

Gastropatía por Antiinflamatorios no Esteroidales

Manuel Alvarez L.

Depto. de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Universidad Católica de Chile

La gastropatía por antiinflamatorios no esteroidales es un concepto que engloba a las lesiones de la mucosa gástrica o duodenal inducidas por los antiinflamatorios no esteroidales (AINE).

Las lesiones son variadas y comprenden un espectro que va desde la hemorragia subepitelial (petequia) y erosiones hasta la úlcera péptica y sus complicaciones asociadas, como la hemorragia digestiva, la perforación, la obstrucción intestinal y la muerte (1, 2).

Afortunadamente, la mayoría de las lesiones son superficiales, autolimitadas, no tiene relevancia clínica y son general asintomáticas; así, la prevalencia de estas lesiones varía, dependiendo del criterio utilizado para diagnosticar la gastropatía (endoscópico, evento clínico importante o sólo complicaciones graves) (1-3).

Por el amplio uso de los AINE, especialmente entre los pacientes con patología crónica osteoarticular, éste es un problema de una elevada magnitud en los pacientes reumatológicos, y la gastropatía por AINE es el principal factor que limita el uso de estos fármacos en la actualidad (1-3).

Etiopatogenia

Los AINE son fármacos cuya acción antiinflamatoria está mediada principalmente por la inhibición que producen en la síntesis de prostaglandinas.

Su uso, sin embargo, puede estar asociado a una serie de efectos adversos en diferentes órganos cuyo principal mecanismo también es mediado por la inhibición en la síntesis de las prostaglandinas (4, 5). Se ha establecido que las prostaglandinas ejercen una serie de efectos benéficos y protectores en múltiples órganos y en es-

pecial a nivel gastroduodenal (Tabla 1) (4, 6). Todos estas propiedades les permiten mantener la integridad de la mucosa en una zona expuesta a una serie de sustancias endógenas (ácido, pepsina, sales biliares, etc.) y exógenas (alcohol, AINE, etc.) capaces de dañar el epitelio.

Tabla 1. EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LAS PROSTAGLANDINAS A NIVEL DE LA MUCOSA GASTRODUODENAL

Mantener un adecuado flujo sanguíneo
Mantener la producción de bicarbonato a nivel de la mucosa
Mantener la producción de mucus
Mantener una adecuada proliferación epitelial.

Un avance en la comprensión de los efectos deseados y no deseados de los AINE se ha producido al determinar que existen dos isoformas de ciclooxigenasa, enzima sobre la cual actúan los AINE (7-10). Así, la hipótesis más estudiada indicaría que la ciclooxigenasa 1 (COX-1) estaría en forma constitutiva a nivel de diferentes tejidos, como la mucosa gastroduodenal, y sería la responsable de la síntesis fisiológica de las prostaglandinas protectoras; y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) sería la forma inducible de la enzima, en respuesta a estímulos inflamatorios y mitógenos en diferentes tejidos y sería responsable de producir los efectos inflamatorios.

En base a esto, el desarrollo de AINE con la capacidad de inhibir específicamente la COX-2 y no la COX-1 permitiría obtener los efectos desea-

dos sin producir los efectos adversos gastroduodenales. Sin embargo, hay varios puntos que dilucidar de esta simple pero atractiva hipótesis, como son, entre otros, que la COX-1 también puede estar presente en estados inflamatorios (11, 12) y que la COX-2 se encuentra presente en forma normal en el epitelio gastroduodenal (13) y tendría una función importante en la curación de las lesiones gastroduodenales (14, 15), por lo que el papel exacto de la COX-1 y COX-2 está aún por aclararse.

Los AINE, además, pueden potenciar sus efectos tóxicos en la mucosa gastroduodenal por otros dos mecanismos, como son que al ser ácidos débiles al pH gástrico se encuentran en una forma apolar, lo que les permite su ingreso al espacio intracelular, donde en un pH neutro liberan el protón, lo que puede desencadenar daño intracelular tóxico además de alterar la barrera de mucus y bicarbonato (3). El otro efecto es mediado por la inhibición de la producción de tromboxano en las plaquetas, por lo que las complicaciones hemorrágicas gastrointestinales son frecuentes en estos pacientes (16).

Epidemiología

Entre un 10% a 20% (hasta 50%) de pacientes que toman AINE experimentan molestias abdominales altas (dispepsia), lo que lleva a que en pacientes con artritis reumatoidea dentro de un periodo de seis meses entre un 5% a 15% deban discontinuar el tratamiento con AINE (3).

Si se utiliza un criterio meramente endoscópico tenemos que las hemorragias subepiteliales (petequias) se desarrollan en prácticamente todos los pacientes que toman AINE (2), si se define como erosiones de la mucosa (lesión superficial menor de 5 mm y que compromete sólo la mucosa), aproximadamente un 50% de los que utilizan regularmente AINE las presentan (2), y si se define como úlcera (lesiones con más de 4 mm de diámetro y con evidente profundidad en la endoscopia) la frecuencia varía entre un 15% a 30% (2).

Sin embargo, el uso de un criterio meramente endoscópico no necesariamente puede implicar y traducirse en importancia clínica, por lo que el utilizar "eventos clínicos importantes" para definir gastropatía inducida por AINE es el criterio de mayor utilidad y que tiene trascendencia clínica. Este

criterio comprende la úlcera péptica sintomática, la hemorragia, la perforación y la obstrucción gastrointestinal, con frecuencias anuales comunicadas entre un 2,9% a un 4,5% (2, 17, 18).

Por último, si se utiliza como criterio sólo complicación de origen gastroduodenal, lo que incluye la hemorragia, la obstrucción intestinal, la perforación y la muerte, la frecuencia es de 1,5% (2). En un estudio en pacientes con artritis reumatoidea que toman regularmente AINE, la incidencia fue de 1,3% por año (3). La mayoría de los pacientes que usan regularmente AINE no presentaron ninguna molestia previa a la complicación (12, 19). Algunas estimaciones indican que el riesgo de muerte por complicaciones gastrointestinales es cuatro veces superior en pacientes que toman regularmente AINE que en aquellos que no toman AINE (3). Otros estudios indican que con relación a la alta frecuencia de uso de AINE y las complicaciones digestivas, el uso de estos fármacos sería responsable de la 15ª causa de muerte en Estados Unidos (3).

Factores de riesgo

Complicaciones gastrointestinales mayores se aprecian afortunadamente en una minoría, pero son los que agrupan la morbimortalidad y los mayores costos asociados al uso de AINE (2), lo que ha llevado a tratar de identificar cuáles son los factores de riesgo de este subgrupo de pacientes, que los predispone a complicaciones y así tratar de prevenirlos.

Los principales factores de riesgo encontrados están en la (Tabla 2) (1-3).

Tabla 2. FACTORES DE RIESGO PARA LA GASTROPATIA POR AINE

Edad
Antecedentes de úlcera péptica previa o hemorragia digestiva previa
Uso de tratamiento anticoagulante
Uso de tratamiento corticoidal
Dosis de AINE
Tipo de AINE
Enfermedad concomitante grave
<i>Helicobacter pylori</i> ?

La edad: No está claro desde qué edad se comienza a tener un mayor riesgo de eventos gastrointestinales, pero hay trabajos que han encontrado un mayor riesgo a partir de los 50 años, con 2,9 veces más riesgo con relación a los menores de 50 (1,8-4,8; IC:95%) (20) y en especial en los mayores de 75 años, con OR comunicados entre 2,5 a 12,5 veces más de riesgo (2, 21).

Historia de úlcera gastroduodenal: El riesgo para aquellos que han tenido una úlcera gastroduodenal previa es mayor con un OR de 2,3 (1,3-4,1; IC 95%) (21).

Historia de hemorragia digestiva previa: El riesgo relativo para aquellos que han tenido una hemorragia digestiva previa es de 2,6 (1,3-5; IC 95%) (21).

Uso de anticoagulante: En usuarios de AINE, el uso concomitante de anticoagulantes incrementa el riesgo de hospitalización por úlcera péptica sangrante en 12 veces (6,3-25; IC 95%), en especial en los pacientes de edad (2).

Uso de corticoides: El uso solo de corticoides no aumenta el riesgo de úlceras, pero el uso de corticoides en pacientes que toman AINE aumenta el riesgo de eventos clínicos gastrointestinales. En un metaanálisis se encontró un OR de 1,8 (1,2-2,8; IC 95%) (22).

Mayor dosis de AINE: La mayor parte de los estudios que han evaluado este punto encuentran que a mayor dosis, mayor riesgo de eventos gastrointestinales. Esta relación es lineal y sin alcanzar un máximo, por lo que el uso de dosis elevadas tiene mayor riesgo de lesiones gastroduodenales, sin una gran ganancia en la efectividad clínica (2).

Enfermedad coexistente grave: La presencia de cardiopatía incrementa el riesgo de eventos gastrointestinales levemente con un OR de 1,8 (1,1-3,2; IC 95%). Otros estudios han encontrado un discreto mayor riesgo para la presencia de mayor gravedad de la artritis reumatoidea (2, 23); ciertamente la presencia de comorbilidad aumenta el riesgo de muerte por hemorragia digestiva alta (2).

Tipo de AINE

En un estudio de metaanálisis de 12 de 1996 sobre AINE no selectivos encontró que el riesgo

de úlcera variaba según el AINE utilizado, siendo el ibuprofeno el AINE más seguro a las dosis recomendadas, lo cual se perdía al usar dosis elevadas de ibuprofeno (24), lo que sugiere que la dosis efectiva es un importante factor en el riesgo de toxicidad. Los AINE de vida media corta y aquellos con un mayor pH serían más seguros y entre los AINE de mayor riesgo estarían el ketoprofeno y el piroxicam (2, 24).

Los AINE COX-2 selectivos

La hipótesis básica indica que la inhibición selectiva de COX-2 permitiría disminuir la inflamación, el dolor y la temperatura, sin producir los efectos adversos asociados al uso de AINE no selectivos, al no actuar sobre la COX-1 responsable de la producción constitutiva de prostaglandinas protectoras.

Los estudios con los nuevos AINE COX-2 selectivos (Coxibs) rofecoxib y celecoxib aparecen tan efectivos como los no selectivos en pacientes con artrosis y/o artritis (25-28); sin embargo, el diseño de los estudios no permite detectar diferencias pequeñas pero potencialmente importantes entre los AINE COX-2 selectivos y no selectivos (17, 18, 29).

Los dos principales estudios VIGOR Y CLASS, (17, 18) con rofecoxib y celecoxib, han demostrado una menor incidencia de eventos clínicos importantes y de complicaciones gastroduodenales comparados con usuarios de AINE no selectivos (Tabla 3), con cifras comparables al observado con placebo (1, 2). Existen algunos estudios con otro AINE que es sólo relativamente COX-2 selectivo (meloxicam) con un menor número de pacientes y de seguimiento, cuyos resultados no han sido categóricos en mostrar una menor incidencia de eventos gastrointestinales (30, 31).

Sin embargo, los AINE COX-2 selectivos son más costosos y mantendrían algunos efectos adversos a nivel renal, entre otros, y podrían perder el efecto protector de AINE no selectivos en la enfermedad aterosclerótica (29).

Helicobacter pylori

Controversia existe acerca del papel del *Helicobacter pylori* en pacientes usuarios de AINE. Está establecido que ambos son factores de riesgo independientes para el desarrollo de úlcera (2).

Estudios endoscópicos, epidemiológicos y terapéuticos, sin excepción, entregan resultados dispares (1). Existen algunos estudios que han suge-

Tabla 3. COMPARACION DE INCIDENCIA DE EVENTOS ENTRE PACIENTES QUE USAN AINE NO SELECTIVOS Y COX-2 SELECTIVOS

Estudio	Terapias usadas	Eventos clínicos gastroduodenales importantes	Complicaciones gastroduodenales
CLASS _{&}	Ibuprofeno 2400 mg/d	3,5 %	1,5 %*
	o diclofenaco 150 mg/d Celecoxib 800 mg/d	2,1%	0,8 %*
VIGOR _{&}	Naproxeno 1000 mg/d	4,5 %*	1,4 %*
	Rofecoxib 50 mg/d	2,1 %*	0,6 %*

&: Trabajos prospectivos, randomizados, controlados, doble ciegos.

CLASS: Un 73% de los pacientes con artrosis y un 27% con artritis reumatoídea.

VIGOR: Sólo pacientes con artritis reumatoídea.

*: Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Las incidencias se expresan en porcentajes anualizados.

rido una acción sinérgica entre *H. pylori* y el uso de AINE (32, 33); sin embargo, el análisis del conjunto de todos los trabajos sugiere que el *H. pylori* no tendría un papel crucial en los pacientes que toman AINE (1-3). Algunas de las explicaciones posibles a esta controversia pueden ser que en pacientes que usan AINE y que tienen un bajo riesgo de úlcera, el *H. pylori* puede incrementar el riesgo de desarrollar un primer episodio de úlcera y en aquellos pacientes que tienen una úlcera o han tenido una la presencia del *H. pylori* pudiese ser un factor beneficioso, dada la estimulación que ejerce la bacteria en la síntesis de prostaglandinas y el efecto potenciador sobre las drogas inhibitoras del ácido (1), hecho que sería más evidente en las úlceras gástricas (2), en especial en las úlceras gástricas sangrantes (34, 35), por lo que puede ser un factor protector para el desarrollo de úlceras gástricas.

Sin embargo, en cualquier paciente individual con una úlcera péptica asociada, la recomendación actual es que ambos factores deberían ser eliminados, si es posible, ya que no se puede saber cuál es el factor que indujo la úlcera (2, 3). Un

análisis más profundo debería hacerse en aquellos pacientes con úlcera gástrica asociada a uso de AINE y *H. pylori* (+) (2, 34, 35).

Presentación clínica

Los síntomas asociados al uso de AINE son variados y sólo se presentan en una minoría de los pacientes. Las hemorragias subepiteliales y las erosiones de la mucosa no producen síntomas y la mayoría de las úlceras son asintomáticas (3). Por otro lado, el desarrollo de la dispepsia (malestar o incluso dolor en el abdomen superior) es frecuente sin que exista una clara explicación fisiopatológica para este síntoma, ya que el 50% de estos pacientes no presentan lesiones a nivel gastroduodenal que puedan explicar este síntoma (3) y la mayoría de los usuarios de AINE que presentan una complicación gastroduodenal (hemorragia, perforación, obstrucción o muerte) no presentaron ningún síntoma previo al evento (12, 19). Un claro síndrome ulceroso se aprecia en muy pocos pacientes.

Tratamiento

Dispepsia

Numerosos estudios han mostrado un beneficio sobre la dispepsia con el uso de antagonistas H₂; sin embargo, su uso como profilaxis de la dispepsia no está recomendado, entre otras cosas, debido a que pueden enmascarar complicaciones gastrointestinales (3).

Con relación a los inhibidores de la bomba de protones en dos estudios, éstos fueron eficaces y superiores en disminuir los síntomas dispépticos comparados a las cuatro semanas de tratamiento con ranitidina (36) y misoprostol (37).

Úlcera

El óptimo tratamiento para pacientes con úlceras inducidas por AINE es la suspensión del AINE, cuando es posible, y el uso de analgésicos y/o tratamiento farmacológico no AINE.

A esto se debe agregar un inhibidor de la secreción ácida o un agente protector de la mucosa.

Inhibidores de la secreción ácida

La mayoría de los estudios han mostrado que el uso de dosis convencionales de antagonistas de los receptores H₂ (famotidina 20 mg cada 12 h o ranitidina 150 mg cada 12 h) por 6 a 12 semanas cura aproximadamente el 75% de las úlceras gástricas y el 87% de las úlceras duodenales (3). Si el AINE debe ser continuado, la tasa de curación de la úlcera disminuye mientras mayor tamaño tenga la úlcera (3).

Los inhibidores de la bomba de protones son superiores a los antagonistas de los receptores H₂ en la tasa de curación de úlceras gástricas y duodenales independientemente de si el AINE tuvo que mantenerse o discontinuarse (73% a 80% versus 57% a 63%). No hubo diferencias entre dosis convencional de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol 20 mg o lansoprazol 15 mg) y doble dosis de éstos. Sin embargo, son más costosos que los antagonistas H₂ (3).

Protectores de la mucosa

El misoprostol y el sucralfato son los principales agentes que actúan como protectores de la mucosa gastroduodenal.

El misoprostol, un análogo de las prostaglandinas, ha demostrado curar las úlceras gástricas y duodenales; sin embargo, es costoso y se asocia a síntomas colaterales. En un estudio

reciente su efectividad fue menor a la del omeprazol (37). El sucralfato ha demostrado curar úlceras duodenales inducidas por AINE tan efectivamente como los anti H₂, pero no úlceras gástricas inducidas por AINE (28).

Prevención de complicaciones gastroduodenales

Debido a la frecuencia y gravedad de las complicaciones gastroduodenales inducidas por AINE, diferentes estrategias han sido desarrolladas para prevenir estas complicaciones. Lo ideal es evitar el uso de AINE y preferir agentes menos tóxicos, como el paracetamol; sin embargo, un efectivo AINE en muchos casos es necesario o preferido.

Para estimar el riesgo individual se han propuesto algunos algoritmos que pueden ayudar a decidir qué pacientes están en alto riesgo de desarrollar eventos clínicos o complicaciones gastroduodenales (39), los que si demuestran utilidad ayudarán a decidir qué pacientes se beneficiarán de usar coterapia para prevenir el desarrollo de complicaciones o AINE más seguros.

Terapia concomitante

Sucralfato

El sucralfato puede prevenir las lesiones gástricas y duodenales asociadas al uso de AINE (3); sin embargo, un reciente estudio, prospectivo y randomizado, concluyó que no previene las úlceras gástricas inducidas por AINE (40).

Antagonistas del receptor H₂

Estudios prospectivos que evaluaron el efecto de ranitidina en pacientes con artritis que estaban recibiendo AINE encontraron una disminución en la incidencia de úlceras duodenales, pero no en las gástricas (3, 41). Hay sólo un estudio con doble dosis de famotidina (40 mg cada 12 h) comparado con placebo que demostró prevenir úlceras gástricas y duodenales (42), por lo que la prevención con anti H₂ no está establecida.

Inhibidores de la bomba de protones

Principalmente el omeprazol, aunque no el único, ha demostrado ser efectivo en prevenir úlceras gástricas y duodenales comparadas con

placebo, antagonistas H2 o misoprostol en estudios prospectivos, randomizados y doble ciego (36, 37). Aunque no hay estudios prospectivos adecuados, pareciera ser efectivo en prevenir la recurrencia de la úlcera en los que tienen que continuar el uso de AINE (43).

Misoprostol

El misoprostol demostró ser eficaz en prevenir úlceras gástricas y duodenales; sin embargo, los síntomas asociados a su uso, como diarrea, su costo e inducción de aborto, ponen una nota de cautela en su indicación. En el único estudio prospectivo que existe con terapia concomitante, el misoprostol, en un número importante de pacientes, demostró prevenir en un 40% las complicaciones ulcerosas comparado con placebo en usuarios regulares de AINE (21).

AINE más seguros

Inhibidores COX-2 altamente selectivos

Rofecoxib y celecoxib han mostrado que su asociación a úlceras gastroduodenales es similar a la del placebo y menor a la de los AINE no selectivos, y que su uso está asociado a una menor incidencia de eventos clínicos y complicaciones gastroduodenales (2, 17, 18) (Tabla 3). El número de pacientes necesarios a tratar para evitar un evento clínico gastroduodenal es de 40 a 65, y para evitar una complicación gastroduodenal es de 120 a 125. Sin embargo, la inhibición selectiva de COX-2 puede tener consecuencias que aún no están claramente determinadas, como su efecto a nivel renal, vascular, óseo, endocrino e incluso en la curación de lesiones de la mucosa, por lo que su completo perfil de seguridad está por establecerse (1-4). A esto se debe unir su mayor costo. En un modelo de análisis de costo-efectividad aplicado a la realidad de Estados Unidos (2) se demostró que el escenario en el cual los AINE COX-2 selectivos se hacían costo-efectivos era cuando lograban una reducción absoluta del 10% del número de hospitalizaciones por complicaciones gastroduodenales, y esto sucedía en pacientes mayores de 65 años y con antecedentes de úlcera péptica o de hemorragia digestiva previa.

AINE que contienen óxido nítrico

El óxido nítrico contribuye a mantener la integridad de las mucosas, a través de varios meca-

nismos, entre otros, aumentando la síntesis de prostaglandinas, por lo que el desarrollo de AINE que tengan la posibilidad de entregar o estimular la síntesis de óxido nítrico podrían no inducir lesiones a nivel gastroduodenal (3).

Varios otros diferentes tipos de AINE están en investigación.

Recomendaciones (1-3, 43)

Para una adecuada prevención y manejo de la gastropatía inducida por AINE, las recomendaciones actuales son las siguientes:

1. Usar en lo posible analgésicos no-AINE.
2. Usar la dosis más baja posible de un AINE.
3. Síntomas dispépticos pueden ser manejados empíricamente con un inhibidor de la bomba de protones o eventualmente con un antagonista del receptor H2.
4. La erradicación del *H. pylori* está reservada para pacientes con antecedentes de úlcera péptica; sin embargo, su clara utilidad aún no está establecida, en especial en úlceras gástricas.
5. Si una úlcera péptica se desarrolla, la más criteriosa indicación es suspender el AINE y sustituirlo por paracetamol. Si se debe mantener el AINE se debe utilizar un inhibidor de la bomba de protones, ya que cura las úlceras en igual proporción si se sigue o no con el AINE.
6. Una vez curada la úlcera, si el AINE debe ser mantenido, la profilaxis para una nueva úlcera puede hacerse de dos formas: a) administración concomitante de un inhibidor de la bomba de protones o misoprostol, o b) uso de un AINE que selectivamente inhiba la COX-2. Sobre esta última decisión, los elementos a considerar son la presencia de factores de riesgo, la preferencia del paciente y, en forma no menor, el costo de las diferentes terapias.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000; 119:521-535.
2. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the High-Risk patient. *Gastroenterology* 2001; 120:594-606.

3. Wolfe MM, Lichtenstein D, Sing G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *NEJM* 1999;340:1888-1899.
4. Fitzgerald GA y Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *NEJM* 2001; 345:433-442.
5. Wallace JL y Bell CJ. Gastromucosal defense. *Curr Opin Gastroenterol* 1996; 12:503-511.
6. Schoen RT y Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 1989; 86:449-458.
7. Whittle BJR. Mechanisms underlying gastric mucosal damage induced by indomethacin and bile salts, and the actions of prostaglandins. *Br J Pharmacol* 1977; 60:455-460.
8. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, Idstrom JP, Verdu E, Stolte M, Borsch G, Blum AL. *Helicobacter pylori* augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1996; 110:725-732.
9. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353:307-314.
10. Luong C, Miller A, Barnett J, Chow J, Ramesha C, Browner MF. Flexibility of the NSAID binding site in the structure of cyclooxygenase-2. *Nat Struct Biol* 1996; 3:927-933.
11. Masferrer JL, Seibert K, Zweibel B, Needleman P. Endogenous glucocorticoids regulate an inducible cyclooxygenase enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:3917-3921.
12. Lee M, Cryer B, Feldman M. Dose effects of aspirin on gastric prostaglandins and stomach mucosal injury. *Ann Intern Med* 1994; 120:184-189.
13. Armstrong CP y Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987; 28:527-32.
14. Lagenbach R, Morham SG, Tiano HF et al. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* 1995; 83:483-492.
15. Wallace JL et al. Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: Implications for gastrointestinal toxicity. *Gastroenterology* 1998; 115:101-109.
16. Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K et al. Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 1997; 112:387-397.
17. Day JP, Lanás A, Rustagi P, Hirschowitz GI. Reversible prolonged skin bleeding time in acute gastrointestinal bleeding presumed due to NSAIDs. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22:96-103.
18. Silverstein F, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus TP, Whelton, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis SG. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:1247-1255.
19. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Bay R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ. Comparison of upper intestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *NEJM* 2000; 343:1520-1528.
20. Holvoet J, Terriere L, Van Hee W, Verbist L, Fierens E, Hautekeete ML. Relation of upper gastrointestinal bleeding to non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: a case control study. *Gut* 1991; 32:730-714.
21. Lanza LL, Walker AM, Bortnichak EA, Dreyer NA. Peptic ulcer and gastrointestinal hemorrhage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients younger than 65 years. A large health maintenance organization cohort study. *Arch Intern Med* 1995; 155:1371-1377.
22. 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; 123:241-249.
23. Gabriel SE, Jakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115:787-796.
24. Singh G y Ramey DR. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective-1997. *J Rheumatol* 1998; 25(suppl 51):8-16.
25. Henry D, Lim LL-Y, Garc'a Rodriguez LA, Gutthann SP, Carson JL, Griffin N, Savage R, Logan R, Moride Y, Hawkey C, Hill S, Fries JT. The ability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312:1563-1566.
26. Scott LJ y Lamb HM. Rofecoxib. *Drugs* 1999; 58:499-505.
27. FDA Rofecoxib website. Available at: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1999/21042lbl.pdf>. Accessed 2000.
28. Goldenberg MM. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Ther* 1999; 21:1497-1513.
29. FDA Celecoxib website. Available at: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/20998lbl.pdf>.
30. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mahue J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol* 1998; 37:937-945.
31. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med* 1999; 107(suppl &A):48s-54s.
32. Bianchi Porro G, Parente F, Montrone F, Caruso I. Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in long-term NSAID users: response to omeprazole dual therapy. *Gut* 1996; 39:22-26.
33. Chan FK, Sung JJ, Chung SC et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; 350:975-979.
34. Wu CY, Poon SK, Chen GH, Chang CS, Yeh HZ. Interaction between *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcers bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:234-237.
35. Santolaria S, Lanás A, Benito R, Perez-Aisa MA, Montoro M, Sainz R. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID use. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1511-1518.
36. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *NEJM* 1996; 334:719-726.
37. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *NEJM* 1998; 338:727-734.
38. McCarthy DM. Sucralfate. *NEJM* 1991; 325:1017-1025.
39. Singh G, Ramey DR, Triadafilopoulos G, Brown BW, Balise RR. GI SCORE: a simple self-assessment instrument to quantify the risk of serious NSAID-related GI complications in RA and OA. *Arthritis Rheum* 1998; 41(Suppl):S75.
40. Agrawal NM, Roth S, Wu WC et al. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1991; 115:195-200.
41. Ehsanullah RSB, Page Mc, Tildesley G, Wood JR. Prevention of gastrointestinal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BMJ* 1988; 297:1017-1021.
42. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *NEJM* 1996; 334:1435-1439.
43. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2037-2046.