

TRABAJOS ORIGINALES

Hemorragia digestiva alta no variceal asociada al uso del antiinflamatorios no esteroideos en Lima Metropolitana

Gustavo Salvatierra Laytén*, Liz de la Cruz Romero*, Marja Paulino Merino*, Vanesa Vidal Vidal*, Cielo Rivera Dávila*, Alicia Cano Chuquilin*, Oscar Frisancho Velarde**.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de HDA asociado al uso de Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

MATERIALES Y METODOLOGÍA: Trabajo prospectivo, descriptivo y analítico. Se evaluaron pacientes con hemorragia digestiva alta no variceal que ingresaron a los servicios de gastroenterología de los hospitales Edgardo Rebagliati Martins, Hipólito Unanue, Dos de Mayo y Cayetano Heredia, de Lima-Perú. Se excluyeron a los pacientes con cirrosis y a los que presentaron sangrado de origen variceal. El análisis del estudio se hizo con Microsoft Excell y programa estadístico EpiInfo.

RESULTADOS: Se evaluaron en trece meses a 117 pacientes (77 varones y 40 mujeres), con una edad promedio de 57.86 años (rango: 14-85 años), 63 (54%) consumían AINES, principalmente aspirina (60%), ibuprofeno (28.5%), diclofenaco (15.8%) y naproxeno (15.8%); 31% consumieron simultáneamente más de un AINE. El 65% del grupo-AINES tenía más de 60 años. Las especialidades que más recetaron AINES fueron cardiología, medicina interna y reumatología; sin embargo 55.4% los consumieron sin prescripción médica. El factor de riesgo más determinante fue la edad mayor de 65 años ($p < 0.001$). Respecto a los antecedentes patológicos la presencia de enfermedades cardiovasculares y reumatológicas fueron muy importantes ($p < 0.001$). La úlcera gástrica fue más frecuente en el grupo-AINES 31 (49%) vs 14 (26%) $p < 0.01$ y la duodenal en el grupo no-AINES 32 (59%) vs 19 (30%) $p < 0.01$; la gastritis erosiva fue 13 (20.6%) en el grupo AINES vs 18 (33%) $p < 0.01$. La presentación clínica (en el grupo-AINES) con la presencia de síndrome ulceroso y hematemesis fue significativa ($p < 0.01$). El nivel de hemoglobina al ingreso y el número de transfusiones no fue significativamente diferente en ambos grupos. En el grupo AINES 35 (55.5%) $P < 0.01$ presentaron lesiones digestivas que evolucionaron asintomáticas antes de sangrar.

CONCLUSIONES: La frecuencia de HDA no variceal asociada al uso de AINES es alta en Lima Metropolitana, especialmente en el adulto mayor, siendo la lesión mas importante la úlcera péptica, principalmente la gástrica.

PALABRAS CLAVES: antiinflamatorios no esteroideos, hemorragia digestiva alta.

* Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma (Lima-Perú)

** Departamento del Aparato Digestivo - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSALUD.

SUMMARY

PURPOSE: The purpose of this study was to evaluate the frequency of upper gastrointestinal hemorrhage associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

METHODS: This investigation was prospective, descriptive and analytical. We evaluated patients with nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage in the gastroenterological services of the Edgardo Rebagliati, Hipólito Unanue, Dos de Mayo and Cayetano Heredia Hospitals, in Lima-Peru. Patients with chronic liver diseases or variceal hemorrhage were excluded. The statistics tests were calculated using Microsoft Excel and Epiinfo Program.

RESULTS: Over the 13-month period a total of 117 patients were enrolled (77 men and 40 women); the average age was of 57.86 years (range: 14-85 years) 63 (54%) were taking NSAIDs; 60% were given aspirin, 28.5% ibuprofen 15.8% diclofenac (and 15.8% naproxen; 31% were taking simultaneously various NSAIDs; 65% was over 60 years old. More prescriptions of NSAIDs came from cardiology, internal medicine and rheumatology. However, 55.4% took them without having medical prescription. The most important risk factor was the age over 65 years ($p < 0.001$). In our study the presence of cardiovascular and rheumatic diseases were significant risk factors ($p < 0.001$). Gastric ulcer was more frequent in the group NSAIDs 31 (49%), vs 14 (26%) in the $p < 0.001$, and the duodenal ulcer in the non-NSAIDs group 32 (59%) vs 19 (30%) in $p < 0.01$; the erosive gastritis were 13 (20.6%) in the NSAIDs group vs 18 (33%) $p < 0.01$. There were significant clinical findings in the NSAIDs group with presence of ulcer syndrome and hematemesis ($p < 0.001$). The level of hemoglobin and the number of transfusions was not significantly different in the groups. In the NSAIDs group, 35 (55%) $p < 0.001$. presented digestive injuries with no evidence of symptoms before the bleeding started.

CONCLUSIONS: In this study, the association between nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage and the use of NSAIDs was significantly high in Lima, specially in elderly population, and the peptic ulcer was the most common, particularly the gastric type.

KEYWORDS: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, upper gastrointestinal hemorrhage

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son muy usados por su efectividad analgésica y antiinflamatoria a nivel mundial⁽¹⁻²⁾. Los AINES son los medicamentos más recetados por reumatólogos, traumatólogos y emergencistas⁽³⁾. Aproximadamente el 25% de los consumidores crónicos de AINES presentan reacciones adversas al medicamento^(4,5); 10 a 30% desarrollan úlcera péptica en 6 meses de tratamiento continuo⁽⁶⁻⁷⁾; además el riesgo de sangrado digestivo se cuadruplica en relación a la población general⁽⁸⁾.

Los AINES han aumentado la morbimortalidad en las poblaciones de todos los grupos etáreos, particularmente en la personas mayores de 60 años⁽⁹⁻¹¹⁾. La hemorragia digestiva alta es mas frecuente en el adulto mayor, población que está sometida a factores concurrentes potencialmente dañinos del tracto gastrointestinal⁽¹²⁻¹⁵⁾.

En 1997 Manrique⁽¹⁶⁾ encontró que el 37% de las hemorragias digestivas altas no variceales de la Unidad de Hemorragia Digestiva del Hospital Rebagliati (Lima) estuvieron relacionadas con AINES; estudios posteriores en la misma Unidad han mostrado un incremento de la incidencia anual⁽¹⁷⁾.

El objetivo general del presente trabajo fue determinar la frecuencia de hemorragia digestiva alta no variceal asociada al

consumo de AINES en Lima metropolitana, y nuestra principal justificación se basa en que ésta entidad aumenta la morbimortalidad, particularmente del adulto mayor.

Asimismo entre los objetivos específicos planteados, tratamos de investigar en nuestro medio, los AINES que mas se asocian al riesgo de sangrado, el tipo de lesión sangrante que producen y determinar las enfermedades por las cuales consumen éstos fármacos; finalmente planteamos nuestra hipótesis de que la frecuencia de hemorragia digestiva alta no variceal asociada a AINES en Lima es alta.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo es de tipo prospectivo, descriptivo y analítico, en donde nuestra población en estudio son todas personas hospitalizados por un proceso de hemorragia digestiva alta no variceal.

Nuestra población de estudio proviene de los siguientes hospitales de Lima: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Hospital Nacional Dos de Mayo, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Hospital Nacional Hipólito Unanue y el Hospital Nacional María Auxiliadora. El trabajo se realizó desde el 15 de enero del 2003 hasta el 31 de enero del 2004.

Se obtuvo la información de encuestas elaboradas y dirigidas personalmente a los pacientes. En estas encuestas

se señaló: los datos generales de paciente, sus factores de riesgo, antecedentes patológicos, antiinflamatorios que consumieron, cuadro clínico, ubicación endoscópica de la lesión gastrointestinal, unidades de sangre transfundidas, y los niveles de hemoglobina y hematocrito.

Los diagnósticos los hicieron los médicos gastroenterólogos mediante procedimientos endoscópicos que se realizaron en los hospitales antes mencionados.

El manejo de los datos estadísticos se hizo mediante el programa Microsoft EPI INFO y Excell, contándose con la asesoría y ayuda de una epidemióloga especialista en este tipo de trabajos.

Criterios de inclusión: Pacientes hospitalizados con cuadro clínico de melena y hematemesis, consumidores o no de antiinflamatorios no esteroideos, sin importar raza, sexo, condición social, antecedentes patológicos (excepto cirrosis y vrices esofágicas) ni lugar de ubicación de la lesión.

TABLA 1: GRUPO ETÁREO

	CONSUMIDORES DE AINES		NO CONSUMIDORES DE AINES	
	N	%	N	%
Menores de 19	2	2	1	1
20-29	4	3	4	3
30-39	3	3	9	8
40-49	3	3	7	6
50-59	10	9	10	9
60-69	13	11	15	13
70-79	19	16	4	3
80-89	9	8	4	3
90-99	0	0	0	0
TOTAL	63	54	54	46

*P<0.01

Las tablas 3 al 6 detallan aspectos de la historia de la enfermedad en las que los factores de riesgo (Tabla 3), antecedentes de enfermedades (Tabla 4), antecedentes del sangrado anterior y número de episodios previos al sangrado

Tabla 3. FACTORES DE RIESGO

	CONSUMIDORES DE AINES		NO CONSUMIDORES DE AINES		P	OR
	SI	%	SI	%		
Tabaquismo	12/63	19%	16/54	30%	p<0.28	0.57
Alcohol	18/63	29%	20/54	37%	p<0.43	0.68
Anticoagulantes	0/63	0%	5/54	9%	p<0.01	0
Aspirina	37/63	59%	0/54	0%	0	0
Esteroideos	3/63	5%	3/54	6%	p<1	0.85
Drogas ilícitas	2/63	3%	1/54	2%	P<1	1

Criterios de exclusión: Pacientes con antecedentes de cirrosis o que llegan a emergencia por vrices esofágicas sangrantes.

VARIABLES DEPENDIENTES: sangrado digestivo alto.

VARIABLES INDEPENDIENTES: Edad, sexo, tipo de AINES, dosis de AINES, factores de riesgo (tabaquismo, alcohol, consumo de corticoides, consumo de anticoagulantes), antecedentes patológicos, medicamentos antiulcerosos, gravedad de hemorragia (número de paquetes globulares y niveles de hematocrito o hemoglobina)

RESULTADOS

Están consignados en las tablas del 1 al 14.

La tabla 1 y 2 detallan los datos sobre edad y sexo.

TABLA 2: FRECUENCIA DE HDA *

	CONSUMIDORES DE AINES		NO CONSUMIDORES DE AINES	
	N	%	N	%
HOMBRE	42	36	35	30
MUJER	21	18	19	16
TOTAL	63	54	54	46

*p=NS

(Tabla 5 y 6 respectivamente) nos dan una apreciación de factores predisponentes y/o aparentes del sangrado digestivo en estos pacientes.

TABLA 4: ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

	CONSUMIDORES DE AINES		NO CONSUMIDORES DE AINES		p
ENF. CARDIOVASCULAR	43		12		p<0.00001
ENF. PULMONAR	10		7		NS
ENF. GASTROINTESTINAL	14		6		NS
ENF. REUMATOLÓGICA	18		3		p<0.001
ENF. ENDOCRINA	4		4		NS
ENF. INFECCIOSA	2		2		NS
ENF. RENALES	3		2		NS
CIRUGIAS	5		19		p<0.0002
OTROS	7		2		-
CAMAMA	3		0		
CAGÁSTRICO	1		0		
GLAUCOMA	1		0		
CATARATA	1		0		
PARKINSON	1		0		
CIRUGCV			2		

TABLA 5: ANTECEDENTES DE HDA

	CONSUMIDORES DE AINES		NO CONSUMIDORES DE AINES	
	N	%	N	%
SI:	25	21	22	19
NO:	38	32	32	27
TOTAL	63	54	54	46

*p=NS

La Tabla 7 describe la fase de presentación del cuadro actual de hemorragia digestiva HDA hallando la diferencia entre los que consumen y no consumen AINES.

TABLA 7: FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LA HDA

	CONSUMIDORES DE AINES/63		NO CONSUMIDORES DE AINES/54		p
	SI	%	SI	%	
HEMATEMESIS:	41	35	23	19	p<0.01
MELENA:	61	52	47	40	NS
PÉRDIDA DE CONOCIMIENTO	15	12	9	8	NS
SDULCEROSO	37	31	15	13	p<0.0007
DOLOREPIGÁSTRICO	30	25	33	28	NS

Las Tablas del 8 al 10 evalúan las características generales de la variación de la hemoglobina y hematocrito en estos pacientes y el número de paquetes que fueron

TABLA 6: NÚMERO EPISODIOS HDA ANTES DEL NUEVO INGRESO

Nº EPISODIOS	CONSUMIDORES DE AINES	NO CONSUMIDORES DE AINES
1	22	16
2	0	4
3 o más	3	2
TOTAL	25	22

*p=NS

transfundidos, y el número de de paquetes globulares transfundidos.

TABLA 8: NÚMERO DE RECEPTORES DE TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS

TRANSFUSIONES DE SANGRE	CONSUMIDORES DE AINES		NO CONSUMIDORES DE AINES	
	Nº	%	Nº	%
SI	42/63	67%	37/54	69%
NO	21/63	33%	17/54	31%

*p=NS

Tabla 9: NÚMERO DE PAQUETES TRANSFUNDIDOS

NUMERO DE PAQUETES	CONSUMIDORES DE AINES	NO CONSUMIDORES DE AINES
1 PAQUETE	7	9
2-4 PAQUETES	32	23
5 O MÁS	3	5
TOTAL	42	37

*p=NS

Tabla 10: HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO EN LOS PACIENTES CON HDA

		CONSUMIDORES DE AINES	NO CONSUMIDORES DE AINES	p
HEMATOCRITO DE INGRESO:	menor 19%	14	6	p<NS
	20-29%	29	31	
	30-más	14	12	
HEMOGLOBINA DE INGRESO	Menor 5mg/dl	6	10	p<0.02
	5 - 8 mg/dl	25	15	
	9 - 11g/dl	23	32	
	12g/dl más	3	12	

La Tabla 11 informa los resultados de la evaluación endoscópica.

Tabla 11: DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO

lesión	única	conjunta a otra lesión
Úlceragástrica	25	20
Úlcera duodenal	28	23
Gastritis erosiva	4	28
Mallory Weiss	4	8
Cáncer gástrico	2	7
Gastritis superficial	1	13
Pólipos gástricos	1	0
Papilomas	1	0

Úlcera gástrica (AINES 31/49.2% vs no-AINES 14/25.9%) p<0.01
 Úlcera duodenal (no-AINES 32/59% vs AINES 19/30%) p<0.01
 Gastritis erosiva (no-AINES 17/31.4% vs AINES 15/23.8%) p<0.01

TABLA 13. NÚMERO DE AINES CONSUMIDO

	N	%
UN AINES	43	68.2
DOS AINES	15	23.8
TRES AINES	5	7.9

DISCUSIÓN

De los 117 pacientes con hemorragia digestiva alta no variceal el 54% de los pacientes refirió haber consumido AINES (tabla 1); esta cifra es alta y supera el rango de 10 a 40 % reportada en otros trabajos^{(16) (18-19)}.

La edad promedio de los encuestados fue de 57.86 años (rango:14-85). En cuanto a la distribución por edades (Tabla 1) observamos que en el grupo-AINES la frecuencia aumenta significativamente a partir de los 60 años (65% vs 42.5%), y está directamente relacionado al mayor consumo de AINES en los adultos mayores⁽²⁰⁾.

Predominó el género masculino en los dos grupos, sin embargo no existió diferencia significativa cuando se compararon cada uno de los géneros entre ellos (Tabla 2).

Las drogas ilícitas consumidas en el grupo-AINES fueron marihuana y cocaína (simultáneamente) y solo marihuana; en el otro grupo uno consumía marihuana. (Tabla 3).

Se conocen algunos factores que sumados al consumo de antiinflamatorios pueden aumentar el riesgo de

Finalmente las Tablas 12 a la 14 describen las características del AINE consumido y que especialidad fue el principal prescriptor.

TABLA 12: AINES CONSUMIDO

	Único	Combinado	n	%
Aspirina	24	14	38	60.3
Ibuprofeno	7	11	18	28.5
Diclofenaco	5	5	10	15.8
Naproxeno	3	7	10	15.8
Piroxicam	3	4	7	11.1

TABLA 14: ESPECIALIDADES QUE RECETAN AINES: FRECUENCIA

NOMBRE	N°	%
Cardiología	20	43%
Medicina Interna	12	26%
Reumatología	7	15%
Gastroenterología	2	4%
Endocrinología	3	7%
Odontología	2	4%
TOTAL	46	100%

hemorragia digestiva alta, entre los principales podemos mencionar la edad mayor de 65 años, tabaquismo, alcoholismo, consumo de corticoides o anticoagulantes y el antecedente de haber sufrido hemorragia digestiva⁽²¹⁻²⁴⁾.

En nuestro trabajo fueron determinantes el factor edad (mayor de 65 años) en el grupo-AINES; y el uso de anticoagulantes en el grupo-no AINES; asimismo podemos verificar que en ambos grupos el porcentaje de tabaquismo y consumo de alcohol fueron altos (Tabla 3).

La presencia de afecciones cardiovasculares es alta en el grupo-AINES (68.2% vs 22.2%) (p<0.0001); y es la principal razón por la que consumen aspirina (efecto antiplaquetario). La frecuencia de problemas de origen reumatológico también fue significativa 28.5% vs 5.5% (p<0.001) (Tabla 4).

En cuanto al antecedente de hemorragia digestiva como factor de riesgo, no encontramos diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos [p<0.9]. (tabla 5 y 6).

La presentación clínica muestra una diferencia significativa entre ambos grupos con respecto a la hematemesis

($p < 0.01$); asimismo alcanzó significación la presencia de síndrome ulceroso. (Tabla 7). El porcentaje de sujetos del grupo-AINES con lesiones asintomáticas fue 55.5%.

El número de transfusiones no fue significativamente diferente al comparar ambos grupos ($p < 0.83$) (tabla 8 y 9).

Respecto a los niveles de hematocrito y hemoglobina (de ingreso) no encontramos diferencia significativa en ambos grupos; sin embargo debemos de resaltar el alto porcentaje de pacientes con niveles menores de 8 g de hemoglobina en ambos grupos 49% vs 46% [$p < 0.02$] (Tabla 10).

La úlcera péptica es la causa más común de HDA. En nuestro trabajo hemos encontrado más úlceras gástricas – sangrantes en el grupo-AINES (49.2% vs 25.9%); y al contrario, más úlceras duodenales en el grupo-no AINES (59% vs 30%) (Tabla 11).

En otras revisiones se reportan que la coexistencia de ambas úlceras se encuentran en aproximadamente 11%⁽²⁵⁾, en nuestro trabajo hemos hallado que el 9% presenta ambas lesiones.

La gastritis erosiva en el grupo-AINES fue de 23.8% vs 31.4% del otro grupo, alcanzando una diferencia estadísticamente significativa.

El AINE más involucrado fue la aspirina 38 (60.3%), en 14 (22%) se consumió simultáneamente otro AINES; el segundo más frecuentemente recetado es el ibuprofeno 19 (28.5%), en 11 (17.4%) fue combinado con otros AINES; diclofenaco se recetó en 10 (15.8%), naproxeno en 10 (15.8%) y piroxicam en 7 (11%).(Tabla 12).

El riesgo que tiene una persona no consumidora de ASA, para presentar un proceso de hemorragia digestiva es de 1 en 100000, pero cuando se consume ASA, este riesgo aumenta 2 a 3 veces⁽²⁶⁾.

Otro punto importante a tratar es el consumo simultáneo de varios AINES; si bien la mayoría manifestó haber ingerido un solo AINE 42 (66.6%), 20 (31.7%) consumieron simultáneamente dos o incluso tres AINES respectivamente (tabla 13). Ya se conoce que el uso simultáneo de varios AINES aumenta el riesgo de HDA⁽²⁷⁾.

El tiempo de consumo de los AINES es importante, el riesgo (aún de la ASA de 75 mg) se incrementa sustancialmente luego de 3 meses a pesar de los cuidados necesarios⁽²⁸⁻³⁰⁾. En nuestro estudio 52.3% las habían consumido más de treinta días.

Con respecto al tiempo de consumo de los antiinflamatorios, 33 de los consumidores de AINES manifestaron haber consumido el medicamento por más de 1 mes, 10 lo hicieron entre 8 y 29 días, y 5 lo tomaron por un día e inmediatamente se presentó la hemorragia.

Hay un punto muy interesante y es que el 76% de pacientes –usuarios crónicos de AINES- encuestados no

recibió recomendaciones sobre para el uso apropiado de estos medicamentos.

En el grupo-AINES hemos determinado que 46 (73%) las recibieron con prescripción médica y 17 (26.9%) sin prescripción (automedicación, consejos de familiares, etc.).

De estas 46 prescripciones hemos determinado que 20 (43%) fueron por cardiólogos, 12 (26%) por internistas, 7(15%) por reumatólogos, 2(4%) por gastroenterólogos, 3 (7%) por endocrinólogos y 2 (4%) por odontólogos (tabla 14).

La automedicación de AINES es otro problema y se observa mucho en los países en desarrollo. La venta «libre» de algunos de éstos productos -sin necesidad de receta médica- en Europa y Estados Unidos, sirve como ejemplo, y naturalmente agrava la situación⁽²²⁾.

Es así, que en Europa, en el 2002, hubo un aumento del 13% en la prescripción de AINES (no incluyendo la ASA) y de un 460% en las prescripciones de ASA⁽²⁰⁾. Al ver este ostentoso aumento en la prescripción y automedicación de ASA, se han creado guías de manejo y uso adecuado de AINES⁽³¹⁻³⁵⁾.

En el Perú el uso creciente de los AINES es un problema de salud pública por los siguientes factores: crecimiento de la población geriátrica, la automedicación de estos productos – estimulada incluso por televisión-, el expendio libre de receta médica y la carencia de programas educativos que alerten de sus problemas colaterales.

Recomendamos evitar el uso indiscriminado de AINES, promoviendo las indicaciones específicas a través de guías; seleccionar a los pacientes con alto riesgo de hemorragia asociada a AINES para indicar medidas preventivas reconocidas; y hacer conciencia de que aún la «profilaxis cardiaca» con ASA en baja concentración, puede traer consecuencias no deseadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. WOLFE MM, LICHTENSTEIN DR, SINGH G. Gastrointestinal Toxicity of Non-steroidal Antiinflammatory Drugs. *N Engl J Med* 1999; 340:1888-1899 .
2. LEE M, FELDMAN M. The aging stomach: implications for NSAID gastropathy. *Gut* 1997;41:425-426
3. Seager JM, Hawkey CJ. Indigestion and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2001;323:1236-1239.
4. SOLOMON DH, GURWITZ JH. Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly: is advanced age a risk factor?. *Am J Medicine* 1997;102:208-215.
5. WEIL J, LANGMAN MJ, WAINWRIGHT P. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:27-31.

6. SPIEGEL BM, CHIOU CF AND OFMAN JJ. Minimizing complications from non steroidal anti-inflammatory drugs: cost effectiveness of competing strategies in varying risk groups. *Arthritis Rheum* 2005; 53:185-197.
7. FORTUN PJ AND HAWKEY CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:169-175.
8. HAWKEY CJ. Non steroidal antiinflammatory drugs and peptic ulcers. *BMJ* 1990; 300:278-284.
9. PERTUSI RM, GODWIN KS, HOUSE JK, et al. Gastropathy induced by non-steroidal antiinflammatory drugs: prescribing patterns among geriatric practitioners. *J Am Osteopath Assoc* 1999; 99:305-310.
10. JONES RH, TAIT C. Gastrointestinal side effects of NSAIDs in the community. *Br J Clin Pract* 1995;49:67-70.
11. ALLISON MC, HOWATSON AG, TORRANCE CJ, LEE FD, AND RUSSELL RI. Gastrointestinal damage associated with the use of non-steroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327:749-754
12. ROSENSTOCK S, JØRGENSEN T, BONNEVIE O AND ANDERSEN L. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults. *Gut* 2003;52:186-193.
13. SINGH G. Recent considerations in non-steroidal antiinflammatory drugs gastropathy. *Am J Med* 1998; 105: 31S-38S.
14. LARKAI EN, SMITH JL, LIDSKY MD, GRAHAM DY. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic non-steroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987;82:1153-1158.
15. RIVAS WONG L, CELESTINO A, CASTILLO T, YRIBERRY S, ROMÁN R. Incidencia de los factores etiológicos ambientales (*Helicobacter pylori* y antiinflamatorios no esteroideos) que se relacionan con la úlcera péptica y su influencia en la aparición de la hemorragia digestiva. *Enfermedades del Aparato Digestivo (Lima)* 2001; 4:22-29.
16. MANRIQUE TEJADA P. Hemorragia digestiva alta asociada al consumo de antiinflamatorios no esteroideos. Tesis de segunda especialización, Universidad Nacional de San Agustín, Arequipa 1998.
17. MORALES R, FRISANCHO O, ROSAS L, RETAMOZO P. Hemorragia digestiva alta no variceal asociada al uso de antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Gastroenterol Perú* 2001; 21: 513-514.
18. HENRY D, LIM LL, GARCIA RL, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *British Medical Journal* 1996; 312:1563-1566.
19. HIGHAM J, KANG JY, MAJEED A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut* 2002; 50:460-464.
20. PATRONO C, COLLIER B, DALEN JE, FITZGERALD GA, FUSTER V, GENT M, HIRSH J, ROTH G. Platelet-Active Drugs. The Relationships Among Dose, Effectiveness and Side Effects. *Chest*. 2001;119:39s-63s.
21. BAILEY JD, BAILEY RJ, FEDORAK R. A profile of patients on ASA or NSAID hospitalized with gastrointestinal perforation. *Can J Gastroenterol* 1995; 9: 387-392.
22. TAMBLYN H, BERKSON L, DAUPHINEE WD, et al. Unnecessary prescribing of NSAIDs and the management of NSAID related gastropathy in medical practice. *Ann Intern Med* 1997; 127:429-438.
23. THIEFIN G AND JOLLY D. Impact of *Helicobacter pylori* infection on the risk of gastroduodenal ulcer in patients treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;3:45-57.
24. JACOBSEN RB AND PHILLIPS BB. Reducing clinically significant gastrointestinal toxicity associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Pharmacother* 2004; 38:1469-1481.
25. RUSELL RI. Defining patients at risk of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 1:14s-8s.
26. STEEN KS, LEMS WF, AERTSEN J, BEZEMER D, DIJKMANS BA. Incidence of clinically manifest ulcers and their complications in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:443-7.
27. SAVAGE RL, MOLLER PW, BALLANTYNE CL, WELLS JE. Variation in the risk of peptic ulcer complications with nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *Arthritis Rheum* 1993; 36:84-90.
28. CRYER B. Gastrointestinal safety of low-dose aspirin. *Am J Manag Care* 2002; 8:701- 708.
29. SORENSEN HT, MELLEMKJNER I, BLOT WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2218-24.
30. KELLY JP, KAUFMAN DW, JURGELON JM, SHEEHAN J, KOFF RS, SHAPIRO S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996;348:1413-6.
31. MOREIRA VF Y LÓPEZ SAN ROMÁN A. Alteraciones digestivas por antiinflamatorios no esteroideos

-
- (Información al paciente). *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96:732.
32. DUBOIS RW, MELMED GY, HENNING JM, LAINE L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2 specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2004; 19:197-208.
33. EKSTROM P., CARLING L, WETTERHUS S. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:753-758.
34. CROFFORD LJ. Rational Use of Analgesic and Anti-inflammatory Drugs. *N Engl J Med* 2001;345:1844-1846.
35. LANZA FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2037-2046.