

Úlceras asociadas a AINE: prevención y manejo en la era de la medicina personalizada

Octavio Gómez-Escudero 

Asociación Mexicana de Neurogastroenterología y Motilidad; Clínica de Gastroenterología, Endoscopia y Motilidad Gastrointestinal "Endoneurogastro"; Hospital Ángeles Puebla. Puebla, México

Resumen

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un grupo de fármacos encaminados a proveer efecto analgésico y disminuir el proceso inflamatorio asociado a múltiples padecimientos, incluyendo enfermedades reumatológicas, trastornos neurológicos, traumatismos y lesiones óseas o musculares. Tradicionalmente se han dividido según su mecanismo de acción en inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 e inhibidores no selectivos. El ácido acetilsalicílico (AAS) comparte propiedades con los otros AINE, pero además tiene actividad antiagregante plaquetaria, por lo que se ha usado desde hace muchos años como tratamiento profiláctico para la enfermedad isquémica coronaria y cerebral. Debido a su mecanismo de acción, mediante el cual inhiben la síntesis de prostaglandinas, los AINE y el AAS se asocian a una serie de efectos secundarios intrínsecos a su mecanismo de acción, que incluyen daño hepático y renal, pero principalmente toxicidad al tracto gastrointestinal, mediante un efecto tópico y la disminución de la producción de moco y bicarbonato gástricos, y cambios inflamatorios inducidos por la interacción bacteriana y de los ácidos biliares en el intestino. La prevención incluye el uso juicioso de agentes con bajo riesgo de gastrototoxicidad, a la dosis terapéutica menor, y en casos de daño establecido el tratamiento debe ser dirigido al mecanismo fisiopatológico, ya sea mediante antisecretores gástricos o con agentes reparadores de acción local.

Palabras clave: AINE. Ácido acetilsalicílico. Úlcera gastrointestinal. Prevención. Antisecretores gástricos. Efectos adversos.

NSAID-associated ulcers: prevention and management in the personalized-medicine era

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are a group of medications that provide analgesic effect and decrease inflammatory processes associated with a number of diseases, including rheumatologic, neurologic, musculoskeletal and orthopedic disorders. Traditionally NSAID can be classified according to their mechanism of action into selective cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective inhibitors. Acetylsalicylic acid (ASA) share properties with NSAID, but also exert platelet antiagregant effect, and has been used for many years as prophylactic agents for ischemic heart and cerebral diseases. Their main mechanism of action is by inhibition of prostaglandin synthesis, and both NSAID and ASA are associated with a number of side effects related to their mechanism of action, including liver and renal damage, but mainly gastrointestinal toxicity by a combination of topical effect and diminished production of gastric mucus and bicarbonate, as well as dysbiosis-associated intestinal inflammatory changes. Prevention includes judicious use of low-grade gastrointestinal toxicity agents, at the lowest therapeutic dosage, and in case of overt damage, treatment directed toward involved pathophysiologic mechanism, with gastric antisecretory drugs, or mucosal-protecting agents.

Keywords: NSAID. Acetylsalicylic acid. Gastrointestinal ulcer. Prevention. Gastric antisecretory agents. Adverse effects.

Correspondencia:

Octavio Gómez-Escudero
E-mail: octavio_gomezmd@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 03-01-2026

Fecha de aceptación: 25-02-2026

DOI: 10.24875/CGM.26000001

Disponible en línea: 12-05-2026

Clín. Gastroenterol. Méx. 2026;2(1):26-40

www.clinicagastroenterologiademexico.com

3081-4928 / © 2026 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Historia y mecanismo de acción de los AINE

Los salicilatos se han empleado como medicamentos desde la época del antiguo Egipto¹. El ácido salicílico fue sintetizado químicamente en Alemania en 1860, y posteriormente Felix Hoffman creó el ácido acetilsalicílico (AAS), conocido como aspirina, en un intento por mejorar los síntomas articulares de su padre sin causarle tantos efectos gastrointestinales (GI)¹⁻³. A principios del siglo xx, la aspirina ya se usaba como antipirético, antiinflamatorio y analgésico. Con el tiempo, otro grupo de fármacos fueron descubiertos y empleados con el mismo fin, como la antipirina, la fenacetina, el acetaminofén, la fenilbutazona y posteriormente la indometacina, el ibuprofeno y el naproxeno. A este grupo de medicamentos se les llamó entonces «drogas parecidas a la aspirina», para posteriormente llamarlos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)³. Hasta antes de la década de 1970 se creía que el mecanismo de acción de los AINE era mediante la inhibición de las proteasas. En 1971, Sir J. Vane propuso que el mecanismo de acción de los AINE podría ser a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG). En los años siguientes, varios hallazgos sustentaron la teoría de Vane. En 1975, Samuel descubrió un eicosanoide, el tromboxano A₂, y un año después Hemler aisló una enzima activa, a la que llamó ciclooxigenasa (COX) o prostaglandina-endoperoxidasa sintetasa, que es la enzima sobre la cual tienen su acción todos los AINE. Esta enzima tiene una estructura tridimensional con tres unidades independientes: un dominio con factor de crecimiento epidérmico, una unión de membrana y una porción enzimática⁴. El sitio activo de la COX es un canal largo hidrófobo, sobre el cual actúan algunos AINE inhibiendo el paso de araquidonato, y la aspirina, que acetila un aminoácido, la serina-530, impidiendo el acceso del ácido araquidónico a través de dicho canal. En la actualidad se sabe que la COX existe en los humanos en al menos dos isoformas: COX-1 y COX-2. Pese a las similitudes entre ambas, presentan varias diferencias: la isoforma inducible, la COX-2, descubierta en 1992, está codificada por un gen diferente al de la COX-1 (cromosomas 9 y 1, respectivamente). La COX-1 se expresa en múltiples tejidos, por lo que es una enzima constitutiva, protectora, reguladora de procesos fisiológicos, tales como la conservación de la mucosa gástrica, la hemostasis vascular, la agregación plaquetaria y la función renal. A su vez, la COX-2 es normalmente indetectable y puede ser inducida por

diferentes tipos de células mediante estímulos proinflamatorios adecuados. La evidencia hasta el momento indica que las propiedades antiinflamatorias de los AINE se deben a la inhibición de la COX-2, mientras que los efectos secundarios son causados por la inhibición de la COX-1⁴. El espectro de actividad de los AINE contra las dos enzimas varía desde una alta selectividad hacia la COX-1 en el caso de la aspirina hasta una actividad similar hacia ambas ciclooxigenasas con otros AINE. Más aún, los inhibidores más potentes de la COX-1, como la aspirina, la indometacina, el meloxicam, el ketorolaco, el diclofenaco, el naproxeno y el piroxicam, son los AINE con mayores efectos secundarios GI, mientras que los inhibidores selectivos de la COX-2, como el celecoxib, el parecoxib y el etoricoxib, tienen acción antiinflamatoria con pocos efectos GI.

Indicaciones y beneficios del uso de AINE

Debido a sus múltiples indicaciones y a su efectiva acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética, los AINE son de los grupos de fármacos más utilizados, con un 8% del total de prescripciones en el mundo y un total de más de 60 millones de prescripciones anuales, y cerca de 30 billones de comprimidos vendidos sin receta al año⁵. En los Estados Unidos de América son los medicamentos más vendidos sin receta, con cerca de 30 billones de comprimidos al año, estimándose que más del 1% de la población norteamericana toma algún AINE de manera cotidiana. El uso de AINE en los adultos mayores es aún más elevado: en los Estados Unidos de América, el 10-20% de la población mayor de 65 años toma AINE de manera activa, el 40% reciben al menos una prescripción por año y el 6% los toman de manera continua durante > 75% del año. En Australia, > 20% de la población de edad ≥ 65 años han tomado AINE en al menos una ocasión⁶.

Epidemiología de los efectos secundarios gastrointestinales de los AINE

Los AINE pueden clasificarse de acuerdo con su composición química, su vida media plasmática, su selectividad de bloqueo de la COX, su grado de gastrotoxicidad o sus interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas (Fig. 1). Si bien estos fármacos son generalmente bien tolerados, estas diferencias entre grupos pueden asociarse al desarrollo de efectos secundarios, en parte como resultado de su mecanismo de acción, reacciones de hipersensibilidad o

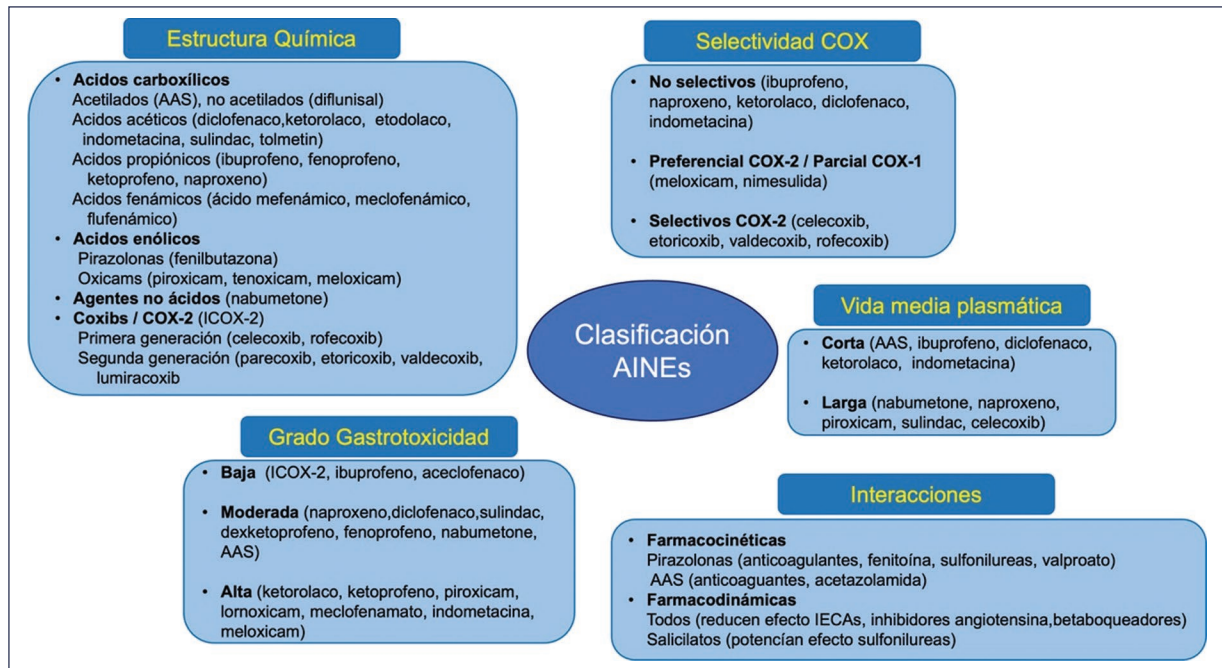


Figura 1. Clasificación de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). AAS: ácido acetilsalicílico; ICOX-2: inhibidores de la ciclooxigenasa 2; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

toxicidad relacionada con algún metabolito. La inhibición de la síntesis de PG, que es el mecanismo de acción común a todos los AINE, tiene efectos tanto locales como sistémicos, que incluyen disminución en la producción de moco y bicarbonato GI, vasoconstricción arterial y disminución del flujo sanguíneo en el órgano blanco, con el consecuente riesgo de ulceración y disminución en el proceso de cicatrización de la misma⁷. Los efectos GI de los AINE pueden ocurrir en cualquier parte del tubo digestivo y se manifiestan por una variedad de lesiones mucosas que incluyen petequias, hemorragias subepiteliales, erosiones, ulceraciones y estenosis, desde el esófago hasta el colon, con sintomatología diferente dependiendo del sitio de afección, que incluye dolor retroesternal, pirosis, disfagia, dispepsia, diarrea, estreñimiento o manifestaciones de sangrado digestivo. Los dos principales sitios de afección son gastroduodenal e intestinal, y difieren en su mecanismo de daño⁷⁻¹⁰. Entre el 15% y el 34% de los usuarios de AINE diferentes de la aspirina reportan efectos adversos, incluyendo dispepsia o dolor abdominal, y aproximadamente el 10% discontinúan el medicamento debido a estos efectos. Los estudios observacionales han reportado que el 12.5% de los usuarios de AINE cambiaron de medicamento debido a los efectos secundarios, y el 33% reportaron el uso empírico de antiácidos y bloqueadores H2 para

mejorar sus síntomas^{9,10}. El uso de AINE aumenta 3-5 veces el riesgo de desarrollar enfermedad ácido-péptica (EAP), y un 15-35% el de complicaciones de la misma (hemorragia, obstrucción), que pueden ocurrir en un 2-4% de los usuarios crónicos¹¹. El riesgo de desarrollar EAP retorna al basal después de 2-3 años sin usar ningún AINE. Numerosos estudios han sugerido un riesgo relativo (RR) de ulceración y sangrado de hasta 4 en los pacientes que toman AINE diferentes de la aspirina, y el riesgo aumenta hasta 18 en aquellos que además tienen infección por *Helicobacter pylori*. El riesgo de desarrollar complicaciones por úlcera péptica en usuarios crónicos de AINE es del 25-35%, asociándose a 1.25 hospitalizaciones adicionales por cada 100 pacientes/año, es decir, 70,000 hospitalizaciones y 7000 muertes por año en los Estados Unidos de América. Además, la mortalidad en los pacientes internados por complicaciones GI debidas al uso de AINE oscila entre el 5% y el 10%. Los estudios en el Reino Unido han reportado hasta 4000 muertes por año debido a EAP, con unas tasas atribuibles de complicaciones y muerte similares, lo cual indica que 1200 muertes por año se deben a complicaciones GI asociadas al uso de AINE⁷⁻¹⁰. A pesar de que el principal sitio de daño GI por AINE es gastroduodenal, entre el 60% y el 80% de los usuarios pueden desarrollar diferentes grados de daño mucoso a lo

largo del intestino delgado, incluyendo petequias, erosiones, hemorragia o estenosis, en particular en sitios distales del yeyuno y del íleon terminal¹². Los estudios de necropsias han reportado la presencia de ulceraciones intestinales en el 8.4% de los pacientes que usaron recientemente AINE, en comparación con el 0.6% de los no usuarios, y hasta el 47% de los usuarios de AINE por artritis reumatoide desarrollan ulceraciones intestinales¹³. De acuerdo con un metaanálisis reciente de 17 estudios epidemiológicos, el riesgo de complicaciones GI graves debido a ingestión de AAS es de 2.2. Este riesgo es independiente de la dosis de aspirina usada, y aunque es más común con dosis altas (75-300 mg/día) puede observarse con dosis tan pequeñas como 10 mg/día. Hasta uno de cada 10 pacientes que toman AAS a dosis bajas tienen una úlcera gastroduodenal, y la mayor parte de las veces es asintomática. La incidencia de hemorragia asociada a dosis bajas de AAS aumentó desde 15 por 100,000 personas/año en 1996 hasta 19 por 100,000 personas/año en 1999 y 27 por 100,000 personas/año en 2002, probablemente debido al mayor uso de la aspirina como profilaxis para la enfermedad coronaria¹⁴⁻¹⁶.

Los AINE que bloquean selectivamente la COX-2, los llamados «coxibs», han representado un gran avance en el control de los trastornos inflamatorios y asociados a dolor crónico. Sin embargo, a pesar de que debido a su mecanismo de acción, desde el punto de vista teórico, no deberían asociarse a gastrotoxicidad, no están exentos de efectos secundarios. Algunos efectos importantes observados en pacientes ancianos son retención hídrica, descontrol de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca e incluso enfermedad coronaria¹⁷. Aunque su tolerabilidad es excelente, incluso a dosis supratrapéuticas, los estudios endoscópicos a corto y largo plazo han demostrado una incidencia de úlceras gástricas o duodenales de aproximadamente un 3-5% (porcentaje similar al observado con placebo), y un 1-2% pueden desarrollar alguna complicación¹⁷. A pesar de este bajo riesgo, los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen significativamente la probabilidad de desarrollar ulceraciones y complicaciones GI en comparación con los AINE clásicos. Con la primera generación de inhibidores selectivos de la COX-2, dos estudios, CLASS (celecoxib) y VIGOR (rofecoxib), que incluyeron alrededor de 8000 pacientes con artritis, reportaron una reducción estadísticamente significativa de un 50% de lesiones, comparados con los AINE inhibidores de ambas COX^{17,18}. Otros estudios más recientes han sustentado estos hallazgos con los nuevos inhibidores selectivos de la COX-2, como etoricoxib

y valdecoxib¹⁹. El uso de inhibidores selectivos de la COX-2 junto con AAS se asocia a una tasa de úlceras similar a la de los AINE clásicos, y posiblemente menor que con la coadministración de AINE clásicos y aspirina. Al comparar la frecuencia de efectos secundarios de los inhibidores selectivos de la COX-2 sobre el tubo digestivo bajo con la de los AINE tradicionales, los inhibidores selectivos de la COX-2 mostraron una tasa menor de eventos clínicos significativos. Las complicaciones graves (hemorragia, perforación, obstrucción, ulceración o diverticulitis) fueron un 54% menos frecuentes con los inhibidores selectivos de la COX-2 que con naproxeno¹⁹.

Mecanismos de protección y curación

La capacidad de la mucosa gástrica para resistir el daño debido a secreciones endógenas, como bilis, ácido y pepsina, o bien a agentes exógenos (medicamentos), ha sido llamada «defensa mucosa» e involucra diferentes mecanismos, como la secreción de moco y bicarbonato –regulada por la síntesis de PG–, el recambio y la reparación del epitelio dañado –el cual depende de un flujo sanguíneo mucoso adecuado–, la respuesta hiperémica como consecuencia de un proceso inflamatorio –la cual atrapa plasma en sitios de daño y crea un microambiente con un pH alto–, así como la respuesta inflamatoria propiamente dicha, durante la cual se liberan factores quimiotácticos con reclutamiento y migración de células inflamatorias que eliminan el tejido dañado, el material extraño y microorganismos, y que promueven la formación de tejido de granulación y cicatrización^{20,21}. Una vez que ocurre una lesión mucosa gastroduodenal, ya sea erosión o ulceración, se inicia un proceso de «reformación» de la arquitectura glandular gástrica a partir de la infiltración de granulocitos para minimizar la translocación bacteriana. Posteriormente se inicia el proceso de angiogénesis y migración epitelial, el cual es estimulado por varios factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento endotelial vascular, las interleucinas 1B y 2, el interferón gamma y la adenosina, dando como resultado una expresión aumentada de COX-2 en las monocapas epiteliales, un aumento del flujo vascular en los márgenes de la úlcera, una proliferación de múltiples vasos de neoformación y una aceleración en la tasa de reepitelización^{8,20-22}. En el proceso de cicatrización están involucrados otros agentes externos que pueden retrasar la curación del tejido dañado, como el ácido gástrico, que reduce la migración celular y la maduración del

tejido de granulación. Por ello, la inhibición de la secreción gástrica es un factor clave en el proceso de curación de una úlcera. En las lesiones crónicas, el proceso de curación se lleva a cabo mediante formación de tejido de granulación, reepitelización, cicatrización y contracción de la base de la úlcera. La secuencia de este fenómeno se muestra en la tabla 1.

Mecanismos de daño gastroduodenal

El daño gastroduodenal se produce cuando el efecto deletéreo del ácido gástrico supera los mecanismos de defensa. Los mecanismos de daño producido por los AINE pueden ser locales o sistémicos, en correlación con su capacidad de inhibir la síntesis de PG, e incluyen los siguientes^{8,20-22}:

- Inhibición de la síntesis de PG: es el mecanismo principal de daño gastroduodenal. Actúa mediante dos formas: local, al inhibir la secreción de moco y bicarbonato, y de manera sistémica, mediante disminución del flujo sanguíneo y de los niveles gástricos de bicarbonato, así como disminución en la migración de células inflamatorias y liberación de factores de crecimiento celular, fundamentales para el mecanismo de reparación tisular.
- Aumento de permeabilidad tisular: los AINE causan un aumento en la permeabilidad gástrica, el cual es un mecanismo de citotoxicidad directo que no es dependiente de la inhibición de la síntesis de PG, sino que parece estar mediado por disminución en la síntesis de óxido nítrico, y en parte debido a una disminución en la secreción de bicarbonato secundaria a un descenso en el flujo sanguíneo hacia la mucosa gástrica. El AAS puede romper la barrera mucosa sin inhibir la síntesis de PG, mediante un mecanismo llamado toxicidad epitelial, debido en parte a las propiedades ácidas del mismo fármaco.
- Atrapamiento iónico: de manera general, los AINE ácidos son más tóxicos que aquellos con un pKa neutro. Los ácidos débiles se absorben fácilmente en la mucosa gástrica, atravesando las membranas celulares, accediendo al medio intravascular neutro, donde se ionizan, convirtiéndose en sustancias hidrosolubles, con lo cual quedan «atrapados», logrando concentraciones altas en la mucosa gástrica. A este nivel, los AINE pueden generar efectos directos sobre los procesos intracelulares, alterando la permeabilidad celular, afectando actividades enzimáticas, permitiendo la retrodifusión de hidrogeniones, cariólisis, desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, ruptura de las uniones intercelulares, necrosis, erosiones y hemorragias.
- Activación de la lipoxigenasa y aumento en la respuesta inflamatoria: la inhibición de la síntesis de PG se asocia a activación simultánea de la vía de la lipoxigenasa con un aumento en la síntesis de leucotrienos, lo cual ocasiona un aumento en la síntesis de factor de necrosis tumoral alfa y leucotrieno B₄, así como una sobrerregulación de algunas moléculas de adhesión celular. Los eventos posteriores pueden resultar en lesiones isquémicas o daño debido a una respuesta inflamatoria descontrolada.
- Proliferación y apoptosis: la integridad de la mucosa es un balance entre la proliferación celular y la apoptosis. Los AINE pueden inducir aumento de la apoptosis y descamación celular, con la consecuente proliferación celular secundaria, lo cual resulta en hiperplasia epitelial, endotelial y miofibrilar.
- Alteración en la hemostasia: el AAS tiene un efecto antiagregante plaquetario, debido a una inhibición de la COX plaquetaria, a partir de la acetilación irreversible de la COX-1 y la COX-2, lo cual previene la conversión de ácido araquidónico a PGH₂. A pesar de que los inhibidores selectivos de la COX-2 no inhiben la agregación plaquetaria, si se administran junto con AAS se potencia el daño de cada uno por separado, debido al bloqueo de la conversión de ácido araquidónico a ácido hidroxiepitranoico con la consecuente inhibición de la producción de epilipoxina A₁ gastroprotectora²⁰.
- Reflujo duodenogástrico: los metabolitos activos de algunos AINE, como el sulindaco, pueden refluir desde el intestino delgado hacia el estómago, aumentando el tiempo de contacto con la mucosa gástrica.
- Reducción en la fuerza tensional tisular: existen observaciones preliminares que han asociado el uso de AINE con disminución en la fuerza de tensión tisular, aunque se requieren estudios que confirmen esta asociación.

Mecanismo de daño entérico

La patogénesis de la enteropatía asociada a AINE es muy diferente de la asociada a daño gastroduodenal, e incluye una interacción de diferentes mecanismos y factores como efecto tópico, inhibición de la COX, interacciones de bacterias y ácidos biliares, y sobreexpresión de citocinas proinflamatorias^{8,13,23,24}.

- Efecto tópico: un efecto tópico, independiente de la acción inhibitoria sobre la COX que requiere

Tabla 1. Secuencia temporal del desarrollo y la curación de la úlcera gastroduodenal

Tiempo (días)	Fase	Cambios morfológicos	Modificación por medicamentos
0-3	Desarrollo de úlcera	Necrosis tisular, infiltrado inflamatorio, tejido de granulación	No
3-10	Curación temprana	Migración de células epiteliales, contracción de la base de la úlcera	Antsecretorios gástricos (IBP, PCAB)
10-20	Curación tardía	Angiogénesis en el lecho ulceroso, remodelación del tejido de granulación, reepitelización del cráter de la úlcera	Rebamipida, sucralfato
20-40	Reconstrucción	Reconstrucción glandular, <i>muscular mucosae</i> y <i>propria</i>	No
40-150	Maduración	Diferenciación de células especializadas	No

IBP: inhibidores de la bomba de protones; PCAB: bloqueadores de ácido competitivos del potasio.

contacto mucoso directo del fármaco sobre el lado luminal, es considerado el evento desencadenante en la mayoría de los casos. Una vez que el AINE es absorbido hacia la célula, induce daño mitocondrial mediante vacuolización, desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, disrupción de la bicapa lipídica de las células enterales, edema y alteración en el transporte de electrolitos. El naproxeno y el AAS son dos ejemplos de AINE asociados a alteraciones en la permeabilidad intestinal.

- Reabsorción ileal y recirculación duodenal: otro mecanismo importante asociado a ulceración intestinal es el paso a través de la circulación enterohepática de algunos AINE, en particular ácidos carboxílicos que son conjugados en el hígado, excretados hacia la bilis, desacoplados por beta-glucuronidasas en el intestino delgado y posteriormente reabsorbidos en el íleon terminal, para luego ser resecretados hacia la luz duodenal, lo cual resulta en un doble paso intestinal, con una potencial repetición de los mecanismos de daño (inhibición de la síntesis de PG, aumento de la permeabilidad, liberación de mediadores inflamatorios y daño epitelial). Algunas condiciones asociadas a aumento en el flujo biliar al íleon pueden asociarse a un riesgo aumentado de daño, mientras que las medidas (experimentales o terapéuticas) que disminuyan este flujo pueden disminuir el grado de daño.
- Inhibición de la síntesis de PG: se ha descrito que, aunque exista inhibición de la síntesis de PG, no hay una correlación directa entre el grado de supresión y la presencia de daño entérico, así como tampoco una sincronización temporal, por lo que no es el principal factor fisiopatológico asociado a daño.

- Interacción disbiosis-ácidos biliares: los estudios en animales han demostrado que la administración de AINE (en particular de aquellos con recirculación enterohepática) en roedores libres de gérmenes resulta en cambios importantes de diferentes tipos de bacterias entéricas, particularmente un aumento del número de bacterias gramnegativas, las cuales tienen una capacidad aumentada de desconjugar ácidos biliares y ocasionar daño epitelial. En la actualidad se considera que es una interacción de la microbiota intestinal y los ácidos biliares la que resulta en activación de la inmunidad innata, activación de los receptores *toll-like* y activación de la cascada inflamatoria, en particular de la interleucina-8 y el factor nuclear kappa B. La indometacina es un ejemplo de AINE asociado a sobreexpresión de citocinas.
- Hipomotilidad gastrointestinal: aunque es un mecanismo secundario, se ha descrito que los AINE pueden disminuir la motilidad a lo largo de todo el tracto digestivo y ocasionar desde alteraciones en la acomodación gastroduodenal hasta estreñimiento.
- Coadministración con otros fármacos: varios medicamentos pueden inducir daño en la mucosa intestinal por diferentes mecanismos involucrados con desarrollo de daño o alteraciones en los mecanismos de cicatrización, incluyendo vasoconstricción e isquemia (suplementos de potasio, anticonceptivos, metotrexato), por daño citotóxico (tratamientos oncológicos incluyendo inmunoterapia, quimioterapia o radioterapia) o por interferencia con mecanismos asociados a la reparación celular (antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, esteroides). La administración conjunta de alguno de estos fármacos con AINE incrementa el riesgo de daño gastrointestinal.

Factores de riesgo para el desarrollo de daño gastrointestinal por AINE

Debido a que solo una minoría de los pacientes que ingieren AINE presentan efectos secundarios GI, y de estos una proporción mucho menor desarrollará complicaciones, deben identificarse los grupos poblacionales con mayor riesgo, con el fin de diseñar estrategias preventivas primarias o, en su defecto, realizar profilaxis secundaria. La edad avanzada (> 60-65 años), el sexo masculino, el tabaquismo, el antecedente de EAP, el tipo de AINE, la dosis y la duración de uso, la cardiopatía isquémica y los trastornos reumatológicos asociados al uso concomitante de anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y corticosteroides, y la infección por *H. pylori* (Fig. 2), son los factores que en los estudios epidemiológicos se han asociado a un mayor RR para desarrollar daño gastroduodenal en los usuarios de AINE^{8,23-35}, mientras que las condiciones asociadas a disbiosis y alteraciones en la recirculación enterohepática y el flujo de ácidos biliares a través del intestino delgado son los factores asociados a daño entérico^{8,11,12,23,24}:

- Edad: los adultos > 60 años tienen un mayor riesgo de desarrollar úlceras, independientemente del tipo de AINE que usen. Un estudio demostró que los adultos > 60 años que tomaban AINE tenían un RR de 3.7 para desarrollar EAP en comparación con los adultos jóvenes que no tomaban AINE, y el riesgo aumentaba a 5.6 si la edad era > 65 años. Al comparar pacientes con edad > 60 años que usaban AINE con sujetos < 60 años sin uso de AINE, el riesgo de EAP fue de 13.2 veces más en los pacientes de mayor edad. Se cree que entre las posibles causas se encuentran cambios que ocurren con la edad, que incluyen disminución en la síntesis de PG, menor flujo sanguíneo GI y una secreción alterada de moco y bicarbonato.
- Antecedente de EAP: los pacientes que han tenido EAP previa tienen 4.9 veces mayor riesgo de desarrollar daño GI cuando se reexponen a AINE, y el riesgo es mayor cuando la EAP se ha asociado a complicaciones como sangrado o estenosis, con un riesgo que va de 13.5 a 17.1 para el desarrollo de nuevas complicaciones. Se ha propuesto que el riesgo es mayor debido a cambios mucosos locales en los sitios de ulceración previa.
- Tipo de AINE: los AINE se han dividido clásicamente en aquellos con alto riesgo, mediano riesgo y bajo riesgo de gastrotoxicidad (Tabla 2). Esta clasificación ha derivado de los resultados de varios metaanálisis,

y entre los factores asociados se incluyen la estructura química, el pKa y el efecto sobre cada isoenzima COX, la dosis, la vida media y el tiempo de uso^{25,26}.

- Dosis y duración de uso de los AINE: en numerosos estudios se ha observado un incremento lineal en el riesgo de complicaciones por úlcera cuanto mayores son las dosis de AINE, y aunque algunos estudios han señalado que los inhibidores selectivos de la COX-2 a dosis supraterapéuticas son seguros, este grupo no está libre del riesgo de desarrollo de EAP, especialmente en los adultos mayores. Un factor de riesgo asociado es la enfermedad de base del paciente: aquellos padecimientos que requieren dosis mayores para el control de los síntomas se asocian a una mayor frecuencia de complicaciones. Por ejemplo, el 5-10% de los pacientes con artritis reumatoide discontinúan los tratamientos debido a efectos secundarios, y cerca del 1.5% de estos pacientes tendrán una complicación seria en el primer año de tratamiento, en comparación con solo el 0.73% de los pacientes con osteoartritis degenerativa, una enfermedad articular con menor grado de inflamación y que puede ser controlada con analgésicos más seguros, como el acetaminofén²⁵⁻²⁷.
- Uso de anticoagulantes: la coadministración de anticoagulantes y AINE aumenta el riesgo de sangrado asociado a ulceración (*odds ratio* [OR]: 3.01) y sangrado mayor (OR: 2.77), probablemente por sus propiedades antihemostáticas²⁸. El uso de aspirina también aumenta más el riesgo de sangrado en los pacientes que toman anticoagulantes. Hasta hace unos años se pensaba que la coadministración de inhibidores selectivos de la COX-2 y anticoagulantes no aumentaba el riesgo de sangrado GI, pero un metaanálisis reciente ha reportado que el riesgo cuando se coadministran con warfarina es similar al de otros AINE²⁹.
- Uso de corticosteroides: aunque por muchos años los corticosteroides se consideraron ulcerogénicos, la evidencia reciente ha demostrado que solo los pacientes que toman AINE conjuntamente con corticosteroides, especialmente a altas dosis (prednisona > 10 mg/día), tienen un riesgo mayor de sangrado por EAP.
- Infección por *H. pylori*: el RR de sangrado por EAP asociada a infección por *H. pylori* es de 1.79, por AINE es de 4.85 y por ambas es de 6.13, lo cual sugiere un efecto aditivo. Diversos estudios han demostrado que *H. pylori* aumenta el riesgo del primer episodio de ulceración, que la erradicación reduce la incidencia de EAP en la población general,

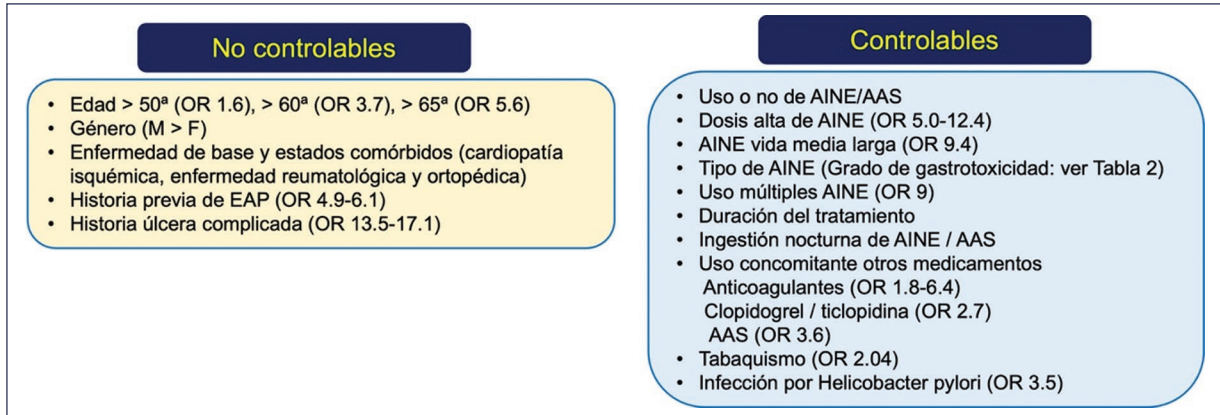


Figura 2. Factores de riesgo para el desarrollo de gastrotoxicidad por antiinflamatorios no esteroideos (AINE). AAS: ácido acetilsalicílico; EAP: enfermedad ácido-péptica; F: femenino; M: masculino; OR: *odds ratio*.

Tabla 2. Riesgos relativos estimados de gastrotoxicidad según el tipo de AINE^{25,26}

AINE	Riesgo relativo de gastrotoxicidad	IC 95%
Inhibidores de la COX-2	0.8-1.3	2.0-5.3
Aceclofenaco	1.4-2.6	0.9-4.6
Diclofenaco	2.1-3.1	1.6-4.2
Ibuprofeno	2.5-4.1	1.8-3.0
Sulindaco	4.2	2.8-6.3
Ácido acetilsalicílico		
100 mg/día	1.8-2.7	1.4-3.6
500 mg/día	5.6-7.5	4.4-9.9
Fenoprofeno	4.3	2.8-6.6
Naproxeno	4.0-7.3	2.8-11.4
Lornoxicam	3.5-7.7	1.2-24.4
Indometacina	3.3-9.0	1.7-20.7
Meloxicam	3.6-9.8	1.8-23.8
Ketoprofeno	6.5-8.6	2.3-29.2
Tolmetina	8.5	4.5-16.1
Meclofenamato	8.7	4.6-16.4
Piroxicam	7.2-12.6	4.8-20.3
Ketorolaco	8.0-2.7	3.4-39.9

COX-2: ciclooxigenasa 2; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

especialmente en pacientes que inician el uso de AINE, y que la erradicación reduce el riesgo de resurgido en los pacientes con EAP previa³⁰⁻³⁵.

– Otros factores: existen estudios inconsistentes acerca del papel de otros posibles factores de riesgo para EAP, como el tabaquismo y la ingestión de alcohol, así como el sexo y una enfermedad de base que requiere terapia con AINE. Los factores de riesgo para daño entérico, a diferencia del daño gastroduodenal, no han sido bien establecidos, pero se ha descrito que el uso de concomitante de otros fármacos (antiseoretos gástricos, antibióticos) y las condiciones predisponentes asociadas a disbiosis (infecciones, cirugías intestinales, sobrecrecimiento bacteriano intestinal) incrementan el riesgo de enterotoxicidad por AINE.

Espectro clínico y endoscópico

El espectro clínico de las complicaciones gastrointestinales de los AINE es muy heterogéneo, y pueden abarcar uno o más segmentos del tubo digestivo. Las dos porciones más afectadas son el estómago y el intestino delgado^{36,37}. El grado de daño mucoso gastroduodenal va desde petequias y hemorragias subepiteliales hasta erosiones, ulceraciones y sus complicaciones³⁵⁻³⁸. En el intestino delgado, además de las anteriores, la lesión típica se denomina diafragma e implica daño mucoso circunferencial, con estenosis y potencial obstrucción³⁸⁻⁴⁰. La progresión del daño puede variar según el tipo de AINE. Tras 1 o 2 horas de la ingestión de aspirina se desarrollan hemorragias en el epitelio intacto (petequias) y rupturas superficiales en la mucosa (erosiones). Con el uso continuado, estos cambios se reducen debido a un proceso llamado adaptación. El daño GI asociado a

otros AINE se desarrolla en forma más lenta, aunque diferentes factores influyen en su localización, progresión y manifestaciones clínicas, incluyendo el tipo de AINE, la dosis y el horario de administración. La manifestación clínica más común es dispepsia (10-38.5%) y las lesiones endoscópicas más frecuentes son úlcera duodenal (45%), úlcera gástrica (20-27%), erosiones y esofagitis 7%, aunque puede manifestarse también como sangrado GI oculto o anemia ferropénica. En el intestino delgado se ha descrito que la mayor parte de las lesiones son ulcerativas, múltiples, varioliformes, superficiales y de diámetro < 1 cm en el 67% de los casos; la enfermedad por diafragma se observa en menos del 5-10% de las veces, puede afectar más de un segmento intestinal y en raras ocasiones afecta la válvula ileocecal^{40,41}, por lo cual su presencia se considera un subrogado de daño por AINE⁴².

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento deben ser dirigidos hacia la fase en la cual se encuentra el paciente en el momento de la intervención médica: profilaxis primaria, tratamiento del evento agudo, manejo de las complicaciones o profilaxis secundaria, ya que los mecanismos fisiopatológicos y el grado de daño son diferentes (Fig. 3).

Existen varias estrategias generales de manejo, algunas de las cuales pueden aplicarse en más de una fase, que son:

- Uso de AINE con bajo grado de gastrotoxicidad, por corto tiempo y según dosis-respuesta.
- Uso de inhibidores selectivos de la COX-2.
- Agentes de acción local y reparadores tisulares (rebamipida, sucralfato).
- Agonistas de PG (misoprostol).
- Antisecretores gástricos (bloqueadores H₂, inhibidores de la bomba de protones [IBP], antagonistas competitivos del potasio) como gastroprotectores o para la curación de lesiones gastroduodenales.
- Terapia conjunta con AINE y antisecretor.
- Erradicación de la infección por *H. pylori*.
- Tratamiento endoscópico o quirúrgico (o ambos)^{8,11,27,36,37}.

Profilaxis primaria

Se refiere a la intervención médica antes de que el paciente ingiera algún AINE, con el fin de evitar el desarrollo de síntomas o complicaciones. La primera consideración es seleccionar un AINE con bajo grado de gastrotoxicidad y vida media corta, usarlo según dosis-respuesta y durante periodos cortos de tiempo,

elegir un inhibidor de la COX-2 o, en caso de requerir un uso prolongado, combinarlo con un antisecretor gástrico⁴³⁻⁴⁸.

USO DE INHIBIDORES DE LA COX-2

Más de 20 estudios han demostrado una reducción del 73-80% de EAP al utilizar un inhibidor de la COX-2 en lugar de un AINE convencional²⁷. Uno de los primeros comparó las tasas de ulceración a 24 semanas en usuarios de rofecoxib (25 o 50 mg), ibuprofeno (2.4 g) o placebo, con tasas del 9.6% y el 14.7% para las dosis de rofecoxib, del 45.8% para ibuprofeno y del 9.9% para placebo⁴³. El estudio VIGOR (*Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research*) comparó el desarrollo de efectos GI importantes con rofecoxib (50 mg/día) y con naproxeno (1 g/día), siendo la tasa de complicaciones menor con rofecoxib (2.1 por 100 años/paciente frente a 4.5 por 100 años/paciente)⁴⁴. Otro trabajo comparó celecoxib (400 mg/día) con una combinación de diclofenaco (150 mg/día) y omeprazol (20 mg/día) por 6 meses. Aunque el estudio concluyó que ambas estrategias eran similares para prevenir eventos de sangrado por EAP, el grupo de celecoxib tuvo un menor porcentaje de eventos de sangrado del tubo digestivo bajo (6.2% vs. 10.5%), lo que sugirió que el efecto protector del omeprazol solo es gastroduodenal y no previene la enteropatía por AINE⁴⁵. Otro estudio comparó celecoxib con el tratamiento conjunto con lansoprazol y naproxeno, y obtuvo los mismos hallazgos, con la única diferencia que el coxib se asoció con una mayor frecuencia de dispepsia⁴⁶. Más recientemente, el etoricoxib a dosis de 60 o 90 mg se asoció a una menor tasa de eventos GI no complicados en comparación con el diclofenaco a dosis de 150 mg/día, pero no hubo diferencias en las tasas de complicaciones⁴⁷. Un metaanálisis Cochrane encontró una menor tasa de úlceras gastroduodenales, complicaciones y suspensiones del tratamiento al usar inhibidores de la COX-2 en comparación con otros AINE⁴⁸.

ANTISECRETOR GÁSTRICO MÁS AINE/INHIBIDOR DE LA COX-2

Los pacientes con alto riesgo de desarrollo de EAP al iniciar un tratamiento con AINE (edad > 65 años, antecedente de EAP, altas dosis de AINE, coadministración de AAS, agentes antiplaquetarios, anticoagulantes o esteroides) deben recibir una dosis baja de un IBP para prevenir complicaciones. La evidencia proviene de nueve estudios que en conjunto reportan una disminución del 54-76% en el riesgo de desarrollar EAP, tanto

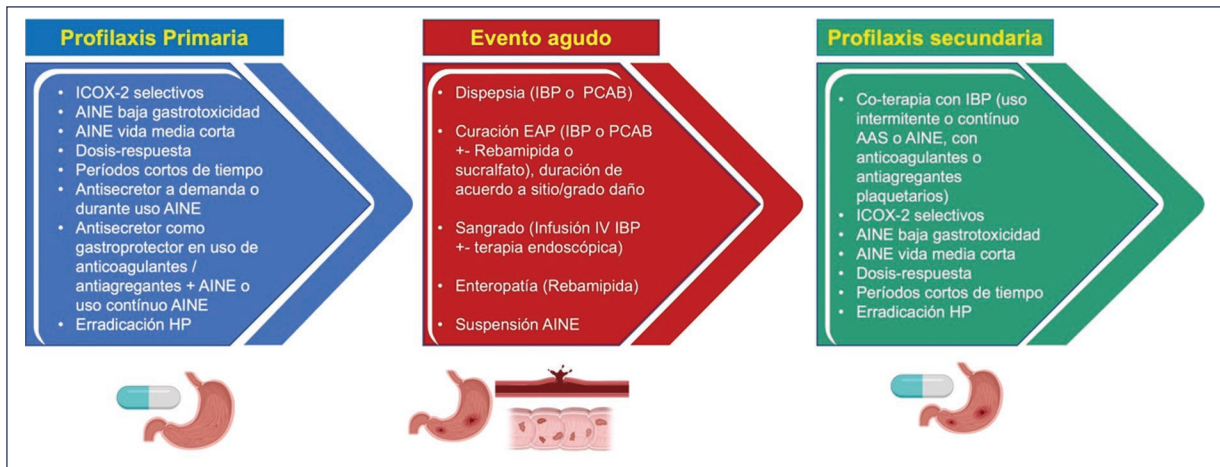


Figura 3. Estrategias de prevención y terapéuticas frente a la gastrotoxicidad asociada a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (creada en BioRender [biorender.com/kasibuk] por Gómez-Escudero et al.¹²). HP: *H. pylori*; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IC0X-2: inhibidores de la ciclooxigenasa 2; IV: intravenosa; PCAB: bloqueadores de ácido competitivos del potasio.

en periodos < 12 semanas como de 12-24 semanas o >24 semanas²⁷. El beneficio ha sido reportado con la mayoría de los IBP desde el primer estudio (OPPULENT, *Omeprazole versus Placebo as Prophylaxis of Ulcers and Erosion from NSAID Treatment*), en el que el 3.6% del grupo de omeprazol (20 mg/día) desarrolló ulceraciones frente al 16.5% de los que recibieron placebo⁴⁹, hasta estudios subsecuentes que mostraron menores tasas de ulceración al administrar esomeprazol (20 o 40 mg) a usuarios de AINE o de inhibidores de la COX-2^{50,51}, o una probabilidad de permanecer libre de ulceraciones con pantoprazol del 95%⁵², por lo que esta estrategia es el estándar de tratamiento actual^{11,27}. La evidencia con los antagonistas H2 es menor, pero los metaanálisis han demostrado que una dosis simple es suficiente para prevenir úlceras duodenales, pero se requiere una dosis doble para disminuir el riesgo de úlceras gástricas⁵³, y son costo-efectivos en los modelos comparativos de estrategias que combinan antagonistas H2, IBP o misoprostol con AINE o inhibidores selectivos de la COX-2, con una reducción del 33-68% en el riesgo de EAP, pero no hay estudios controlados que evalúen su eficacia a largo plazo, y se asocian a taquifilaxia tras 4 semanas de uso²⁷.

Los bloqueadores de ácido competitivos del potasio (PCAB, *potassium-competitive acid blockers*) son el grupo más reciente de antisecretores gástricos, que han demostrado ser no inferiores a los IBP en cuanto a la curación de úlceras gástricas^{54,55}, y aunque no existen aún estudios que evalúen su utilidad como gastroprofilaxis para el uso de AINE, los estudios en

otros grupos de alto riesgo para EAP sugieren que pueden ser útiles⁵⁶.

ANÁLOGOS DE LAS PROSTAGLANDINAS (MISOPROSTOL) CON O SIN IBP MÁS AINE/INHIBIDORES DE LA COX-2

Por muchos años, el misoprostol a dosis de 400-800 µg/día se usó tanto para profilaxis primaria como para curación de la úlcera y profilaxis secundaria en usuarios de AINE. El efecto preventivo ha sido evaluado en 12 estudios controlados, con reducciones en el riesgo de EAP del 55-74% comparado con el uso de AINE y placebo, y con un beneficio mayor al usarlo durante al menos 3 meses^{27,57}. Un metaanálisis Cochrane concluyó que el misoprostol era el único fármaco que reducía el riesgo de complicaciones asociadas a úlceras⁵³. Sin embargo, debido a su mecanismo de acción presenta múltiples efectos secundarios, como fiebre, cefalea, diarrea, dolor abdominal y aumento en la actividad uterina, que son más comunes al aumentar las dosis, lo cual, al disponer de fármacos más seguros, limita su uso.

REBAMIPIDA

Es un agente derivado de quinolonas con propiedades citoprotectoras asociadas a estimulación en la secreción de PG y de moco gástrico, aumento del flujo sanguíneo y disminución del infiltrado inflamatorio. La administración de rebamipida en voluntarios sanos a los que se administró indometacina o ibuprofeno

mostró una disminución en el riesgo de gastropatía evaluada por endoscopia^{58,59}, con una correlación entre el flujo mucoso gástrico y la ausencia de erosiones antrales⁵⁹, aunque un estudio posterior no demostró efecto protector histológico en voluntarios que tomaron naproxeno⁶⁰. Un estudio en usuarios crónicos de AINE comparó la rebamipida (300 mg/día) con el misoprostol (600 µg/día) por 12 semanas y encontró tasas similares de ulceración gástrica (20.3% vs. 21.9%), pero una tasa menor de eventos adversos y menos suspensiones del tratamiento en el grupo con rebamipida⁶¹. Un estudio asiático que evaluó una base de datos multicéntrica reportó que el uso continuo de rebamipida en usuarios nuevos de AINE por osteoartritis o dolor lumbar redujo de manera significativa el riesgo de sangrado gastrointestinal en comparación con el uso intermitente⁶². Dos metaanálisis posteriores reportaron la superioridad de la rebamipida frente al placebo contra el daño gastroduodenal inducido por AINE⁶³, y uno de ellos reportó un efecto comparable a los IBP en cuanto a prevención de rupturas mucosas y un efecto aditivo al IBP⁶⁴.

PROFILAXIS PRIMARIA DE LA ENTEROPATÍA POR AINE

Al tener una patogénesis diferente, el abordaje con antisecretores gástricos no suele ser de utilidad, e incluso se ha reportado un riesgo mayor de daño intestinal, aparentemente asociado a cambios en la composición microbiana⁶⁵. Existe evidencia preliminar en series de casos o estudios abiertos con misoprostol, metronidazol, sulfasalazina y sucralfato²³. La rebamipida se ha evaluado en condiciones asociadas a ulceración de mucosas en áreas no expuestas al ácido gástrico. En un estudio, voluntarios sanos que recibieron diclofenaco por 7 días fueron asignados a recibir rebamipida o placebo, y al ser evaluados mediante videocápsula endoscópica se observó una menor tasa de daño en el grupo tratado con rebamipida⁶⁶. Un estudio similar con diclofenaco e IBP o rebamipida no halló diferencias entre los grupos⁶⁷. Un trabajo posterior comparó el efecto de agregar rebamipida o placebo en un grupo de pacientes que tomaron AAS y omeprazol, y al valorar el daño intestinal con cápsula endoscópica, aunque no se observaron diferencias en el número de erosiones en el yeyuno, la rebamipida se asoció a un número significativamente menor de rupturas mucosas en el íleon terminal a 1 y 4 semanas⁶⁸. Otro trabajo similar encontró una reducción significativa del número de rupturas mucosas ($p = 0.046$) y una mejoría en el puntaje endoscópico de daño intestinal de Lewis al comparar la rebamipida

(200 mg/día) con placebo por 8 semanas, previa administración de AAS por 3 meses, con estudio de videocápsula antes y después de iniciar tratamiento⁶⁹. En un metaanálisis posterior, la rebamipida fue superior al placebo en la prevención de lesiones intestinales (RR: 2.70; intervalo de confianza del 95%: 1.02-7.16)⁶³.

Un abordaje dirigido a corregir la disbiosis asociada a diferentes condiciones y que puede incrementar el riesgo de daño por AINE incluye la administración de probióticos, y existe evidencia preliminar de la utilidad de algunas cepas como *Lactobacillus casei*, VSL#3 y *Saccharomyces boulardii*^{70,71}.

EVENTO AGUDO

Una vez que el paciente ha desarrollado síntomas o manifestaciones endoscópicas de gastrotoxicidad por AINE, se requiere tratamiento médico o endoscópico (o ambos) con el fin de promover la curación de las erosiones o ulceraciones, y para prevenir las complicaciones derivadas de estas. Dos estudios clásicos evaluaron la tasa de curación de EAP en enfermos que tomaban activamente AINE: ASTRONAUT (*Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment*), que incluyó 541 pacientes en tratamiento continuo con AINE y úlcera péptica o > 10 erosiones gástricas asignados a omeprazol 20 o 40 mg/día o ranitidina 300 mg/día por 4-8 semanas, con un desenlace de curación de úlcera, reducción a < 5 erosiones o resolución de dispepsia, que mostró la superioridad del omeprazol sobre la ranitidina (80% y 79% vs. 63%)⁷², y OMNIUM (*Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management*), que evaluó 935 pacientes con los mismos criterios de inclusión que ASTRONAUT y encontró tasas similares de curación de la úlcera gástrica para omeprazol y misoprostol⁷³. Numerosos estudios subsecuentes han documentado la eficacia de los diferentes IBP y, de forma reciente, de los PCAB.

MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

Con la introducción de los IBP (inicialmente el omeprazol, en 1988), y actualmente con los PCAB (vono-prazán, tegoprazán y fexuprazán), el riesgo de complicaciones asociadas a EAP ha disminuido. Sin embargo, cuando llegan a presentarse tienen una alta morbimortalidad, especialmente hemorragia de tubo digestivo como resultado de la erosión de una úlcera hacia alguna arteria.

IBP INTRAVENOSOS

El pH intragástrico afecta a los mediadores de la coagulación, así como a la disolución del coágulo. A pH < 5, la actividad péptica promueve la disolución del coágulo, pero a pH > 6 se promueve la agregación plaquetaria, la pepsina es inhibida y la hemostasis optimizada. Esta es la razón por la cual se administran fármacos antiseoretos durante un evento agudo de sangrado. Los antagonistas H2 causan solo un modesto incremento en el pH intragástrico, y pueden generar tolerancia después de 7-10 días de uso; además, los metaanálisis no han mostrado una disminución en las tasas de resangrado, cirugía y mortalidad en los pacientes con úlcera péptica y sangrado tratados con antagonistas H2 por vía intravenosa⁷⁴. Los IBP han mostrado ser útiles para estabilizar el coágulo y disminuir el riesgo de resangrado. La administración de omeprazol, 80 mg en bolo intravenoso, seguido de una infusión de 8 mg/h en pacientes con úlcera péptica sangrante, disminuyó de manera significativa la tasa de resangrado a 3 y 30 días, por lo que ahora es el estándar de manejo inicial antes de la endoscopia⁷⁵. Un metaanálisis que analizó 21 estudios controlados concluyó que los IBP reducían las tasas de resangrado un 54% y la necesidad de cirugía un 41%⁷⁶. Otro metaanálisis subdividió los estudios con IBP por vía intravenosa a dosis altas o bajas, y encontró que a una infusión constante (6 mg/h) el IBP se asociaba a una disminución significativa de las tasas de resangrado, eventos quirúrgicos y mortalidad⁷⁷. Un metaanálisis Cochrane concluyó que, a pesar de la heterogeneidad de los estudios, los IBP se asociaban a una reducción modesta de los requerimientos de transfusiones y de la estancia hospitalaria⁷⁸.

PCAB

Los PCAB bloquean la secreción de ácido en forma más rápida, logran una concentración plasmática pico en 1 hora, no son afectados por el nivel previo de secreción ácida ni por la actividad de las bombas de protones, tienen un efecto de acción más prolongado y no son afectados por los alimentos. Al ser un grupo de fármacos relativamente nuevo, la evidencia de su utilidad apenas empieza a surgir⁵⁵. Un estudio retrospectivo comparó el efecto de la administración previa de pantoprazol (80 mg por vía intravenosa en dosis única) o tegoprazán (50 mg por vía oral en dosis única) sobre el grado de ulceraciones y la gravedad del sangrado, y reportó que la proporción de ulceraciones en estadio Ila o mayor según la clasificación de Forrest era significativamente menor en

el grupo premedicado con PCAB, al igual que la frecuencia de necesidad de intervención endoscópica terapéutica y la tasa de resangrado⁷⁹.

Profilaxis secundaria

Se refiere a la intervención médica en un paciente que ha tomado previamente AINE o AAS, ha desarrollado síntomas o lesiones GI, tratado con éxito, pero requiere un uso crónico, por lo que es necesaria alguna maniobra terapéutica diferente o un fármaco que reduzca el riesgo de desarrollar nuevamente síntomas o complicaciones.

SUSPENSIÓN O CAMBIO DE AINE

Esta simple maniobra disminuye las tasas de recurrencia del 50-60% al 0-2%, puede asociarse a curación del daño hasta el 95% de las veces y reduce la recurrencia del 40% al 9%³⁶, por lo que las guías clínicas recomiendan la suspensión o, cuando no sea posible, usar un inhibidor de la COX-2 a la menor dosis que controle los síntomas, y si es en forma crónica, agregar un antisecretor gástrico^{11,37,80}.

ANTISECRETORES GÁSTRICOS

Existe evidencia de la utilidad como profilaxis secundaria tanto de los IBP como de los PCAB. El estudio SCUR (*Scandinavian Collaborative Ulcer Recurrence*) evaluó 175 pacientes con historia de EAP que reiniciaron AINE y demostró que el omeprazol (20 mg/día por 3 meses) fue superior al placebo (tasa de falla del tratamiento 24.7% vs. 50%) como prevención del desarrollo de nuevas úlceras⁸¹. Los estudios ASTRONAUT y OMNIUM tuvieron una segunda fase de mantenimiento en la que se evaluó si los pacientes persistían en remisión clínica y endoscópica después de 6 meses en tratamiento médico. En ASTRONAUT, el uso continuo de omeprazol (20 mg/día) se asoció a la remisión en el 72% de los pacientes, frente a solo el 59% con ranitidina (300 mg/día)⁷². En OMNIUM, el omeprazol (20 mg/día) fue superior al misoprostol (400 µg/día), con tasas de éxito del 61% frente al 48%, y con una tasa menor de eventos adversos⁷³. Varios trabajos han evaluado la efectividad de los IBP para prevenir la recurrencia de la EAP en usuarios de AAS. En uno de ellos, el omeprazol (40 mg/día por 14 días) disminuyó en forma significativa el grado de daño y el número de erosiones gastroduodenales en comparación con placebo⁸². Esta estrategia ha demostrado su utilidad en pacientes que requieren

el uso crónico de AAS u otros agentes antiplaquetarios por problemas cardiovasculares, y que han tenido previamente EAP^{83,84}. Dos estudios recientes con diseño similar analizaron el efecto del vonoprazán, un PCAB, y reportaron que no fue inferior al lansoprazol en la prevención de la recurrencia de ulceraciones a 12 y 24 semanas asociadas al uso continuo de AINE⁸⁵ o AAS⁸⁶.

REBAMIPIDA

Se ha reportado que el uso crónico de IBP puede exacerbar el daño intestinal asociado a AINE, y existe evidencia preliminar de protección entérica con rebamipida, aunque aún es insuficiente⁸⁷.

ERRADICACIÓN DE *H. PYLORI*

La evidencia actual indica que la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de EAP en los usuarios crónicos de AINE, al parecer por daño sinérgico, con un RR de entre 2.7 y 61^{88,89}, así como las tasas de recurrencia al reexponerse a AINE, y que el tratamiento de erradicación disminuye este riesgo, incluyendo menor riesgo de desarrollo de úlceras y de complicaciones⁹⁰⁻⁹⁴, por lo que las guías actuales de dispepsia, EAP y *H. pylori*, tanto nacionales como internacionales, recomiendan buscarlo y erradicarlo en los pacientes que vayan a iniciar tratamiento a largo plazo con AINE o AAS, además de en las indicaciones habituales como EAP activa y dispepsia no investigada^{11,27,37,95-98}.

Conclusiones

- Los AINE son los fármacos más usados en todo el mundo por su capacidad para disminuir los síntomas asociados a procesos inflamatorios, especialmente en población adulta mayor. El AAS posee además acción antiagregante plaquetaria.
- Los AINE ejercen su efecto antiinflamatorio y analgésico inhibiendo la síntesis de PG, por lo que inducen efectos secundarios en diferentes órganos, y el tubo digestivo puede verse afectado en el 15-30% de los casos. Los inhibidores selectivos de la COX-2 se asocian con menor riesgo de daño gastroduodenal (2-5%).
- Los eventos adversos GI de los AINE afectan a cualquier órgano del aparato digestivo. Aunque los sitios principales son el estómago y el duodeno, con frecuencia pueden ocasionar daño intestinal, e incluyen todas las formas de EAP y sus complicaciones.
- Existen diferentes estrategias de tratamiento y prevención en los diferentes niveles de exposición:

profilaxis primaria, evento agudo, complicaciones y profilaxis secundaria.

- Para profilaxis primaria se recomienda el uso de un inhibidor de la COX-2 o un AINE de baja gastrotoxicidad, por periodos cortos de tiempo y a la menor dosis terapéutica, junto con un antisecretor gástrico durante el tiempo que dure el tratamiento. El misoprostol es una alternativa, pero puede asociarse a diarrea y aumento de la actividad uterina. La rebamipida es útil en casos de toxicidad intestinal.
- Durante un evento agudo se recomienda un IBP o un PCAB para la cicatrización de úlceras y erosiones, o en caso de sangrado estabilización del coágulo y tratamiento endoscópico si es necesario.
- Para profilaxis secundaria, la suspensión del AINE si es posible, o usar inhibidores de la COX-2 o AINE de baja gastrotoxicidad a la menor dosis terapéutica posible, junto con un IBP o un PCAB, es mejor que el misoprostol para prevenir nuevo daño en pacientes que requieren continuar tomando AINE. Hay evidencia preliminar de la utilidad de la rebamipida para la toxicidad intestinal.
- Existen menos estudios que evalúen estas estrategias en usuarios de AAS, pero la evidencia actual sugiere que las mismas estrategias por etapa son aplicables a la prevención primaria o secundaria y al daño asociado a AAS.
- La infección por *H. pylori* parece tener un efecto sinérgico en los usuarios de AINE, por lo que la evidencia sugiere que la erradicación antes de iniciar el tratamiento previene el daño, las complicaciones y las recurrencias.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

El autor declara haber sido ponente para laboratorios Carnot, Prometis Pharma y Siegfried-Rhein.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

El autor declara que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

- Vane JR, Flower RJ, Botting RM. History of aspirin and its mechanism of action. *Stroke*. 1990;21:12-23.
- Flower RJ. Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol Rev*. 1974;26:33-67.
- Brooks PM, O. Day R. Nonsteroidal antiinflammatory drugs - differences and similarities. *N Engl J Med* 1991;324:1716-25.
- Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998;104:2S-8S.
- Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med*. 2021;21:131-4.
- Brooks P. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998;104:9S-13S.
- Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology*. 2000;119:521-35.
- Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol*. 2012;65:67-74
- Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med*. 1998;104:23S-29S.
- Eisen GM, Goldstein JL, Hanna DB, Rublee DA. Meta-analysis: upper gastrointestinal tolerability of valdecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, compared with nonspecific nonsteroidal anti-inflammatory drugs among patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:591-8.
- Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM, Rivkin MS, Scheiman JM, Silverstein FE. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:728-38.
- Gómez-Escudero O. Drug-related enteropathy. En: Vannelli A, Lazar DC, editores. *Diarrhea: novel advances and future perspectives in the etiological diagnosis and management; benign anorectal disorders: an update*. London: IntechOpen; 2022. doi:10.5772/intechopen.103734.
- Adebayo D, Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? *Postgrad Med J*. 2006;82:186-91.
- Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, Haertter S, Nielsen C, Panebianco D, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:795-801.
- Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP, Blatchford O. Upper gastrointestinal hemorrhage associated with low-dose aspirin and anti-thrombotic drugs – a 6-year analysis and comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:285-89.
- Scheiman J. Optimizing cardiovascular and chemopreventive benefits of aspirin: what role for the proton-pump inhibitors? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(Suppl 1):7-8.
- Pilotto A, Franceschi M, Vitale DF, Maggi S, Casale G, Di Mario F, et al. Upper gastrointestinal symptoms and therapies in elderly outpatients, users of non-selective NSAIDs or coxibs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:147-55.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *Celecoxib Long-TERM Arthritis Safety Study*. *JAMA*. 2000;282:1247-55.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *VIGOR Study Group*. *N Engl J Med*. 2000;343:1520-8.
- Wallace JL. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research. *Am J Med*. 2001;110:19S-23S.
- Schmassmann A. Mechanisms of ulcer healing and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998;104:43S-51S.
- Sinha M, Gautam L, Shukla PK, Kaur P, Sharma S, Singh TP. Current perspectives in NSAID-induced gastropathy. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:258209.
- Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. *J Gastroenterol*. 2020;55:481-95.
- García-Rodríguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 1998;104:30S-4S.
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55:1731-8.
- Joo MK, Park CH, Kim JS, Park JM, Nam SY, Lee BE, et al. Clinical guidelines for drug-related peptic ulcer, 2020 revised edition. *Gut Liver*. 2020;14:707-26.
- Penner LS, Gavan SP, Ashcroft DM, Steinke DT, Williams R, Carr MJ, et al. Does coprescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants increase the risk of major bleeding, stroke and systemic embolism? *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88:4789-811.
- Villa Zapata L, Hansten PD, Panic J, Radcliff S, Malone DC, Horn JR, et al. Risk of bleeding with exposure to warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120:1066-74.
- Malferrheiner P, Labenz J. Does Helicobacter pylori status affect nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal pathology? *Am J Med*. 1998;103:35S-40S.
- Chan FKL, Wu JCY, Leung WK, Hui WM, Hung LCT, Lee VWY, et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial. *Lancet*. 2002;359:9-13.
- Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002;359:14-22.
- Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1411-8.
- Kikkawa A, Iwakiri R, Ootani H, Shimoda R, Tsunada S, Sakata H, et al. Prevention of the re-haemorrhage of bleeding peptic ulcers: effects of Helicobacter pylori eradication and acid suppression. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(Suppl 2):79-84.
- Zapata-Colindres JC, Zepeda-Gómez S, Montañón-Loza A, Vázquez-Ballesteros E, de Jesús Villalobos J, Valdovinos-Andraca F. The association of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal inflammatory drugs in peptic ulcer disease. *Can J Gastroenterol*. 2006;20:277-80.
- Vakil N. Peptic ulcer disease: a review. *JAMA*. 2024;332:1832-42.
- Kavitt RT, Lipowska AM, Yeboaa AA, Galnek IM. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease. *Am J Med*. 2019;132:447-56.
- Traoré O, Diarra AS, Kassogué O, Konaté A, Dicko MY, Somboro AM, et al. The clinical and endoscopic aspects of peptic ulcers secondary to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs of various origins. *PAMJ*. 2021;38:170.
- Chung SH, Jo Y, Ryu SR, Lee JH, Kim JS, Park WH, et al. Diaphragm disease compared with cryptogenic multifocal ulcerous stenosis enteritis. *World J Gastroenterol*. 2011;17:2873-6.
- Ishihara M, Ohmiya N, Nakamura M, Funasaka K, Miyahara R, Ohno E, et al. Risk factors of symptomatic NSAID-induced small intestinal injury and diaphragm disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;140:538-47.
- Yan M. Characteristics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)-induced small bowel injury identified by single-balloon endoscopy or capsule endoscopy. *Med Sci Monit*. 2017;23:S237-45.
- Moore RA. Endoscopic ulcers as a surrogate marker of NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl 3):S4.
- Yeomans ND. Approaches to healing and prophylaxis of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers. *Am J Med*. 2001;110:24S-8S.
- Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastrointestinal mucosa of patients with osteoarthritis. *Rofecoxib Oligoarthritis Endoscopy Study Group*. *Gastroenterology*. 1999;117:776-83.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1520-8.
- Lai KC, Chu KM, Wong BC, Wong WM, Hung WK, Loo CK, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med*. 2005;118:1271-8.
- Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet*. 2007;369:465-73.
- Rostom A, Muir K, Dube C, Jolicœur E, Boucher M, Tugwell P. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:818-28.
- Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Schulz-Ellermann A, McDonald TJ, Marakhouki Y. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:135-40.
- Hawkey C, Talley NJ, Yeomans ND, Jones R, Gwee KA, Thamutok K. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal anti-inflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1-9.

51. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakili N, Chan FK, Tulassay Z. Prevention of ulcers by esomeprazole in at risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:701-10.
52. Regula J, Butruk E, Dekkers CP, de Koning RW, Diez J, Richter G. Prevention of NSAID-associated gastrointestinal lesions: a comparison study pantoprazole vs omeprazole. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1747-55.
53. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicœur E. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD002296.
54. Cho YK, Choi MG, Choi SC, Chung IK, Kim JJ, Lee SW. Randomised clinical trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, or lansoprazole in the treatment of gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:789-97.
55. Simadibrata DM, Syam AF, Lee YY. A comparison of efficacy and safety of potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor in gastric acid-related diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37:2217-28.
56. Sasaki S, Ota K, Sanomura M, Abe S, Sugano K. Widespread use of proton pump inhibitors or potassium-competitive acid blocker has changed the status of gastrointestinal bleeding in patients with ischemic heart disease: real-world data from high volume centers. *BMC Gastroenterol*. 2024;24:177.
57. Raskin JB, White RH, Jaszewski R, Korsten MA, Schubert TT, Fort JG. Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers: a prospective, double-blind, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91:223-7.
58. Naito Y, Yoshikawa T, Iinuma S, Yagi N, Matsuyama K, Boku Y. Rebamipide protects against indomethacin-induced gastric mucosal injury in healthy volunteers in a double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci*. 1998;43(Suppl 9):83S-9S.
59. Kim HK, Kim JI, Kim JK, Han JY, Park SH, Choi KY, et al. Preventive effects of rebamipide on NSAID-induced gastric mucosal injury and reduction of gastric mucosal blood flow in healthy volunteers. *Dig Dis Sci*. 2007;52:1776-82.
60. Gagliano-Jucá T, Moreno RA, Zaminelli T, Napolitano M, Magalhães AF, Carvalhaes A, et al. Rebamipide does not protect against naproxen-induced gastric damage: a randomized double-blind controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:58.
61. Kim JH, Park SH, Cho CS, Lee ST, Yoo WH, Kim SK, et al. Preventive efficacy and safety of rebamipide in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal toxicity. *Gut Liver*. 2014;8:371-9.
62. Yamate S, Ishiguro C, Fukuda H, Hamai S, Nakashima Y. Continuous co-prescription of rebamipide prevents upper gastrointestinal bleeding in NSAID use for orthopaedic conditions: a nested case-control study using the LIFE study database. *PLoS One*. 2024;19:e0305320.
63. Zhang S, Qing Q, Bai Y, Mao H, Zhu W, Chen Q, et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013;58:1991-2000.
64. Cion RIA, Juyad GA, Yasay EB. Efficacy of rebamipide in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal breaks: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2026;121:526-33.
65. 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;141:1314-22.
66. Niwa Y, Nakamura M, Ohmiya N, Maeda O, Ando T, Itoh A, et al. Efficacy of rebamipide for diclofenac-induced small-intestinal mucosal injuries in healthy subjects: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *J Gastroenterol*. 2008;43:270-6.
67. Fujimori S, Takahashi Y, Gudis K, Seo T, Ehara A, Kobayashi T, et al. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *J Gastroenterol*. 2011;46:57-64.
68. Fujimori S, Takahashi Y, Gudis K, Seo T, Ehara A, Kobayashi T, et al. Aspirin-induced small bowel injuries and the preventive effect of rebamipide. *World J Gastroenterol*. 2011;17:5117-22.
69. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O, Sakata Y, Tanigawa T, Shiba M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate to severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015;10:e12330.
70. Wang X, Tang Q, Hou H, Wen Q, Shao L, Liu B. Gut microbiota in NSAID enteropathy: new insights from inside. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:679396.
71. Rekatsina M, Paladini A, Cifone MG, Lombardi F, Pergolizzi JV, Varrassi G, et al. Influence of microbiota on NSAID enteropathy: a systematic review of current knowledge and the role of probiotics. *Adv Ther*. 2020;37:1933-45.
72. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhász L, Rác I, Howard JM, Janssens EA, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1998;338:719-26.
73. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepański L, Walker DG, Barkun A, Swanell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1998;338:727-34.
74. Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1137-42.
75. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Kwok AS, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med*. 2000;343:310-6.
76. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis of proton-pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 2005;330:568.
77. Bardou M, Toubouti Y, Benhaberou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:677-86.
78. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis: proton-pump inhibitor treatment for ulcer bleeding reduces transfusion requirements and hospital stay – results from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:169-74.
79. Lim NR, Chung WC. Intravenous proton pump inhibitors vs oral potassium competitive acid blockers before endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *World J Gastrointest Endosc*. 2025;17:104234.
80. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:345-60.
81. Ekström P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Carling M, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy – a Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:753-8.
82. Scheiman JM, Behler EM, Loeffler KM, Elta GH. Omeprazole ameliorates aspirin-induced gastroduodenal injury. *Dig Dis Sci*. 1994;39:97-103.
83. Cryer B. Reducing the gastrointestinal risks of low-dose aspirin. *Gastroenterology*. 2010;138:30-3.
84. Abrignani MG, Lombardo A, Braschi A, De Giglio G, Sanna GD, Floris S, et al. Proton pump inhibitors and gastroprotection in patients treated with antithrombotic drugs: a cardiologic point of view. *World J Cardiol*. 2023;15:375-94.
85. Mizokami Y, Oda K, Funao N, Nishimura A, Soen S, Kawai T, et al. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: randomized lansoprazole-controlled noninferiority and single-blind extension study. *Gut*. 2018;67:1042-51.
86. Kawai T, Oda K, Funao N, Nishimura A, Matsumoto S, Mizokami Y, et al. Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomized phase 3 study. *Gut*. 2018;67:1033-41.
87. Tanigawa T, Watanabe T, Higashimori A, Nadatani Y, Otani K, Taira K, et al. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal damage and proton pump inhibitor-induced exacerbation of this damage by modulation of small intestinal microbiota. *PLoS One*. 2021;16:e0245995.
88. Murakami K, Okimoto T, Kodama M, Sato R, Watanabe K, Abe T, et al. Helicobacter pylori and NSAID-induced gastric ulcer in a Japanese population. *J Gastroenterol*. 2009;44:40-3.
89. Liang CM, Yang SC, Wu CK, Shih HY, Hsu PI, Lu GC, et al. Risk of recurrent peptic ulcer disease in patients receiving cumulative defined daily dose of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Med*. 2019;8:1722.
90. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002;359:14-22.
91. Chan FK. Helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30:937-52.
92. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer disease in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1411-8.
93. Chan FKL, Wu JCY, Yung MY, Hung LCT, Chung SCS, Sung JYJ, et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized trial. *Lancet*. 2002;359:9-13.
94. Schaevebeke T, Broutet N, Zerbib F, de Korwin JD, Conri C, de Mascarel A, et al. Should we eradicate Helicobacter pylori before prescribing an NSAID? Result of a placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2637-43.
95. Carmona-Sánchez R, Vázquez-Elizondo G, Rodríguez-Leal MC, Pérez-Manauta J, Remes-Troche JM, Méndez-Guerrero O, et al. Recomendaciones de buena práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la dispepsia funcional. Revisión de expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex*. 2025;90:227-51.
96. Wauters L, Dickman R, Drug V, Mulak A, Serra J, Enck P, et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *UEG J*. 2021;9:307-31.
97. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht VI/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2022;71:1-39.
98. Remes-Troche JM, Bosques-Padilla F, Cano-Contreras AD, Sánchez-Cuén JA, Velasco-Buceleary M, Morales-Arámbula M, et al. V Consenso Mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección por Helicobacter pylori. *Rev Gastroenterol Mex*. 2025; doi.org/10.1016/j.rgmx.2025.10.001.