien conocido. La inhibición de la ciclooxigenasa o prostaglandin sintetasa, parece ser el principal mecanismo de acción de estos agentes y por lo tanto la inhibición de la síntesis de prostaglandinas(8).

La mayoría de los AINES son inhibidores reversibles y competitivos de la ciclooxigenasa, mientras que el ácido acetil salicílico es un inhibidor irreversible, acetila la enzima en el sitio activo, por ello es uno de los agentes más útiles como antiagregante plaquetario ya que inhibe la enzima ciclooxigenasa plaquetaria (COX1) por toda la vida de la plaqueta (7-11 días), como las plaquetas son fragmentos

celulares son incapaces de sintetizar nueva enzima. Los AINES interfieren en muchos procesos asociados a la membrana celular como la activación de fosfolipasa C en los neutrófilos, la de NADPH oxidasa de los macrófagos. El piroxicam, ibuprofeno, indometacina y salicilatos inhiben algunas funciones de neutrófilos como por ejemplo la agregación célula-célula. (13)

Se ha descubierto la existencia de por lo menos dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa; la ciclooxigenasa 1 (COX1) y la ciclooxigenasa 2 (COX2). La COX1 es una enzima constitutiva y está presente en la mayoría de las células del organismo en cambio la COX2 no está normalmente presente, es una enzima inducida por citokinas, factores de crecimiento, factores séricos. Se postula que la COX1 sería la responsable de las funciones basales dependientes de prostanoïdes, encargada de la síntesis de prostaglandinas para la regulación fisiológica como la citoprotección gástrica y renal, la regulación de flujos sanguíneos, la función renal y plaquetaria. La COX2, que se expresa en respuesta a procesos inflamatorios (inducida) y otros mediadores y estimula la síntesis de prostaglandinas que producirán fiebre, dolor o inflamación puede ser inhibida por glucocorticoides como la dexametasona y por inhibidores selectivos como meloxicam. La aspirina inhibe muy efectivamente la COX1, a bajas dosis es utilizada en medicina cardiovascular como un inhibidor selectivo e irreversible de COX1 plaquetaria. A dosis más altas la inhibición de COX1 es generalizada y puede producir daño gastrointestinal. (14)

Inhibidores no selectivos de COX: Estas drogas inhiben tanto COX1 como COX2: aspirina, indometacina, piroxicam, diclofenaco, ibuprofeno. También inhiben la agregación plaquetaria, y producen efectos gastrointestinales y renales. (7, 8)

Inhibidores selectivos de COX2: El meloxicam es un inhibidor selectivo de COX2, los salicilatos, la nimesulida, la nabumetona y el etodolac son inhibidores selectivos de COX2 (pero no exclusivos), con una aparente baja incidencia de efectos adversos renales y gastrointestinales. (13)

Las prostaglandinas se producen a partir de una ruta oxidativa del ácido araquidónico y las enzimas COX (COX1, COX2 y COX3), siendo más relevantes las 2 primeras. La COX3 es una isoforma de la COX1, que solo difiere en la estructura de un aminoácido, y su función, aunque se cree que es antipirética, continúa siendo incierta. (15)

Los AINES no selectivos inhiben ambas isoformas y, por lo tanto, su efecto beneficioso ha ido siempre asociado en uno u otro grado a la inducción de lesiones del tracto digestivo, cuando la capacidad de defensa de la mucosa no es compensada por otros mecanismos responsables de la defensa mucosa a la agresión repetida(12).

La introducción de fármacos inhibidores selectivos de la COX2 abrió una nueva línea en el tratamiento de los procesos reumatológicos y de los procesos dolorosos e inflamatorios en general, además de la posibilidad de utilizarlos en la prevención del cáncer de colon y tratamiento de síndromes polipósicos, ya que presentan una eficacia igual a la de los AINES no selectivos pero con un perfil de toxicidad gastrointestinal más seguro. Estas expectativas, se han visto reducidas ante la evidencia de desarrollo de efectos secundarios de tipo cardiovascular (CV) graves con estos fármacos (12-14).

### **Barrera mucosa gastrointestinal y AINE**

La mucosa gastrointestinal está continuamente expuesta a factores agresivos endógenos, como, el ácido y la pepsina presentes en el lumen gástrico, o exógenos como fármacos ulcerogénicos, estrés, *Helicobacter pylori* y otras noxas presentes en la dieta. El mantenimiento de la integridad de la mucosa en estas circunstancias depende de la activación permanente de elementos preepiteliales (capa de mucobicarbonato y surfactante), epiteliales (fosfolípidos de superficie, bombas de intercambio iónico en la membrana apical de las células superficiales, uniones estrechas intercelulares y fenómeno de restitución celular) y postepiteliales (flujo

sanguíneo mucoso), que crean una barrera fisicoquímica que separa el medio interno de la luz gástrica(16).

Esta barrera mucosa es parcialmente permeable y permite mantener las condiciones biológicas y el intercambio controlado entre ambos medios. Existen evidencias de que los AINES alteran los distintos elementos de la barrera mucosa gástrica. De forma preepitelial alteran la composición de la capa de moco al inhibir la secreción de bicarbonato, así como, la síntesis y secreción de moco por las células epiteliales superficiales. Ello resulta en una disminución del gradiente de pH a través de la capa de mocobicarbonato y una mayor exposición de las células epiteliales a la acción del ácido gástrico. Por otra parte, los AINE al inhibir la síntesis de prostaglandinas pueden alterar la respuesta proliferativa de la mucosa y afectar los mecanismos de regeneración celular. Adicionalmente, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede provocar un aumento en la secreción ácida gástrica (16).

### **Daño directo**

Recientemente se ha constatado que tanto la administración oral como, parenteral de AINE alteran las propiedades hidrofóbicas de la mucosa gastroduodenal favoreciendo la retrodifusión de hidrogeniones y el riesgo de lesión tisular. La hidrofobicidad superficial de la mucosa se debe a una monocapa constituida fundamentalmente de fosfolípidos con propiedades tensoactivas, que se ha denominado surfactante, y que se extiende por la superficie de moco que cubre el epitelio superficial. El surfactante rechaza la retrodifusión de hidrogeniones hacia el epitelio. El material surfactante se almacena en organelas específicas de las células epiteliales superficiales y se segrega mediante un proceso dependiente de prostaglandinas. Estudios experimentales recientes han demostrado que la administración de AINES inhibe la secreción de fosfolípidos por las células mucosas superficiales y disminuyen de forma significativa la hidrofobicidad de la mucosa gástrica(17).

Los AINES, una vez en contacto con la mucosa, se asocian químicamente con fosfolípidos con capacidad surfactante y alteran las propiedades tensoactivas de la capa surfactante. Este efecto se produce muy rápidamente, tanto si la administración es por vía oral o parenteral y parece estar mediado por el contacto directo de estos fármacos sobre la capa de surfactante. (17)

La gran mayoría de los AINES son ácidos orgánicos débiles con constantes de ionización (pKa) entre 3 y 5. En un medio ácido, como el existente en el lumen gástrico (pH < 2,5), estos fármacos se encuentran en forma no iónica de forma que difunden libremente a través de las membranas celulares. Al penetrar en las células superficiales, que tienen un pH neutro, se produce la disociación del fármaco a la forma ionizada. Una vez ionizados, los AINES son solubles en agua y quedan atrapados en el interior de la célula produciendo daño celular directo por un mecanismo todavía no bien conocido. Si bien el efecto tóxico directo de los AINES puede iniciar la erosión superficial de la mucosa gastroduodenal, existen numerosas evidencias que sugieren que para que se produzca enfermedad ulcerosa clínicamente relevante es necesaria la inhibición de la síntesis endógena de prostaglandinas (14,17).

### **Efectos sobre la microcirculación gastrointestinal**

Las alteraciones de la microcirculación gástrica parecen ser uno de los primeros episodios en la patogenia de las lesiones inducidas por AINES. Estudios experimentales han constatado que tras la administración de AINE se produce una clara disminución del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, en las regiones en las que poco después aparecen úlceras. La isquemia focal alteraría la capacidad de la mucosa para resistir la retrodifusión de ácido, dando lugar a necrosis tisular. Existen evidencias de que este efecto sobre el flujo sanguíneo gástrico se produce, en parte, por la adhesión de neutrófilos al endotelio vascular y, en parte, por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas(18).

Estudios recientes han demostrado que el daño del endotelio vascular ocurre precozmente tras la administración de AINE. La aplicación de técnicas de microscopia intravital y de caracterización de la expresión de moléculas de adhesión al estudio de la lesión inducida por AINES han aportado numerosas evidencias que indican que la activación y la adhesión de los neutrófilos al endotelio, mediada por la síntesis de sustancias proinflamatorias y por el aumento de expresión de moléculas de adhesión endoteliales, desempeñan un importante papel en la patogenia de las lesiones gastrointestinales inducidas por AINE en modelos experimentales. Se ha observado que la adhesión de los neutrófilos al endotelio provocan la activación de estas células, con la consiguiente liberación de radicales libres y proteasas, sustancias que pueden ser responsables de buena parte de las lesiones epiteliales y endoteliales inducidas por los AINE (18).

Se ha postulado que el TNF- $\alpha$  puede ser una citocina clave en la inducción de adhesión leucocitaria en la microcirculación gástrica en respuesta a los AINES. La concentración plasmática de TNF- $\alpha$  aumenta significativamente tras la administración de indometacina a la rata, y este aumento es paralelo a la acumulación de neutrófilos en la microcirculación gástrica y al desarrollo de lesiones. El pretratamiento con inhibidores de TNF- $\alpha$  o anticuerpos anti-TNF- $\alpha$  produce una reducción dosis dependiente de las concentraciones plasmáticas de TNF- $\alpha$ , de la acumulación de neutrófilos en la microcirculación gástrica y de la lesión (19).

Por otra parte, los leucotrienos (LT) han sido también implicados en la patogenia de las lesiones gástricas inducidas por AINE, en las que participa-rían, al menos en parte, estimulando la adhesión de los leucocitos al endotelio. Se ha constatado, tanto en animales de experimentación como en humanos, que la administración de AINE produce un incremento en la producción de leucotrienos B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), y que los inhibidores de la síntesis de LT o los antagonistas de los receptores de LT tienen un efecto protector en modelos animales de lesión gástrica inducida por AINE. Sin embargo, el mecanismo de acción de estos fármacos no se conoce con exactitud, y resulta difícil determinar si está mediado por el efecto bloqueador sobre los LT o si

depende de acciones inespecíficas, como puede ser su capacidad para neutralizar sustancias oxidantes. Existen evidencias que demostraron que los inhibidores de la síntesis de LT o un antagonista del receptor de LTB<sub>4</sub> previenen la adhesión leucocitaria provocada por AINE en las vénulas mesentéricas(20).

Otras evidencias que apoyan el papel de los LT en la patogenia de las lesiones gastrointestinales inducidas por AINE provienen de estudios en los que se ha evaluado el efecto de los inhibidores duales de la ciclooxigenasa, como el tenidap o la tepoxalina. El tenidap previene la adhesión leucocitaria inducida por la administración de indometacina o factor activador plaquetario. Así mismo, la administración de tepoxalina no ocasiona gastropatía, en contraste con la acción gastrolesiva de los inhibidores equipotentes puros de la ciclooxigenasa (20).

### **Daño sistémico: efecto sobre la síntesis endógena de prostaglandinas**

Si bien el efecto tóxico directo de los AINES puede iniciar la erosión superficial de la mucosa gastroduodenal, para que se produzca enfermedad ulcerosa clínicamente relevante es necesaria la inhibición de la síntesis endógena de prostaglandinas.

Los prostanoides cíclicos (PG, prostaciclina y tromboxano) son el producto del metabolismo del ácido araquidónico por efecto de la ciclooxigenasa (COX) y desempeñan un papel crítico en la homeostasis y fisiología de muchos sistemas y órganos (p. ej., circulación sanguínea, función plaquetaria, integridad de la barrera mucosa gástrica y función renal), así como en el proceso de inflamación. La COX es la enzima clave en la síntesis de prostanoides: convierte el ácido araquidónico en PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>, que son transformados posteriormente por enzimas específicas a las distintas PG bioactivas (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGF<sub>2a</sub> y PGD<sub>2</sub>). En la actualidad se sabe que existen dos isoformas de la COX: la COX1, o isoforma constitutiva, y la COX2, o

isoforma inducible. Ambas tienen un mismo tamaño y sustrato pero varían en su expresión y distribución (21, 22).

La COX1 se expresa de forma uniforme en la membrana del retículo endoplásmico de la mayoría de células del organismo y tiene un papel clave en el mantenimiento de las funciones fisiológicas básicas, mientras que la COX2 está involucrada en el proceso de inflamación, aunque también posee otras funciones importantes. Desempeña un papel relevante en la fisiología renal y reproductiva. Se induce rápidamente en respuesta a mediadores de la inflamación, factores de crecimiento (IL-2, TNF- $\alpha$ ) y promotores tumorales. Los glucocorticoides y citocinas antiinflamatorias (IL-10) inhiben su producción (21, 22).

Los LT se sintetizan por la acción de la 5-lipooxigenasa, la cual transforma el ácido araquidónico en LTB<sub>4</sub>, un potente mediador proinflamatorio o péptido leucotrieno, que aumenta la permeabilidad vascular (7). La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por ASA y AINE es consecuencia del bloqueo de las dos isoformas de la ciclooxigenasa. El resultado es el bloqueo del proceso inflamatorio, pero también altera la función gástrica, plaquetaria y renal. El locus molecular donde se produce la inhibición parece localizarse al final de un largo canal tubular; la COX2 tiene una rama lateral a dicho canal. Los AINES bloquean la apertura de este canal a la entrada del ácido araquidónico. La aspirina produce un bloqueo irreversible mediante la acetilación de una molécula de serina. Los AINES producen un bloqueo reversible. Cuando este canal queda bloqueado, ambas isoenzimas quedan incapacitadas para convertir ácido araquidónico en PG-H<sub>2</sub>, precursor necesario del resto de PG y tromboxanos (9).

Diversos componentes que intervienen en la función de defensa de la mucosa gástrica pueden estar mediados o modulados por la síntesis de PG, incluyendo la secreción de bicarbonato, el flujo sanguíneo, los mecanismos de recambio y restitución celular y la función inmune de la mucosa. Por tanto, la inhibición de la síntesis local de PG reduce la capacidad de la mucosa para defenderse de los irritantes lumenales. Por otra parte, las PG, y concretamente la PGE<sub>2</sub>, intervienen

modulando la inflamación. Esta PG es un potente relajante del músculo liso vascular e incrementa el flujo sanguíneo a través de los tejidos. Asimismo, junto a la colaboración de otros factores circulantes, como la bradicinina, la histamina y los LT, aumenta la permeabilidad tisular y contribuye a la aparición de edema. Si bien las PG no participan activamente en la respuesta inmune del huésped, sí que la modulan. PGE2 y PGI2 inhiben la formación de IL-1 e IL-2, así como la expresión de antígenos de clase II en los macrófagos. Sin embargo, y al contrario de lo que ocurre con los antiinflamatorios esteroides, la inhibición de la síntesis de PG por AINE no aumenta el riesgo de adquirir una infección (21, 22).

Una de las paradojas existentes antes del conocimiento de la existencia de las dos isoformas de la COX era por qué se presentan rangos muy variables de efectos secundarios lesivos, si todos los AINES comparten el mismo mecanismo de acción a dosis antiinflamatorias equivalentes. Actualmente sabemos que este fenómeno es debido a que los distintos AINES inhiben en mayor o menor grado una u otra isoforma de la COX. El índice COX2/COX1 permite determinar la relación eficacia/tolerancia de un AINE y se obtiene al dividir la concentración efectiva que produce el 50% de inhibición de la COX2 por aquella obtenida de la COX1. Se ha observado que los distintos AINES presentan diferentes índices COX2/COX1 y, en general, a menor índice se obtiene mayor potencia antiinflamatoria y menos efectos adversos gastrointestinales(7, 8).

En general, y a partir de su capacidad relativa de inhibir la COX1 y/o la COX2, es posible agrupar a los AINES en cuatro categorías: a) los que son igual de selectivos para dos isoformas de la COX, como el caprofeno, el flurbiprofeno y el ketorolaco; b) aquellos que son inhibidores mucho más potentes (60-250 veces) de la enzima constitutiva COX1 que de la inducible COX2, como la aspirina, la indometacina, el sulindac y el piroxicam; c) los que poseen más potencia sobre la COX2 que sobre la COX1, como por ejemplo el naproxeno y el diclofenaco, y d) los inhibidores específicos de la COX2, como el celecoxib, que apenas modifican la síntesis de PG

gástrica y renal, y sobre los que empiezan a verse resultados esperanzadores en cuanto a su escaso efecto lesivo sobre estos órganos(7, 8).

### **Respuesta de la mucosa al daño por AINE: fenómeno de adaptación y restitución celular**

En cualquier análisis sobre la patogenia de las lesiones gastrointestinales producidas por AINES hay que tener en cuenta que estos fármacos causan daño clínicamente relevante en una minoría de los sujetos que los consumen. De hecho, estudios experimentales y clínicos han corroborado que, en respuesta a la agresión por los AINES, la mucosa gastroduodenal pone en marcha un complejo mecanismo de defensa que logra evitar el daño tisular en la mayoría de casos. Así, se ha sugerido que un defecto en los factores que modulan estos mecanismos de defensa puede propiciar el desarrollo de una úlcera o una complicación gastrointestinal grave por AINE o aspirina(21, 22).

Estudios experimentales y clínicos han constatado que la toma esporádica de AINES o aspirina (ASA) produce daño superficial de la mucosa caracterizado por hemorragia focal subepitelial y erosiones, sin afectación de la lámina propia. Estas lesiones se resuelven la mayoría de veces mediante el fenómeno de restitución celular que consiste en la migración de células desde las foveolas glandulares hasta la superficie con la intención de restituir las células superficiales destruidas. Este proceso, que sucede rápidamente, no se acompaña de proliferación celular y consigue reparar la lesión epitelial en pocas horas. Requiere un microambiente alcalino y puede interrumpirse en situaciones de isquemia de la mucosa o de bajo pH. La migración celular está favorecida por la presencia de microfilamentos que facilitan el desplazamiento y cobertura de pequeñas soluciones de continuidad del epitelio de superficie. Las células epiteliales superficiales mantienen a su vez de forma eficiente el pH intracelular, gracias a la existencia de bombas de intercambio iónico ( $\text{Na}^+$  por  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$  por  $\text{HCO}_3^-$ ) situadas en la membrana celular y al aporte sanguíneo de bicarbonato(21, 22).

La membrana basal, utilizada como soporte por las células para migrar hacia la superficie, es muy sensible al daño causado por el ácido. Por ello, a los pocos segundos de producirse la agresión de la mucosa se forma un tapón gelatinoso sobre la superficie afectada, constituido por moco, detritus celulares y proteínas plasmáticas procedentes de la microcirculación gástrica. El plasma atrapado en dicha barrera gelatinosa es el responsable de mantener el pH neutro favoreciendo la restitución celular en minutos. La interrupción transitoria del flujo sanguíneo en esa zona se acompaña de un descenso inmediato del pH en la capa protectora, lo que inhibe el proceso de restitución y favorece la aparición de erosiones. Recientemente, se ha constatado que los AINES pueden alterar el proceso de restitución celular al reducir de forma notable el pH del tapón gelatinoso formado en las proximidades del epitelio dañado, favoreciendo el daño glandular profundo (21, 22).

Cuando se extiende el daño celular hacia capas más profundas de la mucosa se pone en marcha el fenómeno de regeneración celular. Este último es un proceso complejo asociado a la proliferación celular, en el que intervienen múltiples factores, como ciertas hormonas (gastrina, colecistocinina, enteroglucagón), el flujo sanguíneo de la mucosa, los factores de crecimiento y probablemente las prostaglandinas (9).

### **Adaptación gástrica**

El fenómeno de adaptación se define como la capacidad de la mucosa gástrica para incrementar con el tiempo su resistencia a la agresión por irritantes externos. Estudios realizados en animales y en humanos han demostrado que la mucosa gástrica se adapta y resiste a la agresión continuada por aspirina o AINES(12-14).

El daño mucoso gástrico producido por los AINES es dependiente de la dosis y, con frecuencia, el proceso de restitución celular comentado anteriormente es insuficiente para evitar la aparición de erosiones o úlceras. A los pocos días del tratamiento con aspirina o AINES se pone en marcha un complejo mecanismo de defensa que

detiene primero el daño mucoso inicial y lo resuelve posteriormente, haciéndose la mucosa resistente a la agresión por estos fármacos. Este proceso se pone en marcha sólo si el agente agresor ha producido lesión previa en la mucosa gástrica. El retraso en el comienzo del fenómeno de adaptación gástrica a los AINES (de 3 a 5 días) y la larga duración de éste, prolongándose hasta 2 o 3 días después de retirarse el fármaco agresor, lo diferencian del fenómeno de citoprotección adaptativa, que se caracteriza por el desarrollo rápido (en una hora) de la resistencia de la mucosa gástrica a diferentes noxas, tras la agresión inicial por irritantes leves, fenómeno que está mediado por las prostaglandinas endógenas (12-14).

En un estudio realizado en voluntarios sanos, en el que se evaluó mediante endoscopia el efecto de una dosis de 2,6 g/día de aspirina durante 1-7 días, se observó el grado máximo de lesión endoscópica a los 3 días de iniciar la toma de aspirina, observándose posteriormente la atenuación progresiva de las lesiones. Al séptimo día de tratamiento con aspirina, el grado de lesión endoscópica fue significativamente inferior que el observado el primer día de tratamiento. Asimismo, el tiempo medio que tardaron las lesiones en curar fue significativamente inferior (3 días) en el grupo de sujetos que recibieron aspirina durante 7 días que en aquellos que recibieron una dosis única (8 días). De este modo, el tratamiento prolongado con aspirina se asoció con un menor grado de lesión endoscópica y con un período de resolución de las lesiones más corto (15).

Estudios realizados con AINES han corroborado que el tiempo de aparición del proceso de adaptación es de unos 3 días, similar al observado con la aspirina, y que en ambos casos la resistencia al daño por estos fármacos se mantiene durante varios días después de la última dosis. Existen, sin embargo, diferencias entre la adaptación gástrica a dosis repetidas de aspirina y AINE en relación con la forma de administración del fármaco. Se ha constatado que el estímulo para iniciar la adaptación gástrica a la aspirina ocurre tras el contacto directo del fármaco con la mucosa gástrica, mientras que la administración parenteral de aspirina no induce adaptación. Por el contrario, recientemente se ha observado que tanto la

administración tópica como parenteral de diclofenaco produce un grado similar de adaptación gástrica. Ello puede ser debido a que, al contrario que los AINES, el daño por aspirina está mediado fundamentalmente por un efecto tópico (22).

### **Mediadores de la adaptación gástrica a los AINES**

Los mecanismos que regulan el proceso de adaptación de la mucosa gástrica al daño por aspirina o AINE no se conocen suficientemente. Las prostaglandinas, sustancias con un potente efecto citoprotector, no participan en dicho proceso. Estudios recientes han demostrado que la mucosa gástrica mantiene la capacidad de resistir al daño por AINE o aspirina en presencia de una clara inhibición de la síntesis de prostaglandina E<sub>2</sub> (21, 22).

Flujo sanguíneo y neutrófilos. El fenómeno de tolerancia gástrica observado tras la administración de dosis repetidas de aspirina o AINE se acompaña de un progresivo aumento en el flujo sanguíneo mucoso gástrico. El mecanismo por el cual se produce esta hiperemia de la mucosa gástrica no se conoce con exactitud. Existen evidencias de que no está mediado por la acción de las prostaglandinas endógenas, que están inhibidas durante todo el tiempo que dura el tratamiento con AINE o aspirina, ni por estímulo de fibras nerviosas sensoriales periféricas. Recientemente, se ha constatado que el óxido nítrico puede modular el aumento del flujo sanguíneo observado durante el proceso de adaptación de la mucosa al daño por aspirina. La administración de un inhibidor específico del óxido nítrico sintetasa (NG-nitro-L-arginina) anula la respuesta hiperémica gástrica a dosis repetidas de aspirina (21, 22).

Se ha observado que la adherencia de neutrófilos al endotelio de las vénulas colectoras de la mucosa gástrica y la activación de éstos, estimada por la formación de leucotrieno B<sub>4</sub>, son máximas coincidiendo con el mayor grado de lesión de la mucosa. Del mismo modo, la resistencia de la mucosa gástrica a la administración de dosis repetidas de aspirina se acompaña de un claro descenso del infiltrado leucocitario y de la concentración de leucotrieno B<sub>4</sub> en la mucosa gástrica. Ello

sugiere que, pasada la fase inicial del daño mucoso gástrico producido por AINE o aspirina, se limita la liberación de sustancias quimiotácticas y consecuentemente la infiltración y adhesión leucocitaria, disminuyendo la liberación de mediadores capaces de perpetuar el daño tisular inicial (10).

Proliferación celular y factores de crecimiento. El proceso de adaptación de la mucosa gástrica al daño por AINE o aspirina se acompaña de un aumento en la síntesis de ADN y de regeneración celular. Estudios recientes demuestran que en las fases iniciales del daño mucoso gástrico producido por aspirina se reduce significativamente la síntesis de ADN. Sin embargo, si se mantiene la administración del fármaco se produce un incremento progresivo en la síntesis de ADN que coincide con el aumento de celularidad de las foveolas y cuellos glandulares. Se ha sugerido que la proliferación celular observada en el proceso de adaptación gástrica a los AINES puede estar mediada por la expresión de factores de crecimiento, fundamentalmente el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor transformador \* del crecimiento (G- \*) o sus respectivos receptores(7, 9, 21, 22).

Esta hipótesis se fundamenta en dos observaciones: a) estos factores de crecimiento estimulan la proliferación de células epiteliales gástricas in vitro, y b) estudios experimentales han constatado que el daño mucoso gástrico producido por irritantes tópicos induce un claro aumento en la expresión de éstos en la mucosa. Un estudio realizado en voluntarios sanos demostró que la administración de 2 g/día de aspirina durante 14 días se acompañaba de un aumento en la concentración de EGF en el lumen gástrico, efecto que precedió al aumento de la síntesis de ADN en la mucosa. Aunque en este estudio no se descartó con certeza la procedencia salival del EGF, este hallazgo sugirió que el EGF podía estimular la síntesis local de ADN y el proceso de regeneración celular observado tras la exposición de la mucosa de dosis repetidas de aspirina. Posteriormente, un estudio que determinó por radioinmunoanálisis el contenido de estos factores en la mucosa gástrica, durante la administración continuada de aspirina, demostró que las concentraciones gástricas y duodenales de TGF- \*, pero no las de EGF, se elevan de forma significativa durante

el proceso de adaptación. Dicho incremento se correlacionó con la duración del tratamiento con aspirina y con la reducción del daño mucoso observado durante dicho tratamiento(7, 9, 21, 22).

Este hallazgo sugiere que el TGF- $\alpha$  puede iniciar el proceso de reparación y regeneración celular tras el daño inicial producido por la aspirina. Es posible que la mucosa gástrica responda al daño producido por la aspirina aumentando la producción local de TGF- $\alpha$  que iniciaría, a su vez, la proliferación celular y la reducción del daño tisular. Sin embargo, otros factores aún no bien conocidos pueden también participar en el proceso de adaptación gastrointestinal al daño por AINE. Recientemente, se ha sugerido que los péptidos treboliformes de la mucosa pueden desempeñar un papel en dicho fenómeno. Esta familia de pépticos, que se expresan en las células epiteliales gástricas, protege a la mucosa contra el daño por alcohol e indometacina. Existen evidencias de que la expresión de estas proteínas precede a la expresión de EGF y TGF- $\alpha$  observada tras el daño por contacto mucoso con el frío. Recientemente, se ha sugerido que estas proteínas contribuyen a mantener la integridad de la mucosa gástrica estimulando la restitución celular por un mecanismo independiente de la síntesis local de prostaglandinas (7, 9, 21, 22).

Factores que alteran el proceso de adaptación gástrica a los AINES. Actualmente se acepta que el desarrollo de una úlcera péptica en pacientes que reciben tratamiento crónico con aspirina o AINE se debe fundamentalmente a un defecto en el proceso de adaptación de la mucosa a estos fármacos. Los factores que pueden modificar la adaptación gástrica a la toxicidad por AINES no están bien establecidos. Se ha sugerido que la edad avanzada, el tabaco, el tipo de antiinflamatorio, la dosis administrada y la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pueden interferir este proceso. Sin embargo, hasta el momento se han realizado pocos estudios en este sentido y algunos de ellos presentan defectos metodológicos importantes, por lo que los resultados no son todavía concluyentes (13).

En relación con la posible influencia de *H. pylori* en el proceso de adaptación de la mucosa gástrica a los AINES se han realizado dos estudios con resultado

contradictorio. En el primero, se evaluó la influencia de la infección en el proceso de adaptación tras la administración durante 28 días de naproxeno (1 g/día) en 12 voluntarios sanos *H. pylori* (positivos) y otros 12 *H. pylori* (negativos). En este estudio la infección no alteró el grado de lesión producido en las primeras 24 h del tratamiento ni el desarrollo posterior del proceso de adaptación. Por el contrario, en otro estudio en el que se evaluó el efecto de la infección por *H. pylori* en voluntarios sanos tratados con aspirina (2 g/día) durante 14 días, se observó que el daño mucoso inicial era significativamente inferior en sujetos *H. pylori* (positivos) que en los sujetos que no presentaban la infección o habían recibido tratamiento erradicador. Asimismo, los sujetos no infectados o en los que previamente había sido erradicado *H. pylori* desarrollaron en su mayoría resistencia adecuada al daño por aspirina, mientras que los infectados por *H. pylori* presentaron una adaptación defectuosa (21, 22).

Es posible que la respuesta adaptativa sea diferente entre los distintos AINES. Existen evidencias de que la farmacocinética y el tiempo de administración de los diferentes AINES pueden alterar el proceso de adaptación. La resistencia de la mucosa gástrica a la administración continuada de AINE con una vida media corta, como el diclofenaco (2 h), el etodolaco (7 h), la indometacina o la aspirina, es habitualmente adecuada, mientras que este proceso está atenuado cuando se administran AINES con una vida media más larga, como el piroxicam (45 h) o el naproxeno (14 h) (14).

En resumen, la adaptación gastrointestinal a la toxicidad por AINES es el proceso por el cual el daño gástrico inicial producido por AINES o aspirina se atenúa y desaparece tras la exposición repetida al mismo fármaco. Se trata de un fenómeno complejo de instauración lenta, que se asocia a inducción de proliferación celular y a un notable descenso del infiltrado inflamatorio que acompaña al daño inicial por AINES. Los factores que modulan estos cambios no se conocen claramente. Existen evidencias que sugieren que es un proceso independiente de la síntesis endógena de prostaglandinas y que factores de crecimiento, principalmente TGF-\*, por

mecanismos aún no bien conocidos, pueden desempeñar un papel importante en su desarrollo. Factores como la infección por *H. pylori*, la edad avanzada, la dosis, el tiempo de administración y el tipo de AINE administrado pueden alterar el proceso de adaptación al daño por estos fármacos y favorecer el desarrollo de complicaciones gastrointestinales (14, 15, 21, 22).

### **Efectos Adversos**

Su uso no está exento de efectos adversos, que pueden ser graves y potencialmente mortales y que, básicamente, podemos dividir en dos grandes grupos: eventos gastrointestinales y trombóticos. Entre los primeros destacan la dispepsia, el úlcus péptico gástrico o duodenal, la hemorragia digestiva, anemia crónica y la perforación. Entre los segundos, el aumento de la incidencia de ictus o infarto de miocardio, estando los fármacos selectivos de la ciclooxigenasa-2 formalmente contraindicados en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y recomendándose extremar su uso en aquellos con factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, fumadores o con enfermedad arterial periférica) (21, 22).

Dado estos efectos secundarios importantes sería deseable la utilización racional de los AINES. Sin embargo, la posibilidad de adquirirlos sin prescripción médica, hace imposible este objetivo y se puede predecir que la epidemia de efectos adversos por estos fármacos seguirá en el futuro (15).

### **Gastropatía por AINES**

La mayor parte de los AINES originan de manera casi invariable lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal. El término gastropatía por AINES, hace referencia a las lesiones, por la utilización de antiinflamatorios no esteroideos, que se originan en el estómago y duodeno. Los AINES producen también lesiones y complicaciones en el esófago, intestino delgado y grueso (3, 21, 22).

Al menos, el 10-25% de los pacientes consumidores de AINES experimentan dispepsia y diversos estudios han demostrado que los AINES no selectivos incrementan el riesgo de complicaciones ulcerosas hasta 4 veces más que en los no tomadores; si bien, la mera presencia de dispepsia u otros síntomas gastrointestinales altos no predicen el desarrollo de estos eventos. Estudios recientes han demostrado que polimorfismos del citocromo CYP2C9, que metaboliza los AINES, modifican el riesgo de sangrado gastroduodenal relacionado con dichos fármacos, lo que explicaría, al menos parcialmente, la gran variabilidad existente en cuanto a la presencia o no de lesiones gastrointestinales producidas por los AINES. Por otra parte, la asociación de un inhibidor de la bomba de protones a los AINES es vital para prevenir la potencial gastrolesividad de dichos fármacos (16, 17).

El término gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos fue introducido en 1987 con la finalidad de diferenciar a la úlcera producida por estos agentes de la úlcera péptica clásica, así como, para distinguirla de otras gastropatías como la hipertensiva que se presenta en el cirrótico y de las alteraciones de las gastritis comunes en donde predomina el componente inflamatorio y no el que caracteriza al producido por los AINES (13).

El daño de los AINES a la mucosa gastroduodenal es rápida: a los pocos minutos se produce daño del epitelio gástrico y, a las pocas horas, hemorragias y erosiones detectables endoscópicamente. Sin embargo, ocurre una adaptación de la mucosa en respuesta a la administración de AINES durante largo tiempo, en la mayoría de las personas. Ningún segmento del estómago es resistente al daño por los AINES, pero el sitio más frecuentemente afectado es el antro. Las lesiones agudas producidas por los AINES no se correlacionan con el desarrollo posterior de úlceras gastroduodenales o las complicaciones serias (9).

En la mucosa gastroduodenal, se producen petequias, equimosis, erosiones, úlceras, y eventualmente complicaciones como: hemorragia, perforación o estenosis. Las petequias, equimosis y erosiones aparecen en las primeras horas del comienzo del tratamiento, estas lesiones pasan inadvertidas, ya que son asintomáticas en la

mayoría de los pacientes y desaparecen con el uso continuado, en un proceso de adaptación de la mucosa. La aparición de una úlcera, supone el fracaso de los mecanismos de adaptación y pueden comprometer la vida del paciente por el riesgo de complicación. Las lesiones duodenales son menos frecuentes que las gástricas; no obstante las complicaciones se presentan con igual frecuencia en ambas localizaciones (18, 19).

No todas las personas que consumen AINES presentan efectos secundarios gastrointestinales. Solamente una pequeña proporción de ellos desarrolla úlceras y otra más pequeña todavía presenta complicaciones. Los factores que pueden predisponer a un sujeto a padecer una complicación asociada a la utilización de AINE están en general bien definidos y son un elemento clave a la hora de planificar estrategias de tratamiento y profilaxis. Se debe realizar una evaluación personalizada del perfil de riesgo gastrointestinal basal de cada paciente y del AINE a utilizar a partir de los factores de riesgo (20).

### **Factores de riesgo para las complicaciones gastrointestinales**

#### Factores relacionados con paciente:

- Mayores de 60 años
- Historia de enfermedad ulcerosa

#### Factores relacionados a drogas:

- Relativa toxicidad por AINES
- Altas dosis de AINES (o combinación de dos AINES)
- Concomitante uso de anticoagulante
- Concomitante uso de corticoides

#### Posibles factores de riesgo inciertos:

- La duración del tratamiento del AINES.

- Mujer
- Enfermedad reumática
- Enfermedades cardiovasculares.
- Infección por H. pylori
- Fumar
- Consumo de alcohol (29, 20, 23).

## **Diagnóstico**

La única forma posible de evaluar la presencia/ausencia de lesiones gastroduodenales es mediante la práctica de una endoscopia del tracto digestivo superior. La evaluación del tracto digestivo inferior ante la sospecha de lesiones por AINES incluye la práctica de colonoscopia, radiología baritada y la cápsula endoscópica para evaluar el intestino delgado, que pueden ir precedidos de la determinación de sangre oculta en heces fecales. Las lesiones más frecuentes producidas por los AINES ocurren en la mucosa gastroduodenal, pero todo el tracto digestivo desde el esófago al recto, puede lesionarse (14, 20).

En el caso de aparición de una complicación como hemorragia, la endoscopia se debe practicar siguiendo los estándares para el control de la hemorragia digestiva. La sospecha de perforación obliga a la práctica de exploraciones radiológicas sin contraste, pero no de exploraciones endoscópicas, actuando en consecuencia a los hallazgos (cirugía si se confirma la exploración). Existen otras exploraciones más sensibles para evaluar el daño intestinal como es la determinación de permeabilidad intestinal mediante la medición de la excreción urinaria de EDTA marcado tras su administración oral, pero no está generalizada en la práctica clínica (14, 20).

## **Tratamiento**

Las opciones de tratamiento de la enteropatía por AINES son escasas y poco conocidas hasta el momento actual. La primera medida que se debe tomar es racionalizar el uso de AINES, se estima que casi la mitad de las prescripciones en

medicina primaria son inadecuadas (23), básicamente, se debe identificar la presencia de forma precoz. En pacientes en los que pueden emplearse otras alternativas terapéuticas o bien el uso de los AINES es “caprichoso”, su simple cese puede ser suficiente en caso de dolor abdominal o anemia crónica. Sin embargo, muchos pacientes no pueden abandonarlo completamente debido a dolor crónico o terapia antiplaquetaria (7, 8), si se busca sólo el efecto analgésico se deben utilizar fármacos como paracetamol con o sin codeína o metamizol que tienen una capacidad antiinflamatoria escasa o nula. En caso de utilizarlos, hay que recurrir a los menos tóxicos y a la menor dosis posible (11).

El segundo aspecto de interés; desde un punto de vista costo-efectividad, sólo se debe hacer profilaxis en la población de riesgo con fármacos que han demostrado eficacia en la prevención de complicaciones o de lesiones ulcerosas gástricas y duodenales, estudios recientes han demostrado que el omeprazol (20 mg/día) y el misoprostol (800 ug/día) producen similar reducción en el diagnóstico endoscópico de úlcera, el misoprostol causa más efectos adversos (más diarrea y dolor abdominal) pero reduce el riesgo de las complicaciones gastrointestinales serias(21-23).

Igualmente, en otros casos, la aparición de una hemorragia manifiesta obliga a una enteroscopia de balón terapéutica o a recurrir a la cirugía si ésta no pudiese controlarse o la afectación intestinal es severa, como a menudo se observa en la enfermedad “tipo diafragma”, donde llegan a producirse verdaderos cuadros de obstrucción intestinal por las distintas estenosis presentes (14, 16).

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

### **CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, en el cual se les practicó examen endoscópico a todos los pacientes que acudieron al Centro de Diagnóstico Integral “Cariaco”, municipio Ribero, Estado Sucre, República Bolivariana de Venezuela, en el período comprendido entre el 1ro de Enero del 2009 al 31 de Diciembre del 2010.

### **UNIVERSO Y MUESTRA:**

El universo de estudio estuvo constituido por 1 844 pacientes que acudieron al Servicio de Endoscopia del Centro de Diagnóstico Integral: Cariaco, refiriendo síntomas digestivos después de haber ingeridos fármacos antiinflamatorios no esteroideos en el período comprendido entre el 1ro de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2010 y la muestra quedó conformada por 1 551 casos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, significando un 84% del universo.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- ✓ Pacientes con síntomas digestivos después de haber ingerido AINES.
- ✓ Mayores de 18 años.
- ✓ Voluntariedad de participar en la investigación, mediante la firma del consentimiento informado. (Anexo 1)

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- ✓ Pacientes que no cooperen durante el proceder endoscópico.
- ✓ Pacientes que presenten enfermedades que contraindiquen de manera absoluta el estudio endoscópico.

Se tuvieron en cuenta por parte del autor las indicaciones médicas para la realización de la endoscopia digestiva alta en la Atención Primaria de Salud (APS). (Según clasificación del Dr. C. Felipe Piñol Jiménez).

### **GASTROSCOPIA:**

- Epigastralgia de etiología no precisada, rebelde al tratamiento.
- Síndrome emético mantenido o síndrome pilórico.
- Sospecha clínica y radiológica de proceso neoplásico, úlcera gastroduodenales.
- Biopsia.
- Trastornos motores.
- Anemia de causa no precisada.

### **DUODENOSCOPIA:**

- Sospecha clínica y radiológica de úlcera o proceso maligno.
- Síndrome pilórico post bulbar.
- Epigastralgia de localización baja de etiología no precisada.
- Seguimiento y sospecha radiológica (estenosis, defecto de lleno, compresión extrínseca, etc.).
- Biopsia, citología, tinción.
- Enfermedades sistémicas (colagenosis, diabetes mellitus).

### **PANENDOSCOPIA:**

- Epigastralgia de etiología no precisada, rebelde al tratamiento.
- Sospecha clínica y radiológica de proceso neoplásico
- Úlcera postbulbar.
- Biopsia

- Trastornos motores
- Anemia de causa no precisada. (24)

### **PROCEDIMIENTO ENDOSCÓPICO:**

El endoscopio es un instrumento de 8 a 10 mm de diámetro que emplea tecnología de fibra óptica y contiene cerca de 20.000 fibras de cuarzo. Para la obtención de imágenes de la región corporal que se explora, el endoscopio emite una señal luminosa que, tras iluminar el objeto, es recogida por el haz de fibras ópticas. La imagen se recoge en la lente que maneja el especialista. No se producen distorsiones de la imagen ya que la alineación de las fibras se mantiene a lo largo del tubo. La punta del endoscopio puede girarse 180° y contiene mecanismos para limpiar las lentes o los tejidos a explorar.

Este proceder debe contar con:

- Profesionales calificados (médicos endoscopistas y enfermeras capacitadas).
- Equipamiento endoscópico adecuado y completo.
- Otros servicios concomitantes y también utilizados como medio diagnóstico como radiología y ecosonografía.

A diferencia de otros medios diagnósticos, la endoscopia dada su acción invasiva pudiera producir alteraciones del medio interno capaces de agravar las que ya existen en los pacientes como consecuencia de las propias enfermedades que padecen. Por ello el endoscopista, previendo estos efectos indeseados, está obligado a minimizarlos y a evitarlos preparando correctamente a sus pacientes antes de aplicar su estudio; que no deja de ser siempre una agresión.

Otros aspectos que necesariamente hay que tener en cuenta en relación con la endoscopia, son los relativos a la ética, su estética y su capacidad futura para llegar a diagnósticos precisos. La conducta de este profesional será siempre intachable y será altamente cuidadoso con la psicología aplicada, las relaciones bilaterales con

los pacientes y sus familiares y el respeto constante con el objetivo principal de sus acciones: lograr la salud de su enfermo y la incorporación plena a la sociedad.

Durante la endoscopia, el endoscopista describe los caracteres macroscópicos de la parte interna del tubo digestivo, especialmente la superficie y el color de la mucosa, los movimientos de la pared, la forma y apariencia de las lesiones. En el informe se expresa la interpretación provisional de los hallazgos en el sentido de un intento de diagnóstico clínico, en la mayoría de los casos confirmado por el estudio histológico o por la experiencia endoscópica del que la realiza.

La endoscopia digestiva es una técnica que exige motivación, capacidad de decisión y destreza, los pacientes pueden sufrir si las exploraciones no se realizan adecuadamente, las propias técnicas endoscópicas quedan en entredicho, los resultados no son los óptimos y pudieran suceder complicaciones endoscópica digestiva. Se realizó endoscopia superior a todos los pacientes que participaron en la investigación, esta fue practicada con un fibroendoscopio flexible marca Olympus CL 10, de fabricación japonesa. (25-27)

### **TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS:**

Se utilizaron modelos de investigación cualitativos y cuantitativos, como parte de la triangulación metodológica considerada. El sistema de métodos previstos estuvo integrado por métodos teóricos, empíricos y procedimientos estadísticos. Los métodos teóricos empleados permitieron el análisis documental (Informes endoscópicos). La bibliografía consultada permitió identificar los antecedentes en el contexto local, nacional e internacional y organizar los datos en relación a la metodología empleada mediante el uso de instrumentos similares.

La planilla de recolección de datos se estructuró con los datos obtenidos teniendo en cuenta los objetivos del estudio. A partir de las variables previamente identificadas, se diseñó un instrumento de recogida de información. El instrumento, fue aplicado

por el investigador para evitar el sesgo en la información. La fuente de esta recogida de información estuvo conformada por:

- Entrevista con el paciente.
- Encuesta realizada.
- Informe endoscópico.

Los datos fueron recogidos en la propia consulta de Endoscopia de la institución a través de una encuesta diseñada para tal efecto, donde se plasmaron: edad, sexo, antiinflamatorio consumido, síntomas, y resultados del estudio endoscópico. (Anexo 2)

### **MÉTODO DE RECOLECCIÓN:**

El dato primario se obtuvo de las referencias de los médicos que indican el examen endoscópico como síntoma gástrico principal, el antecedente de la ingestión de medicamentos antiinflamatorios, historia de la enfermedad actual y posible diagnóstico presuntivo. Posteriormente los datos fueron recogidos con una secuencia lógica por el autor del trabajo o la técnica del departamento previamente entrenada en una encuesta habitual para tal efecto, que incluyó las variables capaces de dar salida a los objetivos propuestos desde la llegada del paciente.

### **TÉCNICA DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN:**

Los datos recogidos se transcribieron a un modelo de datos con las variables y categorías definidas. Se empleó una PC Pentium IV con Windows XP, se utilizó un programa de Excel de Microsoft en paquetes estadísticos para los cálculos matemáticos. Los resultados se expresaron en frecuencias absolutas y relativas, se compararon con autores, reportes y anuarios estadísticos de centros homólogos. Se confeccionaron tablas estadísticas, elaborándose algunos tipos de gráficos según la naturaleza de las variables, con la síntesis y la generalización en el proceso de la discusión lo cual permitió dar salida a los objetivos propuestos, arribando a conclusiones y recomendaciones precisas.

**OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES:**

Variable	Tipo	Operacionalización		
		Escala	Descripción	Indicador
Edad	Cuantitativa   Continua	18 a 27	Según años cumplidos al momento de la primera consulta según la fecha de nacimiento	Número y porcentaje según grupo de edad
		28 a 37		
		38 a 47		
		48 a 57		
		58 a 67		
		68 y mas		
Sexo	Cualitativa  Nominal  Dicotómica	Masculino	Según el sexo biológico de pertenencia.	Número y porcentaje según categoría de pertenencia
		Femenino		

**OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES:**

Variable	Tipo	Operacionalización		
		Escala	Descripción	Indicador
AINE consumido	Cualitativa Politómica	Ácido acetil salicílico Acetaminofén Naproxeno Piroxicam Ibuprofeno Diclofenaco de sodio Indometacina Otros	Según los datos aportados por la encuesta.	Número y porcentaje según datos
Síntomas digestivos	Cualitativa Politómica	Dolor Nauseas Regurgitación	Según los datos aportados por la encuesta.	Número y porcentaje según datos

		Vómitos Aerofagia Ardor gástrico Hipo Hematemesis Melena Otros		
Diagnóstico endoscópico	Cualitativa Politómica	Eritema Petequias Erosiones Ulceras	Según características endoscópicas	Número y porcentaje según datos
Localización de la lesión	Cualitativa Politómica	Gástrica Duodenal Gastroduodenal	Según localización endoscópica	Número y porcentaje según datos

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

Cualquier tipo de investigación que se realice debe considerar los aspectos éticos y jurídicos, así como, sopesar cuidadosamente el posible perjuicio que pueda acarrear, en contraste, con el bien que al final se obtenga de la misma. Por lo que esta investigación se realizó según los preceptos establecidos en el Código Internacional de Ética Médica (la autonomía, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia) y los que competen a las investigaciones biomédicas en humanos contemplados en la declaración de Helsinki.

Todas las personas implicadas en la investigación lo hicieron de forma voluntaria y fueron explícitamente informadas previamente antes de la realización del estudio endoscópico, para obtener su consentimiento informado y aprobación para participar

en la investigación. Se argumentó la necesidad de la misma en el plano individual y social. A través del estudio la institución obtuvo información de la magnitud de esta enfermedad en la población y pudo promover acciones de salud encaminadas a disminuir los factores de riesgo de la enfermedad y mejorar su calidad de vida.

Ningún investigador participante en el estudio utilizó formas coercitivas o influyeron sobre el paciente para lograr su participación en la investigación. El lenguaje que se utilizó en la entrevista no fue técnico, sino, práctico y comprensible. Se contó con los requisitos necesarios para la puesta en marcha de la endoscopia digestiva alta. La calidad del mismo fue evaluada, previamente por el MINSAP acorde con el protocolo de la organización de los servicios de Endoscopia y aprobada por el área de asistencia médica y social de los servicios ambulatorios de la Dirección de trabajo y desarrollo social (funda salud) en Venezuela que cuenta con:

- Aspiradora.
- Palangana Plástica Grande.
- Jeringuillas plásticas 40-50 CC.
- Panendoscopio.
- Fuente de luz.
- Bomba de succión.
- Camilla con colchón y Escabel.
- Porta equipo.
- Cubeta metálica con tapa para pinzas con solución.
- Desinfectante.
- Espray anestésico bucal.
- Agua destilada y detergente.
- Jabón de tocador y Cepillo de aseo de cirujano.
- Cepillo de dientes para lavar pinzas.
- Sábanas y Fundas.
- Toallas para médicos y enfermeras.
- Toallitas para pacientes.

- Vitrina.
- Mesa auxiliar mediana con baranda.

Se solicitó autorización al director de la institución. Se le explicó en que consistía la investigación y se solicitó su consentimiento para poder realizar el estudio.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Tabla 1. Distribución de los pacientes según grupo etáreo y sexo.

Edad (años)	Sexo					
	Femenino		Masculino		Total	
	F	%	F	%	F	%

18 a 27	150	9.67	62	4.00	212	13.67
28 a 37	182	11.74	57	3.67	239	15.41
38 a 47	231	14.89	150	9.67	381	24.56
48 a 57	398	25.66	36	2.32	<b>434</b>	<b>27.98</b>
58 a 67	127	8.19	76	4.90	203	13.09
68 y más	55	3.54	27	1.75	82	5.29
Total	<b>1143</b>	<b>73.69</b>	408	26.31	1551	100

Fuente: Encuesta

Al analizar las variables demográficas y observar la distribución de los pacientes según su edad, se puede apreciar que esta entidad afecta en su mayor por ciento al grupo de edades comprendido entre 48 y 57 años, representando un 27.98 %. Al referirnos al sexo existe un evidente predominio del sexo femenino, sobre el masculino, 73.69 % y 26.31 % respectivamente.

Esto se puede explicar porque en estas edades es cuando comienzan a aparecer una serie de enfermedades que necesitan del uso de los antiinflamatorios para su alivio y a la afinidad de las mujeres al consumo de medicamentos, así como, de

acudir a consultas médicas, mientras que los hombres ofrecen más resistencia a estas conductas.

Los datos obtenidos en esta investigación se relacionan con otros estudios que plantean que la mayor prevalencia de enfermedades reumáticas en pacientes del sexo femenino y entre los 50 a 60 años, no así, con estudios como el realizado en Perú por Salvatierra donde el mayor por ciento pertenecía a pacientes del sexo masculino. (22, 28, 29)

Tabla 2. Distribución de los pacientes según antiinflamatorio consumido.

Antiinflamatorio	F	%
Ácido acetil salicílico	<b>416</b>	<b>26.82</b>
Acetaminofén	97	6.25
Naproxeno	106	6.83
Piroxicam	<b>434</b>	<b>27.98</b>
Ibuprofeno	150	9.67
Diclofenaco de sodio	235	15.15
Indometacina	398	25.66
Otros	44	2.83

Fuente: Encuesta

En este estudio se constata que los antiinflamatorios no esteroideos más utilizados fueron el piroxicam (27.98 %) y la aspirina (26.82 %) y los menos consumidos fueron el naproxeno (6.83 %), el Acetaminofén (6.25 %) y otros (2.83%), además se comprueba que muchos de los pacientes consumieron más de un antiinflamatorio.

Los AINES son unos de los medicamentos más usados a nivel mundial, estimándose que más de 30 de millones de personas los consumen diariamente. Datos epidemiológicos recientes han demostrado que cada año se realizan en Estados

Unidos más de 70 millones de prescripciones de antiinflamatorios no esteroides. En el Reino Unido el consumo de AINE supera la cifra de los 20 millones y en España está por encima de los 25.

Una encuesta reciente señala que más del 60% de los españoles consume habitualmente analgésicos, entre los que se encuentran el ácido acetilsalicílico (AAS) y otros AINES. El 14% de la población mayor de 30 años los consume a diario y sólo menos del 5% de los encuestados afirma no necesitarlos nunca. (30)

Tabla 3. Distribución de los pacientes según los síntomas presentados.

Síntomas	F	%
Dolor	<b>698</b>	<b>45.00</b>
Náuseas	401	25.85
Regurgitación	389	25.08
Vómitos	342	22.05
Aerofagia	299	19.28
Ardor gástrico	388	25.02
Hipo	107	6.90
Hematemesis	139	8.96
Melena	279	17.99
Otros	102	6.58

Fuente: Encuesta

Al hacer referencia a los síntomas que con mayor frecuencia afectaron a los pacientes implicados en esta investigación se puede apreciar que el predominante fue el dolor, con un 45 %, seguido por la presencia de náuseas que la presentaron 401 pacientes para un 25.85 % y el adór gástrico en 388 pacientes para un 25.02 %.

Es de señalar que 418 pacientes presentaron sangramiento digestivo alto, ya sea en forma de hematemesis o de melena, representando un 26.95 %.

Los antiinflamatorios no esteroideos son drogas asociadas a eventos gastrointestinales significativos con consecuencias tanto económicas como clínicas. (31, 32)

Los resultados de este estudio coinciden con múltiples investigaciones revisadas que plantean que entre un 20 y un 30% de los pacientes que toman AINES desarrollan síntomas persistentes. (30)

Estudios recientes con seguimiento clínico y endoscópico han demostrado que un 25% de pacientes que toman AINES de manera crónica refieren dolor y malestar en el epigastrio. La presencia de síntomas tampoco señala la posibilidad de una complicación, ya que ésta puede ocurrir sin previo aviso hasta en el 80% de los casos. (15, 18)

Estudios anteriores plantean que la incidencia de hemorragia digestiva se ha estimado en 1/6.000-10.000 prescripciones de AINE. Entre el 18 y el 45% de las hemorragias digestivas agudas se asocian con la ingesta de AINE. La mitad de ellas no presentan síntomas digestivos previos. (30)

Tabla 4. Distribución de los pacientes según el tipo de lesión endoscópica presentada.

Tipo de Lesión	F	%
Eritema	629	40.55
Petequias	469	30.23
Erosiones	<b>833</b>	<b>53.70</b>
Úlceras	248	15.98

Fuente: Endoscopia

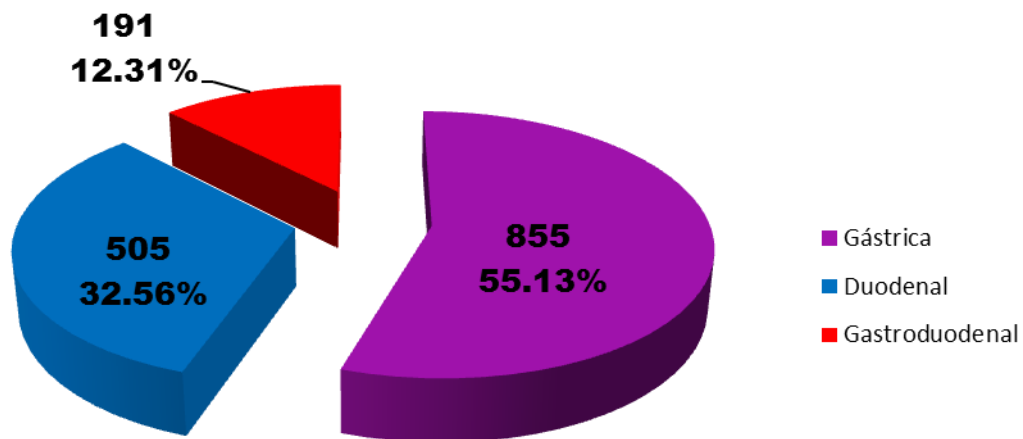
La lesión endoscópica más encontrada fue la erosión con un 53.70%, seguido del eritema y las petequias y solo 248 pacientes presentaron úlceras. En muchos de estos pacientes existía más de un tipo de lesión.

Coinciden estos hallazgos totalmente con la literatura revisada, donde se plantea que es la endoscopia la prueba de oro para el diagnóstico, pues se evidencian lesiones típicas de esta entidad clínica que consisten en erosiones puntiformes o lineales, eritema y hemorragias submucosas. (14, 20, 30, 33-35)

Las lesiones por AINES producen en Estados Unidos más de 70.000 hospitalizaciones y 70 muertes al año. Su utilización no está exenta de riesgo, ya que en hasta un 25% de los casos se asocian a efectos adversos de diversa consideración. Los efectos sobre el tubo digestivo son los más conocidos y llegan a provocar que un 10% de los pacientes interrumpan el tratamiento. La FDA americana ha documentado que son responsables del 20 al 25% de todas las reacciones adversas a drogas que se comunican espontáneamente. Una cuarta parte de esas reacciones adversas corresponden a efectos gastrointestinales. (30)

Gráfico 1. Distribución de los pacientes según la localización de la lesión.

## Localización de la lesión



Fuente: Endoscopia

En el gráfico anterior se puede visualizar, que la mayoría de las lesiones endoscópicas encontradas en estos pacientes tras consumir AINES fueron en la mucosa gástrica, 855 pacientes para un 55.13 %, aunque no resulta significativa la diferencia entre estas y las encontradas en duodeno, 505 pacientes para un 32.56 % y 191 pacientes (12.31 %) presentó lesiones tanto gástricas como duodenales. Sin olvidar que pueden estar lesionadas además otras porciones del intestino delgado y colon (19, 36-38), las cuales no se examinan en este estudio.

Coincidiendo con estudios endoscópicos prospectivos realizados en Canarias, en pacientes tratados durante largo tiempo con aspirina o AINE han constatado que el 13% desarrollan una úlcera gástrica y el 11% una úlcera duodenal, mientras que en la población general la prevalencia de úlcera gástrica y duodenal es del 0,3 y del 1,4%, respectivamente. (39)

Las lesiones duodenales son menos frecuentes que las gástricas; no obstante las complicaciones se presentan con igual frecuencia en ambas localizaciones.

## **CONCLUSIONES**

Las lesiones gastroduodenales en pacientes consumidores de antiinflamatorios no esteroideos se presentaron en su mayor porcentaje en el grupo de edades comprendido entre 48 y 57 años. El sexo femenino fue más afectado que el masculino. Los AINES más utilizados fueron el piroxicam y la aspirina, se comprobó que muchos de los pacientes consumen más de un antiinflamatorio. El dolor, las náuseas y el dolor gástrico fueron los síntomas que aparecieron con más frecuencia, aunque se evidenciaron casos de sangramiento digestivo alto. Al realizar la endoscopia predominó la lesión de erosión y solo un pequeño porcentaje de pacientes presentó úlceras. La mayoría de las lesiones endoscópicas encontradas en estos pacientes tras consumir AINES fueron en la mucosa gástrica.

## **RECOMENDACIONES**

Se recomienda que el personal de salud realice una revisión detallada de cada paciente antes de indicar un antiinflamatorio no esteroideo para que la indicación sea adecuada, y realizar la gastroprotección para evitar o prevenir la aparición de efectos adversos gastrointestinales.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Lanas A, Lorente S. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. Programa de Actualización Nacional de Digestivo en Atención Primaria (PANDA). Madrid: LUZAN;2000.
2. Oms M, Morral RM. ¿Están indicados los COX-2 en pacientes de riesgo? .Aten Primaria. 2002;.29 (4):230-232.

3. Lanas A, Bajador E. Gastroprotección y AINE. En: Actualizaciones prácticas en Gastroenterología. Barcelona; 2001.
4. De Abajo F. El medicamento como solución y como problema para la salud pública. Una breve incursión a los objetivos de la Farmacoepidemiología. Rev Esp Salud Pub. 2001; 75(4): 281-4.
5. Insel PA. Analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios, y fármacos antigotosos. En: Goodman Gilman, editor. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9th ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1996. p.661-706.
6. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. En: Parfitt K. Martindale: The Complete Drug reference. 32 th ed. London: Pharmaceutical Press; 1999. p. 63-65.
7. Ángeles Pérez A. Efectos secundarios de los antiinflamatorios no esteroideos [Internet]. 2012 [citado 12 May 2015]. [aprox. 11 pantallas]. Disponible en: [http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/documento-grupo/antiinflamatorios\\_no\\_esteroideos\\_aines.pdf](http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/documento-grupo/antiinflamatorios_no_esteroideos_aines.pdf)
8. Acón Ramírez D, Zapata Aguilar N, Méndez Rodríguez A. Artritis Reumatoide. Rev Méd Costa Rica Centroama. 2012; LXIX (602); 299-307.
9. Romero-Vázquez J, Herrerías Gutiérrez JM. Cápsula endoscópica y enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE): un poco de luz en un largo y oscuro túnel. Capsule endoscopy and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)-induced enteropathy - a bit of light in a long, dark tunnel. Rev Esp Enf Dig. 2010;102(2): 126-129.

10. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. NEJM [Internet]. 1999 [citado 2 Sep 2014]; 340:1888-99. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199906173402407>
11. Douthwaite AH, Lintott GAM. Gastroscopic observation of the effect of Aspirin and certain other substances on the stomach. Lancet [Internet]. 1988 [citado 2 Sep 2014]; 1222-5. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600789707>
12. García del Risco F. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroides. RCG [Internet]. 2000 [citado 25 Ene 2015]; 15. Disponible en <http://www.encolombia.com/medicina/gastroenterologia/gastro15400actualizacion.htm>
13. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biol [Internet]. 2015 [citado 10 Ago 2015]; 231:232-5. Disponible en: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-011-5386-7\\_1](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-011-5386-7_1)
14. Ho CW, Tse YK, Wu B, Mulder CJJ, Chan FKL. The use of prophylactic gastroprotective therapy in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug- and aspirin-associated ulcer bleeding: a cross-sectional study. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2013 [citado 2 Sep 2014]; 37(8):819-24. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.12259/full>
15. Araoz Olivos NS, Araoz Olivos RB, Lilian Holzer NK, Mansilla MT. Gastropatías por antiinflamatorios no esteroides. Rev Posgrado V Cátedra Med. 2015; 145:19-22.
16. Lugea A, Antolín M, Mourelle M. Deranged hydrophobic barrier of the rat gastroduodenal mucosa after parenteral nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterol. 1997; 112:1931-9.

17. Romero Vázquez J. Enteropatía por AINEs: prevalencia, clínica y tratamiento. Simposio oficial: riesgo cardiovascular, aines y toxicidad gastrointestinal: manejo práctico en el siglo XXI. · Sevilla: Hospital Universitario Virgen Macarena; 2011.
18. Sáinz Samitier R, Mearín-Manrique F, Piqué Badia JM, Saperas-Franch E, Lanás- Arbeola A, Borda-Celaya F. Enfermedades del estómago y del duodeno. En Farreras\_Rozman, editor. Medicina Interna. 14 th ed. Madrid: Haucorut; 2013. p. 456-467.
19. Zaga Minian I, Mayorga Villa Juan D. Obstrucción intestinal secundaria a enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Acta Méd Grupo Ángeles [Internet]. 2011 [citado 10 Jul 2015]; 9(1:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/actamedica>
20. Hernández Garcés HR. Manual de endoscopia digestiva superior diagnóstica. La Habana: ECIMED; 2008.
21. Lanás Á, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Pérez- Aísa Á, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados. Reumatol Clin [Internet]. 2014 [citado 2 Sep 2015]; 10(2):68-84. Disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570514000272>
22. Castellanos Gutiérrez M, Solís Cartas U, Faure Bermúdez A, Villaurrutia Velazco YC. Gastropatía por antinflamatorios no esteroideos en pacientes con enfermedades reumáticas. Rev Cubana Reumatol [Internet]. 2014 [citado 5 Jul 2016]; 16(Suppl1):356-364. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-59962014000400003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962014000400003&lng=es)

23. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Perez-Aísa Á, Gonzalez-Juanatey JR. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). *Gastroenterol Hepatol*[Internet].2014[citado 12 May 2015];37(3):107-127. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/recomendaciones-una-prescripcion-segura-antiinflamatorios/articulo/S1699258X13002131/>
24. Piñol Jiménez Felipe. *Gastropatía por Aines. Curso de capacitación en endoscopia digestiva superior en la atención primaria de salud*. La Habana, Cuba: Instituto de Gastroenterología; 2005.
25. Winograd Lay R. Trabajo referativo. Reflexiones acerca de la Revolución científico técnica y las nuevas tecnologías en gastroenterología. Repercusión en la Atención Primaria de Salud. Ciudad de la Habana; 2006.
26. Maratka Z. *Terminología, definiciones y criterios diagnósticos en endoscopia digestiva*; 2006.
27. De La Cruz Del Valle A. *Valor de la Endoscopia en atención primaria de salud*; 2008.
28. Salvatierra L. Hemorragia digestiva alta no variceal asociada al uso del antiinflamatorios no esteroideos en Lima Metropolitana. *Rev Gastroenterol Perú*. [Internet]. 2006 [citado 2 Sep 2014]; 26(1):13-20. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S102251292006000100002&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S102251292006000100002&script=sci_arttext)
29. Jones R, Rubin G, Berembaum F, Scheiman J. Gastrointestinal and cardiovascular risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* [Internet]. 2009 [citado 6 Sep 2014]; 121:464-74. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934308002283>

30. Sebastián Domingo JJ. Gastropatía por AINE. Efectos adversos Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza[Internet]. 2013 [citado 12 Feb 2015].[aprox. 7 p.]. Disponible. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-gastropatia-por-aine-efectos-adversos-13034816>
31. Caunedo A, Gomez BJ. Macroscopic small bowel mucosal injury caused by chronic nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NsaID) use as assessed by capsule endoscopy. Rev Esp Enferm Dig. 2010; 102(2): 80-85.
32. Primary prevention of ulcers in patients taking aspirin or NsaIDs. Med Lett Drugs Ther. 2010; 52(1333): 17-19.
33. Medina Sánchez P, Téllez Hernández A. Hallazgos endoscópicos en una población de pacientes con enfermedades reumáticas bajo tratamiento con antiinflamatorios no esteroides RSPYN [Internet]. 2013 [citado 12 Feb 2015].[aprox.7p.].Disponible en <http://www.uanl.mx/publicaciones/respyn/especiales/imss-2013/resumenes/60.htm>
34. The Food and Drug Administration. FDA Issues public health advisory recommending limited use of Cox-2 inhibitors. Agency requires valuation of prevention studies involving Cox-2selectiveagents [Internet]. 2014 [citado 12 Feb 2015].[aprox. 7 p.]. Disponible en :<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2014/ANS01336.html>
35. Ferrer López I, Pérez Pozo JM, Herrerías Gutiérrez JM. Tratamiento de la úlcera asociada con AINES. En Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre úlcera péptica. Granada Espai Gràfic Anagrafic [Internet]. 2014 [citado 12 Sep 2011].[aprox. 6 p.]. Disponible en: [http://www.bayvit.com/5\\_farmacias/guia\\_ulcera.pdf](http://www.bayvit.com/5_farmacias/guia_ulcera.pdf)

36. Sugimori S, Watanabe T, Tabuchi M, Kameda N, Machida H, Okazaki H, et al. Evaluation of small bowel injury in patients with rheumatoid arthritis by capsule endoscopy: effects of antirheumatoid arthritis drugs. *Digestion*. 2008; 78: 208-13.
37. Kameda N, Higuchi K, Shiba M, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, et al. A prospective, single-blind trial comparing wireless capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol*. 2008; 43(6): 434-40.
38. Quintero Carrión E. Efectos de los AINE sobre la mucosa gastrointestinal. Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife; 2012.
39. Romero Vázquez J, Herrerías Gutiérrez J. Cápsula endoscópica y enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE): Un poco de luz en un largo y oscuro túnel. Capsule endoscopy and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)-induced enteropathy - a bit of light in a long, dark tunnel. *Rev Esp Enf Dig*. 2010;102(2):130-138.