

## ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ÁCIDO

# Avances en patología gastrointestinal asociada a antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico

Ángel Lanas

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Zaragoza, IIS Aragón, Zaragoza, España  
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

### PALABRAS CLAVE

Antiinflamatorios no esteroideos;  
Ácido acetilsalicílico;  
Úlcera péptica

**Resumen** Los pacientes que presentan factores de riesgo gastrointestinal y reciben antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o terapia antiagregante con ácido acetilsalicílico (AAS) deben recibir estrategias de prevención. Se ha señalado que las bajas tasas de prescripción publicadas hace algún tiempo están mejorando progresivamente en varios países europeos. Esta actitud terapéutica debiera reflejarse en una reducción de los ingresos hospitalarios por complicaciones del tracto gastrointestinal alto, pero no del inferior. Los datos más recientes continúan señalando que celecoxib es una terapia válida en este contexto, asociada a una frecuencia de toxicidad intestinal menor que la de los AINE tradicionales. El AINE que más frecuentemente se encuentra hoy en día involucrado en los ingresos por complicación gastrointestinal es el AAS y, por tanto, los pacientes con factores de riesgo deben también recibir coterapia con antisecretores. La coterapia con IBP en pacientes que reciben doble antiagregación es alta en España, lo cual se ha asociado a una tasa baja de complicaciones gastrointestinales por lesiones de la mucosa gastroduodenal y a un desplazamiento de las mismas al tracto gastrointestinal inferior, fundamentalmente originadas en lesiones preexistentes de tipo vascular. Otra herramienta terapéutica preconizada para reducir complicaciones asociadas al tratamiento con AAS es la erradicación de *Helicobacter pylori*. Los datos más recientes señalan que la erradicación de *H. pylori* en pacientes con hemorragia por úlcera péptica que continúan tomando AAS reduce el riesgo de recurrencia en tasas muy similares a las de la población general, sin otros factores de riesgo, que toma AAS por patología cardiovascular.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Non-steroidal anti-inflammatory drugs;  
Aspirin;  
Peptic ulcer

### Advances in gastrointestinal disorders associated with non-steroidal anti-inflammatory agents and aspirin

**Abstract** Patients with gastrointestinal (GI) risk factors who require non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or aspirin must receive gastropreventive therapies. According to some recent surveys, the low prescription rates of these therapies reported some

years ago are progressively improving in several European countries, which should be accompanied by a subsequent decrease in the frequency of hospitalizations due to complications of the upper GI tract, but not of those located in the lower GI tract. The most recent data confirm that celecoxib has a better GI safety profile both in the upper and lower GI tract than traditional NSAIDs. The NSAID most frequently involved in admissions for GI complications is aspirin and consequently at-risk patients receiving this drug should also receive antisecretory agents. Cotherapy consisting of proton pump inhibitors with double antiplatelet therapy is highly frequent in Spain, which has been associated with a low incidence of upper GI bleeding, and a growing incidence of patients with lower GI bleeding usually due to pre-existing vascular lesions. Another therapeutic tool that has been proposed to reduce the occurrence of upper GI bleeding in patients taking aspirin is *Helicobacter pylori* eradication therapy. The most recent data show that eradication of *H. pylori* infection in patients with a previous peptic ulcer bleeding episode who continue to take aspirin reduces the recurrence rate of this complication to levels observed in patients without a history of ulcer bleeding history who take aspirin for cardiovascular disease.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Patología gastrointestinal asociada a antiinflamatorios no esteroideos

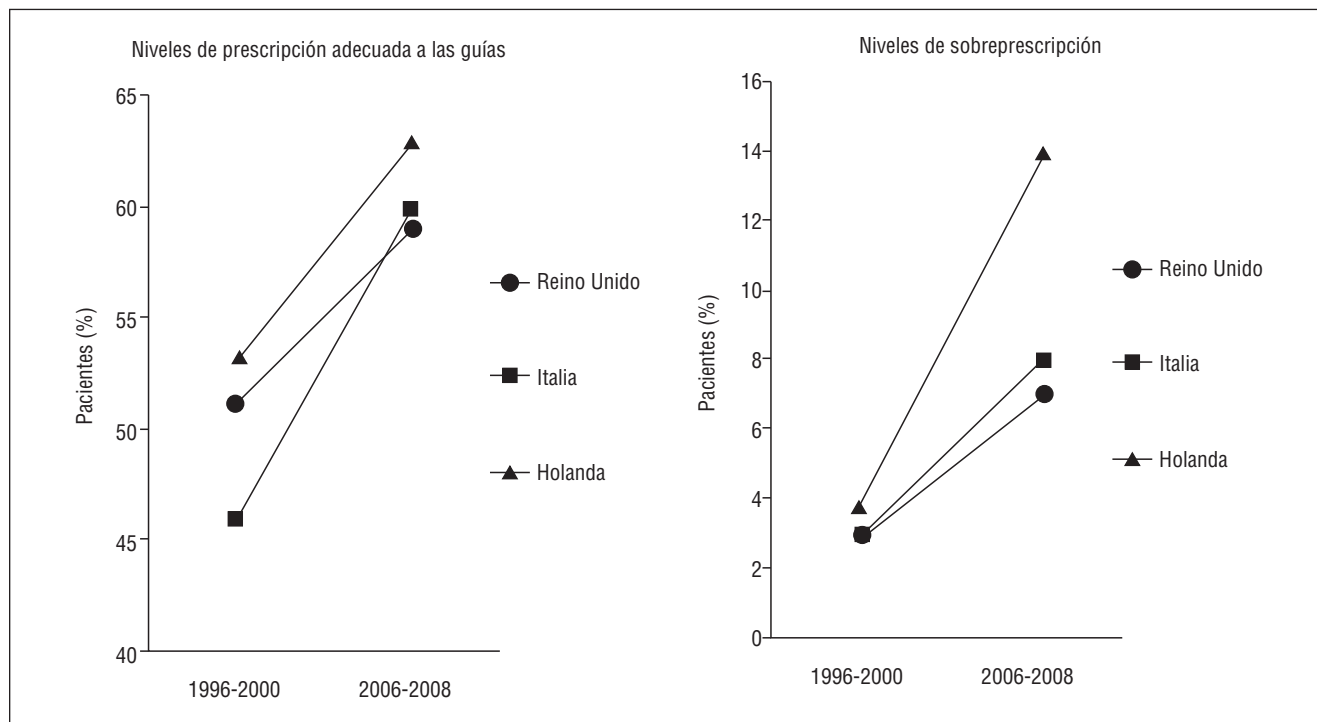
### Gastroprotección

El perfil de las hospitalizaciones por complicaciones gastrointestinales en los servicios de aparato digestivo está cambiando en los últimos años<sup>1</sup>. Un estudio reciente llevado a cabo en el Reino Unido señala que la causa más frecuentemente asociada al diagnóstico de úlcera péptica en las unidades de endoscopia diagnóstica está también cambiando. El estudio observó un descenso progresivo de las úlceras pépticas asociadas a *Helicobacter pylori*, mientras que las asociadas al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han superado ya a las anteriores, teniendo en cuenta a su vez que de entre los AINE, las asociadas a ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas son mayoría, especialmente en las personas de más de 65 años<sup>2</sup>.

De acuerdo con las guías de práctica clínica actuales<sup>3</sup>, los pacientes con patología reumática que presentan factores de riesgo gastrointestinal deben recibir estrategias de prevención si precisan AINE, básicamente coprescribir un gastroprotector (IBP o misoprostol, dosis altas de famotidina) o prescribir un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) (COXIB). Desde hace ya algún tiempo conocemos que estas recomendaciones no se siguen adecuadamente, habiéndose publicado estudios que señalan tasas muy bajas de gastroprotección en pacientes con factores de riesgo gastrointestinal, si bien estudios más recientes reportan tasas crecientes de gastroprotección en esta población. El análisis de los datos existentes apunta que además se observan diferencias entre países. En este sentido, estudios llevados a cabo en España señalan tasas superiores a las reportadas en Holanda y EE.UU., por ejemplo. Un estudio reciente presentado en el congreso de la American Gastroenterological Association (AGA) ha comparado las estrategias de gastroprotección prescritas por médicos de atención primaria en 3 países europeos, Italia, Holanda y Reino

Unido<sup>4</sup>. El estudio evaluó su evolución en el tiempo desde 1998 a 2008 en el Reino Unido, desde 2000 hasta 2007 en Italia y desde 1996 hasta 2006 en Holanda. La cohorte de pacientes incluía a todos los pacientes de más de 50 años que recibían al menos una prescripción de AINE. Se asumía como estrategia de prevención adecuada recibir: a) coprescripción con IBP, misoprostol o dosis dobles de anti-H<sub>2</sub>; b) COXIB si existía uno o más factores de riesgo o c) ausencia de medidas de prevención si no existían factores de riesgo. Los factores de riesgo aceptados fueron, de acuerdo con las recomendaciones de la American College of Gastroenterology<sup>5</sup>, edad > 65 años, historia de úlcera complicada o no complicada, y coprescripción de ASA, anticoagulantes o corticoides. El estudio englobó a 384.649 pacientes en el Reino Unido, 179.030 en Italia y 55.005 en Holanda. La figura 1 representa las tendencias de prescripción adecuada e infraprescripción en los tres países que coinciden en señalar un aumento en prescripción adecuada (rango del 51-63%) y un descenso en infraprescripción (rango del 46 al 23%), respectivamente, en el periodo evaluado. Las tasas de sobreprescripción también subieron en los tres países en el rango del 3-14%. En todos los parámetros, Holanda se diferenció del resto, con tasas superiores en prescripción adecuada y menores en tasas de infraprescripción. Uno de los aspectos importantes que deben evaluarse es si estas diferencias tienen reflejo en las frecuencias de complicaciones por úlcera péptica en esta población. En este sentido, estudios llevados a cabo en España, que presentan tasas de prescripción de IBP muy altas, señalan un descenso muy importante en la frecuencia de ingreso hospitalario por complicaciones gastrointestinales del tracto digestivo superior<sup>6</sup>.

La aparición de complicaciones gastrointestinales en pacientes que reciben prescripciones de AINE sin la apropiada gastroprotección o que, aunque reciban la prescripción, no son adherentes a ésta, se ha documentado en otros estudios<sup>7</sup>. Menos evidencia existe del riesgo de complicaciones en pacientes que reciben una medida de prevención propuesta en la guías de práctica clínica, como es la prescrip-



**Figura 1** Niveles de prescripción adecuada e inadecuada de gastroprotección (IBP o misoprostol o dosis altas de anti-H2 asociados a AINE o COXIB solo) en pacientes con patología reumática que precisan antiinflamatorios no esteroideos con (adecuada) o sin (inadecuada) factores de riesgo gastrointestinal.

ción de COXIB sólo a pacientes con factores de riesgo gastrointestinal. Un estudio basado en las mismas bases de datos que el referido anteriormente (Italia, Reino Unido y Holanda) ha evaluado el riesgo de complicaciones en pacientes que recibían una o más prescripciones de COXIB asociado o no a gastroprotectores<sup>9</sup>. El estudio evaluó este riesgo en una cohorte de pacientes con un total de 98.940 episodios de prescripción de COXIB, en los que un 16,6% tenía prescripción concomitante de gastroprotectores. De entre estos, el nivel de adhesión fue óptimo (> 80% de cumplimiento) en el 59,7% de los casos y medio (20-80%) en el 33,1% de los casos, mientras que sólo el 7,2% de los pacientes tuvo un adhesión al tratamiento muy baja (< 20%). En cualquier caso, el riesgo de complicaciones ulcerosas (entendidas como la combinación de hemorragia por úlcera y úlcera sintomática) entre los que tuvieron muy baja adhesión, comparado con los de adhesión óptima, no alcanzó significación estadística (riesgo relativo [RR] 1,97; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,84-4,60). A pesar de ello, los autores analizan la probabilidad de complicaciones dependiendo del nivel de adhesión y señalan que por cada 10% de descenso en el nivel de adhesión el riesgo se incrementa un 9%. El estudio no analiza el nivel de riesgo en los pacientes que realmente tienen recomendación de esta coprescripción (pacientes con alto riesgo, p. ej., historia previa de complicación ulcerosa) y sólo analiza este riesgo en pacientes con edad > 50 años, con lo que la información obtenida tiene un valor clínico reducido, ya que en el paciente de riesgo normal no está aconsejada la coprescripción de gastroprotector y COXIB.

Con objeto de aumentar la adhesión a los gastroprotectores en pacientes que precisan AINE y tienen factores de riesgo se han desarrollado preparados que combinan un AINE y un gastroprotector. Uno de ellos es el que combina ibuprofeno (800 mg) y famotidina (26,6 mg), que en estudios previos demostró asociarse a una menor incidencia de úlceras gastroduodenales frente a ibuprofeno solo. Los datos de su seguridad a largo plazo con este compuesto se presentaron en el último congreso de la AGA en 2011. Los datos señalan un mejor perfil que ibuprofeno solo, si bien las diferencias en términos de efectos adversos graves y dispepsia no alcanzaron diferencias significativas<sup>9</sup>.

### **Lesiones gastrointestinales más allá de la mucosa gastroduodenal y otras complicaciones asociadas al uso de antiinflamatorios no esteroideos**

Los AINE producen lesiones gastrointestinales y complicaciones más allá de la mucosa gastroduodenal, donde además la protección ejercida por los antisecretores de ácido (IBP y dosis altas de anti-H2) se supone que no tiene ningún papel. Se ha preconizado que el tratamiento con COXIB, en concreto celecoxib, puede ser una alternativa a los AINE clásicos para reducir este daño<sup>10</sup>. Además ocurre que, con frecuencia, pacientes con alguna patología reumática de base inflamatoria tienen también asociada patología inflamatoria intestinal, con frecuencia subclínica, que posiblemente, pero no sólo, puede deberse al uso crónico de AINE. Un estudio japonés ha evaluado la presencia de lesiones intestinales en pacientes con artritis reumática tratados

**Tabla 1** Daño intestinal evidenciado mediante cápsula endoscópica a pacientes con artritis reumática que tomaban AINE convencional y fueron tratados posteriormente con celecoxib (200 mg/ 12 h) durante 12 semanas

Lesión	Basal (AINE convencional)	Celecoxib	p
	N.º (%)	N.º (%)	
Pliegues con eritema	9/ 13 (69)	6/ 13 (46)	0,428
Áreas denudadas	9/ 13 (69)	7/ 13 (54)	0,688
Petequias/ manchas rojas	13/ 13 (100)	11/ 13 (85)	0,480
Erosiones	10/ 13 (77%)	5/ 13 (38%)	0,111
	Media ± DE	Media ± DE	
Áreas denudadas	2,0 ± 2,0	0,8 ± 0,9	0,094
Petequias/ manchas rojas	5,2 ± 3,4	2,1 ± 1,7	0,002
Erosiones	4,4 ± 5,5	0,5 ± 0,7	0,004
Score de Lewis	208 ± 259	52 ± 75	0,016

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DE: desviación estándar.

con AINE o celecoxib<sup>11</sup>. Para ello, 15 pacientes con artritis reumatoide que estaban siendo tratados con AINE convencionales interrumpieron su tratamiento convencional e iniciaron tratamiento con celecoxib a dosis de 200 mg/ 12 h durante 12 semanas. Las lesiones intestinales se evaluaron mediante cápsula endoscópica antes y después del tratamiento con celecoxib. Los vídeos fueron analizados de manera ciega por 3 endoscopistas. La tabla 1 resume los hallazgos que demuestran una clara reducción del nivel de daño intestinal con celecoxib, lo cual sugiere y confirma que celecoxib es una alternativa a los AINE clásicos en los pacientes reumáticos, especialmente si se quiere hacer prevención de toxicidad de todo el tracto gastrointestinal y en los que han presentado o presentan problemas (p. ej., complicaciones, anemia, etc.) originados en el intestino delgado y que precisen AINE. En este sentido, puede ser de interés señalar los datos de un estudio experimental presentado en el congreso AGA, pero recientemente publicado en su totalidad<sup>12</sup>, que señala en ratas que el uso concomitante de IBP incrementa el nivel de lesión intestinal originado con naproxeno o celecoxib. Los autores señalan que este efecto puede estar asociado a la alteración de la microbiota intestinal, ya que observan una reducción del 75% de actinobacteria y cómo la recolonización del intestino con esa bacteria previene el daño inducido o potenciado por el IBP. En mi opinión, estos datos deben tomarse con extrema cautela, ya que este modelo animal con frecuencia no predice exactamente los hallazgos en el humano (p. ej., naproxeno solo no se asoció prácticamente a daño intestinal).

La opción de celecoxib se perfila como una opción segura a nivel gastrointestinal, a la vista de estudios que confirman que en práctica clínica es posiblemente el antiinflamatorio más seguro también en Australia<sup>13</sup>. Estudios desde Japón señalan que rebamipida, un fármaco con propiedades no antsecretoras que potencia las defensas de la mucosa gástrica e intestinal y tiene actividades antioxidantes, podría también prevenir lesiones de la mucosa gastroduodenal y del intestino delgado inducidas por AINE<sup>14,15</sup>.

Uno de los efectos adversos que con más frecuencia se ha destacado en los últimos años con el uso de COXIB y AINE es

el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares. Los mecanismos del daño intestinal y cardiovascular están siendo explorados, ya que la explicación de la inhibición selectiva de COX-1 y COX-2 en la aparición de complicaciones gastrointestinales o cardiovasculares resulta muy simplista y no alcanza a explicar las diferencias encontradas en las lesiones inducidas en el tracto gastrointestinal y la similitud del riesgo entre COXIB y la mayoría de los AINE clásicos. Un estudio experimental con ratones C57BL/ 6 que tienen preferentemente una respuesta inmune tipo Th1 y ratones Balb/ c que tienen predominante una respuesta inmune Th2, señala la ausencia de lesiones gastrointestinales con dosis bajas de diclofenaco<sup>16</sup>. Por el contrario, los autores encuentran un aumento de los niveles de interleucina k6 (IL-6), que es proaterogénica, sobre todo en el modelo de ratón Balb/ c y un aumento de los niveles de MCP-1 en ambos modelos, sobre todo en Balb/ c, que recluta monocitos en los sitios de inflamación. El aumento de estas citocinas se ha asociado a infarto de miocardio y muerte por éste y los autores señalan que la respuesta inmunitaria preferentemente de tipo Th2 podría estar detrás de los eventos cardiovasculares por AINE o COXIB al desestabilizar la placa de ateroma. De confirmarse esta hipótesis y los datos en el humano, bien podría ser éste un mecanismo adicional que explique el riesgo cardiovascular con COXIB y AINE, que requiere desde luego estudios ulteriores.

### Patología gastrointestinal asociada al uso de ácido acetilsalicílico

La patología gastrointestinal relacionada con el tratamiento antiplaquetario o anticoagulante, y más en concreto con AAS, viene adquiriendo una relevancia especial en los últimos años, habida cuenta de su mayor uso y su creciente implicación en las complicaciones gastrointestinales. Entre las medidas terapéuticas para prevenir hemorragias digestivas asociadas a AAS a dosis cardiovasculares se han propuesto la coterapia con un IBP en pacientes de riesgo y la erradicación de *Helicobacter pylori*. Existen, no obstante,

abundantes aspectos desconocidos o poco investigados que deben ser analizados para conocer a fondo las implicaciones de estas medidas.

Uno de los estudios presentados en el congreso de la AGA de 2011 evaluó la frecuencia de complicaciones asociadas al uso combinado de AAS a dosis bajas y clopidogrel en pacientes que habían sido sometidos recientemente a cateterismo cardíaco con implantación de prótesis coronarias y que en su mayor parte fueron dados de alta hospitalaria con un IBP<sup>17</sup>. El estudio, que fue llevado a cabo en España, registró tasas altas de prescripción de IBP al alta, algo ya descrito previamente cuando se compara con otros países<sup>18</sup>. La cohorte estudiada estaba compuesta por 1.221 pacientes seguidos durante una media de  $14,7 \pm 12,9$  meses, y evidenció: *a*) una frecuencia baja de hemorragias gastrointestinales (1,8 casos por 100 pacientes-año); *b*) un desplazamiento de la localización de las mismas al tracto gastrointestinal inferior, ya que de todas las hemorragias el 73% se localizó en el delgado y en el colon (muchas de ellas como consecuencia de lesiones vasculares, posiblemente preexistentes), y *c*) que las hemorragias ocurrieron predominantemente de forma precoz durante el primer año de seguimiento. El impacto de estos resultados es incierto, pero parece claro que el uso de IBP minimiza el riesgo de hemorragia gastrointestinal alta en pacientes que toman ASA con/ sin clopidogrel, pero el problema en el tracto gastrointestinal inferior no desaparece y, por ello, éstas pueden suponer un nuevo desafío terapéutico en esta población. Se desconoce cuál será el impacto en pacientes que tomen sólo AAS sin clopidogrel.

La cuestión del beneficio de la erradicación de *H. pylori* en pacientes que toman AAS es recurrente y todavía no aclarada. Chan et al<sup>22</sup> han presentado los datos finales de su estudio de 3 cohortes (pacientes con historia previa de hemorragia por úlcera péptica no asociada a *H. pylori*, pacientes con historia previa de hemorragia por úlcera péptica asociada a *H. pylori*, pacientes sin historia de hemorragia digestiva) seguidas a largo plazo. Las 3 cohortes de pacientes tomaban AAS para prevención de accidentes cardiovasculares, en el caso de las 2 primeras cohortes tras la curación de la úlcera y erradicación de *H. pylori* en la segunda. El seguimiento de la cohorte de pacientes con historia previa de hemorragia por úlcera péptica no asociada a *H. pylori* tuvo que interrumpirse de manera precoz por presentar

una tasa alta de recurrencia hemorrágica. Sin embargo, las otras 2 cohortes fueron seguidas durante 10 años. Se observaron tasas de hemorragia por úlcera péptica similares en estas 2 cohortes (tabla 2), lo que sugiere que la erradicación de *H. pylori* en pacientes infectados por esta bacteria e historia previa de hemorragia por úlcera péptica que requieren AAS puede ser suficiente. El estudio pone de ostensible también de manifiesto que esta cohorte de pacientes con historia de úlcera péptica puede ser muy sensible a tratamientos concomitantes con AINE o esteroides, ya que en ellos el riesgo aumenta de manera notable frente a la otra cohorte de pacientes sin historia previa de úlcera péptica (tabla 2).

No cabe duda de que la decisión de prescripción de un IBP, de erradicar *H. pylori* o simplemente conocer los beneficios y riesgos de la decisión terapéutica de prescribir AAS puede ser difícil, especialmente para el médico generalista, el internista o el cardiólogo, que son los que prescriben AAS habitualmente. Con objeto de facilitar este proceso se ha presentado por primera vez una herramienta *online* que valora los factores de riesgo cardiovascular, los factores de riesgo gastrointestinal (GI) y los beneficios cardiovasculares o riesgos GI que un paciente determinado puede obtener con la prescripción de AAS solo o asociado a IBP y/ o erradicación de *H. pylori*. La herramienta construida sobre la base de los datos actualmente disponible provee al médico prescriptor de estimaciones basadas en tasas de eventos cardiovasculares y GI ahorrados o inducidos por AAS y los beneficios, si los hubiese, de la coprescripción de IBP y erradicación de *H. pylori*<sup>20</sup>.

La necesidad de mantener el tratamiento con AAS en pacientes con patología cardiovascular se ha evidenciado en varias situaciones clínicas donde la interrupción del tratamiento ha precipitado efectos graves cardiovasculares, incluida la muerte<sup>21</sup>. El desarrollo de una hemorragia por úlcera péptica en pacientes que están tomando AAS supone la situación más extrema de esta situación. Su interrupción se ha asociado a un aumento de muerte a los 30 días debido fundamentalmente a eventos cardiovasculares<sup>22</sup>. Un estudio reciente escocés señala en este sentido que la mortalidad a los 30 días asociada a hemorragia digestiva alta no varicosa es mayor en los casos en que ésta se asocia al uso de agentes antiplaquetarios o AINE<sup>23</sup>. Estos datos se contradicen aparentemente con los reportados por un estudio paneuro-

**Tabla 2** Efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* en términos de recurrencia hemorrágica en una cohorte de pacientes que toman AAS y tienen historia reciente de hemorragia por úlcera péptica asociada a la infección por *H. pylori* frente a otra de cohorte de pacientes que no presentan factores de riesgo y toman también AAS en prevención cardiovascular

Tratamiento	Cohorte de alto riesgo (erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> )	Cohorte de riesgo estándar
AAS solo	1,1 (0,6-2)	0,7 (0,4-1,1)
AAS + antisecretor	0,8 (0,2-3,2)	1,1 (0,4-3,1)
AAS + AINE/ corticoide/ anticoagulante/ otro antiagregante	39,5 (19,8-79,0)	5,8 (2,4-14,0)
AAS + AINE/ corticoide/ anticoagulante/ otro antiagregante + antisecretor	8,1 (2,6-25,0)	1,3 (0,2-9,4)

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Los valores se expresan en tasas ajustadas por 100 pacientes-año (intervalo de confianza del IC).



peo en donde se señala que las hemorragias digestivas altas de origen no varicoso asociadas a AINE o AAS presentaban un riesgo de muerte menor a los 30 días<sup>24</sup> frente a las que no se asocian a éstas. Es muy posible que los resultados contradictorios puedan explicarse bien por la metodología del estudio, o más probablemente por los factores de confusión que rodean al evento de muerte en un contexto de hemorragia digestiva, donde otros factores, como la comorbilidad, el manejo del paciente, etc., pueden influir notablemente y no siempre ser adecuadamente controlados en el análisis de un estudio limitado en información retrospectiva y de tamaño muestral.

Un estudio presentado en el congreso AGA de 2011 ha señalado que hasta un tercio de las personas que inician tratamiento con AAS lo discontinúan. Este hecho se asocia al desarrollo de úlcera péptica, incluida la esofágica, ERGE o dispepsia<sup>25</sup>. En este sentido, merece la pena resaltar las evidencias de que el AAS se asocia a incremento del riesgo de ERGE, por lo que los beneficios del tratamiento con IBP en pacientes que toman AAS se expanden también a un mejor control de los síntomas y lesiones asociadas a ERGE<sup>26,27</sup>. Igualmente, es interesante resaltar el valor predictivo de la presencia de erosiones gastroduodenales en la endoscopia en pacientes que toman AAS a dosis cardiovasculares y no están infectados por *H. pylori*. La presencia de 3 o más erosiones se asoció a una probabilidad del 10% de presentar úlcera péptica al término de 6 meses de terapia, frecuencia que fue reducida por el tratamiento concomitante con esomeprazol<sup>28,29</sup>.

## Conflicto de intereses

El Dr. Ángel Lanás participa o ha participado recientemente en consejos de expertos auspiciados y sufragados por Astra-Zeneca, Pfizer, Bayer y Nicox.

## Bibliografía

- Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1633-41.
- Musumba CO, Van Eker D, Jorgensen A, Pritchard M, Firmohamed M. Changing trends in peptic ulcer disease: the rise of NSAID-induced and fall of *Helicobacter pylori* induced ulcers. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1):S176.
- Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISt). *Ann Rheum Dis*. 2005;64:669-81.
- Valkhoff VE, Van Soest EM, Dieleman J, Schade R, Mazzaglia G, Molokhia M, et al. Time-trends in use of gastroprotective strategies with NSAID treatment in the United Kingdom, Italy, and the Netherlands; a comparative study. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1):S574.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:728-38.
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Quintero E, Perez-Aisa MA, et al. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:585-91.
- Goldstein JL, Howard KB, Walton SM, McLaughlin TP, Kruzikas DT. Impact of adherence to concomitant gastroprotective therapy on nonsteroidal-related gastroduodenal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1337-45.
- Valkhoff VE, Van Soest EM, Mazzaglia G, Schade R, Molokhia M, Goldstein JL, et al. Adherence to gastroprotective agents and the risk of upper gastrointestinal complications in Coxib users. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1):S585.
- Goldstein JL, Lakhanpal S, Cohen SB, Bello AE, Ball J, Grahm A, et al. Long term safety of an NSAID with built-in gastroprotection for treatment of pain and inflammation related to Oa and RA: Comparative results from blinded and open label one year safety trials of a single-tablet combination of ibuprofen-famotidine. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1):S585.
- Chan FKL, Lanás A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010;376:173-9.
- Inoue T, Iijima H, Mukai A, Hayashi Y, Akasaka T, Kondo J, et al. Evaluation of COX-2 selective inhibitor for the protection of intestinal mucosal damage in comparison to NSAIDs in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1):S388-9.
- Wallace JL, Syer S, Denou E, De Palma G, Vong L, McKnight W, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011.
- Ratnarajah S, Young GP, Esterman A, Fenn C. Celecoxib is not associated with an increased risk in a population presenting with upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1):S586-7.
- Kato M, Nishida U, Ono S, Mabe K, Shimizu Y, Asaka M. Rebamipide prevents low-dose aspirin-induced small intestinal injuries: a randomized placebo-controlled double-blinded crossover study using video capsule endoscopy and contrast enhanced ultrasonography. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1):S60.
- Jung JH, Park SH. A randomized double-dummy, double blind, misoprostol comparative clinical trial to evaluate and safety of rebamipide in the prevention of NSAID-Induced gastrointestinal complication. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1):S572.
- Padol IT, Hunt R. Chronic administration of diclofenac did not result in gastric damage but increased cardiovascular risk by upregulation of pro-atherogenic cytokines. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1):S314.
- Casado-Arroyo R, Polo-Tomás M, Foncales P, Scheiman JM, Lanás A. Lower GI bleeding is more common than upper on dual antiplatelet therapy when PPI use is high: long-term follow-up of a 1221 patient cohort. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1):S137-8.
- Casado-Arroyo R, Scheiman JM, Polo-Tomás M, Saini SD, Del Rio A, Guastello E, et al. Underutilization of gastroprotection for at-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention: Spain compared with the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:689-95.
- Chan FKL, Ching J, Suen BY, Tse YK, Wu J, Sung JJ. Effect of *H. pylori* eradication on the long-term incidence of recurrent ulcer bleeding in high-risk aspirin users: a 10-year prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1):S173-4.
- Lanas A, Polo-Tomás M, Casado-Arroyo R. Aspirin CV/ GI risk calculator, a tool to help physicians to decide prescription in clinical practice. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1):S174.
- Sostres C, Lanás A. Should prophylactic low-dose aspirin therapy be continued in peptic ulcer bleeding? *Drugs*. 2011;71:1-10.

22. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:1-9.
23. Taha AS, McCloskey C, Craigen T, Angerson WJ. Clinical outcomes and 30-day mortality following significant upper gastrointestinal bleeding in users of anti-platelet agents and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1:S584-5.
24. Lanas A, Aabakken L, Fonseca J, Mungan ZA, Papatheodoridis GV, Pessevaux H, et al. Clinical predictors of poor outcomes among patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Europe. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1225-33.
25. Garcia Rodriguez LA, Johansson S, Martín-Merino E. Impact of gastrointestinal disease on the risk of low-dose acetylsalicylic acid discontinuation. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1:S585.
26. Nagahara A, Hojo M, Asaoka D, Sasaki H, Oguro M, Osada T, et al. Effect of low dose aspirin on frequency and symptom of GERD. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1:S586.
27. Uotani T, Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamade M, Ikuma M, et al. Rabeprazole prevents gastric mucosal injury induced by low-dose aspirin and clopidogrel. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1:S587.
28. Scheiman J, Lanas A, Veldhuyzen van Zanten S, Långström G, Svedberg LE. The effect of baseline erosion status on esomeprazole-mediated prevention of peptic ulcer in patients treated with low-dose acetylsalicylic acid at increased gastrointestinal risk: subanalysis of the obero trial. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1:S584.
29. Hsu PJ. Esomeprazole plus aspirin compared with esomeprazole alone for the treatment of aspirin-related peptic ulcers/erosions. *Gastroenterology*. 2011;140 5 Suppl 1:S79.