



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Revisión sistemática y metaanálisis: inhibidores de bomba de protones y riesgo de lesiones en el intestino delgado y colon en adultos usuarios de ácido acetil salicílico y/o anti inflamatorios no esteroideos**

**Javier Francisco Estarita Guerrero**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Programa de Gastroenterología  
Bogotá, Colombia

2017



# **Revisión sistemática y metaanálisis: inhibidores de bomba de protones y riesgo de lesiones en el intestino delgado y colon en adultos usuarios de ácido acetil salicílico y/o anti inflamatorios no esteroideos**

**Javier Francisco Estarita Guerrero**

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:

**Especialista en Gastroenterología**

Director:

MD. William Otero Regino

Línea de Investigación:

Gastroenterología

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Programa de Gastroenterología

Bogotá, Colombia

2017



A Mis padres, Heberto y Ana, que me impulsaron a luchar por mis sueños.

A Carolina, compañera incansable, que en las buenas y en las malas ha sido apoyo, compañía, fuerza.

A Dios, que en cada paso del camino está.



## **Agradecimientos**

Al Dr. William Otero, que en todo este proceso ha sido un mentor esforzado, impulsándome siempre a la excelencia.

A mis profesores, que contribuyeron y siguen contribuyendo con mi formación.

A James Yurgaky, Hernando Marulanda y Adán Lúquez, amigos, compañeros de aprendizaje y hermanos de batalla.

A Liliana Oino, Alejandra Figueroa y Eliana Cárdenas, por su innegable colaboración.

Al Dr. Hernando Gaitán y la Dra. Kelly estrada, sin quienes este trabajo no habría sido posible.



## Resumen

**Introducción:** Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y el ácido acetil salicílico (ASA), son medicamentos ampliamente utilizados. El uso de AINEs y ASA se asocia con mayor riesgo de sangrado gastrointestinal alto. La combinación con inhibidores de bomba de protones (IBP) disminuye considerablemente el riesgo de sangrado digestivo alto asociado al uso de estos. Sin embargo, hay evidencia creciente de que la combinación de AINEs y ASA con IBP se asocia con un mayor riesgo de lesiones y sangrado en el tracto gastrointestinal medio y bajo. El objetivo de éste estudio es evaluar la evidencia disponible y determinar el riesgo de lesiones en el intestino delgado y colon en aquellos pacientes usuarios de la combinación AINEs y/o ASA e IBP.

**Materiales y métodos:** Metaanálisis. Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados en los últimos 20 años, que incluyeran pacientes mayores de 18 años, que fueran usuarios de ASA y/o AINEs durante un mínimo de 7 días y que tuvieran manejo concomitante con IBP, no hubo restricción de idiomas. Los desenlaces primarios fueron sangrado digestivo bajo, perforación intestinal y ulceración intestinal, sin embargo, se evaluaron todos los desenlaces de seguridad.

**Resultados:** Se incluyeron 17 estudios (13794 sujetos) en los que se evaluaron los desenlaces de interés (sangrado gastrointestinal bajo, úlcera intestinal, perforación intestinal). El 60% de los estudios fueron financiados por la industria farmacéutica. Hubo un seguimiento entre 1 y 60 semanas, las indicaciones para el uso de AINEs y/o ASA fueron patologías osteomusculares (43%), profilaxis cardiovascular (37%) y sujetos sanos de estudio (18%). La combinación de ASA y/o AINEs con IBP no mostró un riesgo mayor de sangrado gastrointestinal bajo, al compararse con placebo (OR=1.66 IC95%: 0,39-7,17 I<sup>2</sup>=0%), pero si para la presencia de ulceración intestinal (OR= 7.08 IC95%: 3.93-12.77, I<sup>2</sup>=0%) al comparar la combinación AINEs no selectivos + IBP con el uso de COX2 + placebo y al comparar la combinación de COX2+IBP vs AINEs + placebo (OR=8.52

- X Revisión sistemática y metaanálisis: inhibidores de bomba de protones y riesgo de lesiones en el intestino delgado y colon en adultos usuarios de ácido acetil salicílico y/o anti inflamatorios no esteroideos
- 

IC95%: 4.49-16.19). no se encontraron estudios que evaluaran la presencia de perforación intestinal.

Conclusiones: No hay asociación entre el uso de AINEs/ASA+IBP con sangrado digestivo bajo. La combinación de AINEs/ASA+IBP se asocia mayor riesgo de ulceración intestinal al compararlos con COX2. En los pacientes con indicación de analgesia con COX2, debe preferirse su uso individual sobre la combinación con IBP. Son necesarios más estudios que evalúen el perfil de seguridad de la combinación.

**Palabras clave: AINEs, ASA, IBP, anti inflamatorios no esteroideos, ácido acetil salicílico, inhibidores de bomba de protones, sangrado digestivo bajo, ulceración intestinal, metaanálisis.**

## Abstract

**Background:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and acetylsalicylic acid (aspirin) are widely used drugs. The use of NSAIDs and aspirin is associated with an increased risk of upper gastrointestinal bleeding. Combination with proton pump inhibitors (PPI) considerably reduces the risk of upper gastrointestinal bleeding associated with the use of these. However, there is increasing evidence that the combination of NSAIDs and aspirin with PPIs is associated with an increased risk of injury and bleeding in the middle and lower gastrointestinal tract. The objective of this study is to evaluate the available evidence and determine the risk of lesions in the small intestine and colon in those patients using the combination of NSAID and / or aspirin and PPI.

**Materials and methods:** Meta-analysis. We conducted a search of randomized clinical trials in the last 20 years, which included patients older than 18 years, who were users of aspirin and / or NSAIDs for a minimum of 7 days and had concomitant management with PPI, there was no language restriction. The primary outcomes were lower gastrointestinal bleeding, intestinal perforation and ulceration. However, all safety outcomes were evaluated.

**Results:** We included 17 studies (13,794 subjects) in which the outcomes of interest were evaluated (lower gastrointestinal bleeding, intestinal ulcer, intestinal perforation). 60% of the studies were funded by the pharmaceutical industry. There was a follow-up between 1 and 60 weeks; the indications for the use of NSAIDs and / or ASA were musculoskeletal disorders (43%), cardiovascular prophylaxis (37%), and healthy study subjects (18%). The combination of ASA and / or NSAIDs with PPI did not show a higher risk of lower gastrointestinal bleeding when compared to placebo (OR = 1.66 IC95%: 0.39-7.17 I2 = 0%), but it did for the presence of intestinal ulceration (OR = 7.08 IC95%: 3.93-12.77, I2 = 0%) when comparing the combination non-selective NSAID + PPI with the use of cyclooxygenase 2 inhibitors (COX2) + placebo and the combination of COX2 + PPI vs NSAID + placebo (OR = 8.52 IC95%: 4.49-16.19). no studies were found that evaluated the presence of intestinal perforation.

**Conclusions:** There is no association between the use of NSAIDs / aspirin and PPIs with low digestive bleeding. The combination of NSAIDs / aspirin and PPIs is associated with an increased risk of intestinal ulceration when compared to COX2. In patients with

XII Revisión sistemática y metaanálisis: inhibidores de bomba de protones y riesgo de lesiones en el intestino delgado y colon en adultos usuarios de ácido acetil salicílico y/o anti inflamatorios no esteroideos

---

indication for analgesia with COX2, individual use over combination with PPIs should be preferred. More studies are needed to evaluate the safety profile of the combination.

**Keywords: NSAIDs, aspirin, PPIs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid, proton pump inhibitors, lower gastrointestinal bleeding, intestinal ulceration, meta-analysis.**

# Contenido

	Pág.
<b>Resumen</b> .....	<b>IX</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	<b>XV</b>
<b>Lista de tablas</b> .....	<b>XVI</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Capítulo 1: Marco teórico</b> .....	<b>3</b>
1.1 Objetivo.....	3
1.2 Descripción de la condición.....	3
1.3 Descripción de la intervención .....	5
1.4 Cómo funciona la intervención .....	6
1.5 Por qué es importante hacer esta revisión .....	8
<b>2. Capítulo 2: Métodos</b> .....	<b>11</b>
2.1 Criterios para considerar los estudios de esta revisión .....	11
2.1.1 Tipos de estudio .....	11
2.1.2 Tipos de participantes .....	11
2.1.3 Tipo de intervenciones .....	11
2.1.4 Tipo de resultados .....	11
2.2 Métodos de búsqueda .....	12
2.2.1 Búsquedas electrónicas .....	12
2.2.2 Otras fuentes de datos .....	14
2.3 Selección y análisis .....	14
2.3.1 Selección de estudios.....	14
2.3.2 Medición de riesgo de sesgo en estudios incluidos .....	15
2.3.3 Medición de la heterogeneidad y medida del efecto .....	15
2.3.4 Unidad de análisis .....	16
2.3.5 Medición de sesgo de publicación .....	17
2.3.6 Síntesis de datos .....	17
2.3.7 Análisis por sub grupos .....	17
2.3.8 Análisis de sensibilidad .....	18
2.4 Consideraciones éticas .....	18
<b>3. Capítulo 3: Resultados</b> .....	<b>19</b>
3.1 Resultados de la selección de ensayos clínicos controlados.....	20
3.1.1 Reportes de seguridad .....	25
3.1.2 Estudios excluidos.....	27
3.2 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos .....	27

---

3.2.1	Aleatorización (sesgo de selección).....	27
3.2.2	Cegamiento (sesgo de desempeño y de detección) .....	28
3.2.3	Datos de desenlace incompletos (sesgo de desgaste) .....	28
3.2.4	Reporte selectivo (sesgo de notificación) .....	28
3.2.5	Otros sesgos potenciales .....	29
3.3	Resultados primarios.....	30
3.4	Resultados secundarios .....	32
<b>4.</b>	<b>Capítulo 4: Discusión .....</b>	<b>37</b>
4.1	Fortalezas y limitaciones .....	39
4.2	Acuerdos o desacuerdos con otros estudios o revisiones: .....	40
<b>5.</b>	<b>Conclusiones .....</b>	<b>43</b>
<b>A.</b>	<b>Anexo: Estudios excluidos .....</b>	<b>45</b>
<b>B.</b>	<b>Anexo: Resultados de metaanálisis .....</b>	<b>46</b>
<b>C.</b>	<b>Anexo: Resumen de los desenlaces con calificación de la evidencia .....</b>	<b>48</b>
	<b>Bibliografía .....</b>	<b>53</b>

## Lista de figuras

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 3-1:</b> Diagrama PRISMA de resultados de la búsqueda y selección de estudios .....	19
<b>Figura 3-2:</b> Diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de reportes de seguridad. ....	26
<b>Figura 3-3:</b> Riesgo de sesgo global.....	29
<b>Figura 3-4:</b> Resumen de riesgos de sesgo .....	29
<b>Figura 3-5:</b> Funnel Plot estudios incluidos .....	30
<b>Figura 3-6:</b> Forest Plot Sangrado Gastrointestinal bajo.....	31
<b>Figura 3-7:</b> Forest Plot para úlcera intestinal .....	32
<b>Figura 3-8:</b> Anemia .....	32
<b>Figura 3-9:</b> Esomeprazol vs placebo.....	33
<b>Figura 3-10:</b> Omeprazol vs placebo .....	33
<b>Figura 3-11:</b> Esomeprazol vs Placebo: gastritis erosiva .....	34
<b>Figura 3-12:</b> Duodenitis erosiva: esomeprazol vs placebo .....	34
<b>Figura 3-13:</b> Esofagitis erosiva: esomeprazol cualquier dosis.....	35

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1-1:</b> Farmacocinética de varios IBP disponibles en el mercado .....	7
<b>Tabla 3-1:</b> Características de los estudios incluidos .....	21
<b>Tabla 3-2:</b> Características de los estudios incluidos II .....	23

# Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y el ácido acetil salicílico (ASA), son medicamentos ampliamente utilizados, tanto por su efectividad analgésica, como por su utilidad en la profilaxis cardiovascular. Sin embargo éstos no son medicamentos inocuos, asociándose frecuentemente con eventos adversos en el tracto digestivo superior, siendo la complicación más relevante el sangrado gastrointestinal alto.

Tras la introducción de los inhibidores de bomba de protones en la década de 1980, éstos se han convertido en la principal estrategia para evitar los eventos adversos en el tracto gastrointestinal asociados al uso de ASA y AINEs, disminuyendo significativamente la incidencia de los mismos. Sin embargo el efecto protector de la combinación de ASA y AINEs no se extiende al intestino delgado y colon y recientemente ha aparecido en la literatura, evidencia de que la combinación podría asociarse con un mayor número de eventos adversos en el intestino delgado y colon.

El objetivo del presente metaanálisis, es evaluar la evidencia disponible sobre la asociación de la combinación de ASA y/o AINEs con IBP y el riesgo de presentar eventos adversos en intestino delgado y colon.



# **1. Capítulo 1: Marco teórico**

## **1.1 Objetivo**

Determinar los principales resultados en seguridad para lesión del intestino delgado y colon, del uso de inhibidores de bomba de protones en adultos usuarios de ácido acetil salicílico y/o anti inflamatorios no esteroideos.

## **1.2 Descripción de la condición**

Los inhibidores de la ciclooxigenasa, en particular los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y ácido acetil salicílico (ASA), son un grupo de medicamentos ampliamente utilizados por su versatilidad como analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios (1); Se calcula que 17 millones de estadounidenses utilizan AINEs cada día y con el aumento en la expectativa de vida, se espera que haya un incremento dramático en la prevalencia de enfermedades crónicas dolorosas y degenerativas, la cual estará asociada a un aumento similar en la prescripción de analgésicos (2) (3). A su vez, la mayor expectativa de vida, de la mano con el aumento de morbilidad cardiovascular y la creciente prevalencia de obesidad, con sus consecuencias en la mortalidad por causa cardiovascular, han generado prácticas en salud, extendidas a todos los niveles de atención que indican el uso de terapia antiagregante con ASA a dosis bajas como prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares.

La toxicidad gastrointestinal de los AINEs, se encuentra ampliamente descrita en la literatura, con morbilidad y mortalidad significativa asociada a la enfermedad por úlcera gástrica y duodenal (4). La mayoría de los eventos adversos asociados a los inhibidores de la ciclooxigenasa son secundarios a su mecanismo de acción, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, dentro de la lista, se enumera los efectos renales, hepáticos, cardiovasculares, pulmonares, hematológicos y gastrointestinales, siendo éstos últimos los

#### 4 Revisión sistemática y metaanálisis: inhibidores de bomba de protones y riesgo de lesiones en el intestino delgado y colon en adultos usuarios de ácido acetil salicílico y/o anti inflamatorios no esteroideos

---

más frecuentes. Aproximadamente 25% de los pacientes usuarios crónicos de AINEs desarrollarán úlceras (5) (6) y de 2 a 4% sangrarán o se perforarán (7). A consecuencia de estos eventos se estiman más de 100.000 admisiones hospitalarias al año en los EEUU y entre 7.000 y 10.000 muertes en los grupos de alto riesgo (8). La toxicidad gastrointestinal de los AINE es de origen multifactorial; Los AINEs son ácidos carboxílicos, con un pKa entre 3.50 (ASA) y 4.85 (ibuprofeno) (9), una vez absorbidos en la mucosa gástrica de pH neutral, son ionizados y quedan temporalmente atrapados en las células epiteliales, donde pueden dañarlas, sin embargo éste efecto tópico parece ser de poca importancia en la patogénesis de la gastropatía inducida por AINEs, ya que se ha observado la aparición de úlceras gástricas o duodenales en animales y humanos, aún con el uso de presentaciones endovenosas o intramusculares (10).

Las mucosas gástrica y duodenal utilizan la ciclooxigenasa 1 (COX 1) para la producción de prostaglandinas que protegen la mucosa (11) mediante la estimulación de la secreción de mucina y bicarbonato por parte de las células epiteliales, lo que retarda la difusión de la pepsina y el ácido del lumen a la mucosa (12), por lo cual, se considera que la inhibición de la ciclooxigenasa 1 posterior a la absorción del medicamento, es un mecanismo causal importante en la patogénesis del daño gastrointestinal causado por los AINEs.

Hay varios factores que se asocian con la aparición de complicaciones con el uso de AINEs como son las dosis más elevadas, la mayor edad, historia de úlcera previa, toxicidad por AINEs y el uso de glucocorticoides. Sin embargo, el determinante más importante en la aparición de la toxicidad gastrointestinal, es la duración del tratamiento, tiempos menores a una semana conllevan un riesgo bajo de complicaciones (13).

Aunque la evidencia referente a la toxicidad gastroduodenal de los AINEs está ampliamente documentada con el advenimiento de la enteroscopia y la video cápsula, hay datos crecientes sobre la susceptibilidad del intestino delgado y el colon a los efectos deletéreos de los AINEs (14) (15) (16). La región íleocecal es particularmente vulnerable a los efectos tóxicos de los AINEs. La enteropatía inducida por AINEs ha sido descrita en varios estudios, documentándose inflamación, utilizando gamagrafía con leucocitos marcados con Indium-111 (16), así como perforación y sangrado (17).

La patogénesis de la enteropatía inducida por AINEs parece ser diferente a la observada en la gastropatía inducida por AINEs; se requiere una concentración local alta del metabolito activo tras la ingesta o la excreción biliar para aumentar la permeabilidad intestinal, requisito indispensable para la enteropatía inducida por AINEs (18). Este efecto, que al parecer está asociado con el sobre crecimiento bacteriano es mucho más probable que ocurra con aquellos AINEs que tienen circulación entero hepática; la secreción de la droga en las sales biliares lleva a exposición a repetición de la mucosa intestinal a la droga tóxica (19). El otro mecanismo mediante el cual los AINEs podrían ejercer su efecto tóxico es el de lesión mucosa localizada; apoyando esta teoría, están las observaciones de cápsulas de AINEs halladas en los sitios donde hay úlceras perforadas, la presencia de demarcaciones en las zonas de lesión mucosa y que generalmente el compromiso es más marcado en el íleon distal y el colon proximal (20) (15).

Como mecanismos fisiopatológicos, se plantea la inhibición de las prostaglandinas protectoras, las alteraciones en el flujo sanguíneo y el aumento en la permeabilidad del intestino delgado con la invasión de factores lumenales (14). Finalmente el daño en la mucosa lleva a inflamación y ulceración, con la posterior fibrosis reparativa y formación de estenosis.

Debido a su amplio uso en la práctica clínica y el equivalente riesgo de complicaciones, se han intentado diversas estrategias para disminuir las complicaciones asociadas al uso de AINEs, siendo la más importante la supresión de la secreción de ácido gástrico mediante el uso de inhibidores de bomba de protones. (21) (22).

### **1.3 Descripción de la intervención**

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) fueron introducidos en la década de los 80 como parte del manejo de las enfermedades relacionadas con el ácido gástrico (23), El omeprazol, primer IBP producido, demostró rápidamente ser clínicamente superior a los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> de histamina. Con el paso del tiempo aparecieron nuevas moléculas en las que se realizaron modificaciones a la estructura básica del medicamento, con cambios en su farmacocinética, pero con eficacia similar al omeprazol: lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol y dexlansoprazol. (24).

En la actualidad las indicaciones de los inhibidores de bomba de protones son varias, incluye el manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (25), la dispepsia (26), la prevención del sangrado gastrointestinal en el paciente hospitalizado con factores de alto riesgo (27) (28) y la prevención del sangrado en el paciente usuarios de AINEs (29).

## 1.4 Cómo funciona la intervención

Todos los inhibidores de bomba de protones actúan al inhibir la H-K-ATPasa; comparten una estructura similar, con cambios a nivel de sus sustituciones. Al ser piridinas protonables, con pKa entre 3.9 y 5.0, se acumulan específica y selectivamente en el canalículo secretor, un espacio marcadamente ácido en la célula parietal (30), para convertirse en cationes permanentes, que interactúan con la superficie externa de la H-K-ATPasa que está de cara al lumen del espacio secretor de la célula parietal, lo que resulta en la formación de un enlace disulfuro con la cisteína 813 lo que conlleva a una inhibición duradera de la secreción gástrica ácida.

Los IBP son los inhibidores más potentes de la secreción gástrica (30), son más efectivos cuando la célula parietal es estimulada a secretar ácido en el período postprandial, relación que tiene múltiples implicaciones clínicas al momento de administrarlos. Ya que la cantidad de H-K-ATPasa presente en la célula parietal es más elevada tras un ayuno prolongado, los IBP deberían administrarse antes de la primera comida del día, en aquellos pacientes en los que sea necesario, podría administrarse una segunda dosis antes de la cena.

Para evitar disminuir sus efectos inhibitorios en la secreción ácida, no deberían darse en conjunto con Anti H<sub>2</sub>, prostaglandinas, análogos de la somatostatina u otros anti secretores (30). En la Tabla 1-1 se puede observar la farmacocinética de varios IBP disponibles en el mercado.

**Tabla 1-1:** Farmacocinética de varios IBP disponibles en el mercado

IBP	Biodisponibilidad (%)	Vida media (h)	Unión a proteínas (%)	Tiempo concentración pico	Presentación
Omeprazol	30-40	0.5- 1.0	95	0.5-3.5	20 mg capsula 40 mg ampolla
Lansoprazol	80	1.5	97	1.7	30 mg cápsula
Pantoprazol	77	1.9	98	2-4	Cápsulas de 20 y 40 mg Ampollas de 40 mg
Rabeprazol	52	0.7-1.5	96.3	1.6-5	Comprimido 10 mg Comprimido 20 mg
Esomeprazol	64-89	1.5	97	1.6	Comprimido 20 mg Comprimido 40 mg
Deslansoprazol	80	1-2	96.1	Pico 1: 1 Pico 2: 4	Comprimido 30 mg Comprimido 60 mg

Modificado de Barone JA and Horn JR. Comparative pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Managed Care* 2001; 10 (10) 11-16

Se ha encontrado evidencia variable con respecto a los efectos adversos de los IBP; algunos estudios han manifestado un incremento en la frecuencia de infecciones entéricas, en particular de la diarrea por *Clostridium difficile* en los pacientes ambulatorios y hospitalizados, así como la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad, fracturas de huesos largos, déficit de hierro y vitamina B12 e interacciones con clopidogrel, sin embargo, la evidencia con respecto a todos estos desenlaces no es concluyente, (31). Por lo cual no hay en este momento evidencia que contraindique el uso de los IBP, sin embargo, se recomienda el uso racional de los mismos, reservándolos sólo para los pacientes que tengan una indicación clara. En las mujeres embarazadas, el omeprazol ha demostrado un adecuado perfil de seguridad, por lo cual no hay contraindicaciones para su uso, no obstante, no se han realizado estudios evaluando la seguridad de las otras moléculas, por lo cual se recomienda sólo el uso de omeprazol (31). No hay limitaciones para su uso en pacientes mayores de 65 años, o en aquellos con deterioro de la función renal o hepática.

## 1.5 Por qué es importante hacer esta revisión

El tratamiento con AINEs y ASA a dosis bajas, se asocia con mayor riesgo de lesiones en el tracto gastrointestinal (32) y de sangrado (hazard ratio, 2.02 [95% IC, 1.81-2.26] (33). La asociación del IBP al manejo de los pacientes consumidores de AINEs y ASA contribuye en la disminución del riesgo de sangrado gastrointestinal alto, pero no hay claridad sobre el efecto protector sobre el sangrado del intestino delgado o del colon y éste no se espera que ocurra, ya que el mecanismo fisiopatológico que explica la gastropatía asociada a los AINES que es un fenómeno pH dependiente, es distinta a la de la enteropatía por AINE y el efecto protector de los IBP en la primera condición se debe a su efecto anti secretor. (34). Recientemente un estudio de caso – cohorte encontró una asociación entre el tratamiento con AINEs y aspirina y el mayor número de episodios de sangrado gastrointestinal bajo y alto (ASA RR, 2.1; (95% IC, 1.4–3.3) AINES RR, 2.6; (95% IC, 2.0–3.5)), así como el hallazgo de que el uso de inhibidores de protones protege contra el sangrado gastrointestinal alto, más no contra el sangrado bajo y similar a otros estudios, proporciona información que permite plantear la hipótesis de que el uso de IBP podría asociarse con mayor riesgo de sangrado gastrointestinal bajo (sangrado alto: (RR, 0.4; 95% IC, 0.3–0.5), vs (RR, 1.5; 95% CI, 1.1–1.9). (35).

Estos hallazgos han sido reportados en otros estudios (36), (37), (38) (39) (40) Se han propuesto varias hipótesis que expliquen este resultado, entre ellas el mayor efecto protector de los IBP en la mucosa gástrica, con un descenso en los eventos en el tracto digestivo alto, pero con un incremento relativo en la proporción de eventos en el tracto digestivo bajo: la ausencia del efecto protector de los IBP en la mucosa más allá del duodeno, la toxicidad directa sobre la mucosa, la estimulación del sangrado de lesiones preexistentes o la potencialización de la toxicidad de la enteropatía inducida por AINEs y ASA por los IBP (41) (42) (43) (44) (45).

Una teoría reciente propone que los IBP potencian el efecto tóxico sobre la mucosa de los AINEs y ASA a dosis bajas, al inducir cambios en la microbiota intestinal (46) (47) (48). Esta teoría está sustentada en el conocimiento de que las sales biliares (49) y la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa (50), junto a la translocación bacteriana, con la

activación de la cascada inflamatoria innata, son factores importantes en la patogénesis de la enteropatía por AINES (51) (52). Todo lo anterior sugiere que la terapia con IBP podría no solo no proteger el tracto gastrointestinal bajo del efecto lesivo de la terapia con AINEs y ASA, si no que podría potenciar dicho efecto tóxico y por lo tanto el riesgo de sangrado gastrointestinal bajo, con mayores costos en los cuidados en salud. Además de esto, un porcentaje considerable de los pacientes que presenta eventos adversos, no reanuda la terapia antiagregante con ASA (53), lo cual se asocia a un menor riesgo de recurrencia de sangrado gastrointestinal bajo (6.9% vs 18.9%;  $P = 0.007$ ), pero también con mayor frecuencia de mortalidad por eventos cardiovasculares (26.7% vs 8.2%,  $P = 0.001$ ) (54).

Se hace necesario entonces, la búsqueda y presentación de evidencia de alta calidad que permita establecer la seguridad del uso combinado de los inhibidores de bomba de protones en los pacientes usuarios de AINEs y ASA a dosis bajas, principalmente en cuanto a resultados en el tracto gastrointestinal se refiere, que le permita al clínico y tomador de decisiones en general contar con información suficiente y de buena calidad para considerar el uso o no de IBP en esta población, a su vez, si existen consideraciones especiales para su uso.



## **2. Capítulo 2: Métodos**

### **2.1 Criterios para considerar los estudios de esta revisión**

#### **2.1.1 Tipos de estudio**

Para evaluación de la seguridad en el uso de IBP, se incluyeron en primera medida ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos 20 años. Considerando los resultados objeto de esta revisión, se hizo la búsqueda de ECAS, estudios no aleatorizados, estudios clínicos fase IV, estudios de cohorte, casos y controles, series de casos y reportes de eventos adversos en bases de datos especializadas. No hubo restricción de idioma.

#### **2.1.2 Tipos de participantes**

Pacientes adultos, con uso crónico o mayor a 7 días de ASA y/o AINEs; se incluyeron todos los sujetos con este criterio, la población con condiciones especiales como enfermedad renal crónica, hepatopatía y cáncer fue objeto de un análisis especial por subgrupos.

#### **2.1.3 Tipo de intervenciones**

Inhibidores de bomba de protones (IBP) (cualquier dosis, vía de administración, frecuencia o tiempo de tratamiento), en comparación con placebo o ningún comparador.

#### **2.1.4 Tipo de resultados**

Resultados primarios

- Sangrado digestivo bajo (crítico): definido como todo sangrado que se presenta distal al ángulo de treitz, documentado mediante métodos radiológicos o endoscópicos:

enteroscopia de doble balón, video cápsula, o cuando en la endoscopia digestiva alta realizada en las primeras 24 horas tras su ingreso a urgencias no se evidencian estigmas de sangrado y no se reportó o evidenció hematemesis (35).

- Perforación intestinal (crítico): lesión de todas las capas del intestino delgado documentada por estudios de imágenes. (55) (56).
- Ulceración intestinal (crítico): defecto en la mucosa gastrointestinal que se extiende a través de la muscularis mucosae, evidenciada por enteroscopia, video cápsula o colonoscopia (40) (35).

#### Resultados secundarios

- Sangrado digestivo alto (crítico): definido como todo sangrado en el que se haya evidenciado hematemesis por el personal hospitalario y/o había sangrado en el estómago o una lesión con estigmas de sangrado estaba presente al momento de realizar la endoscopia digestiva alta (35).
- Lesión diverticular (crítico): perforación o sangrado diverticular documentado por endoscopia o estudios de imágenes (55) (56) (57).
- Anemia (importante): valores por debajo de dos desviaciones estándar de la media, hombres: menor 13.0 a 14.2 g/dL, mujeres menor de 11.6 to 12.3 g/dL (58).

## 2.2 Métodos de búsqueda

### 2.2.1 Búsquedas electrónicas

Se dispuso de una estrategia de búsqueda diseñada específicamente para los resultados de seguridad. Se recurrió inicialmente a la búsqueda de ECAs, sin embargo para asegurar una búsqueda exhaustiva de la literatura, se incluyeron además estudios clínicos fase IV, cuasi experimentos, estudios longitudinales de seguimiento a largo plazo, casos y controles, cohortes, series de casos y reportes de caso. Se hizo la búsqueda de desenlaces indeseables identificados como críticos o importantes, así como reportes de eventos adversos en las principales bases de datos médicas, además de ampliar la

consulta a bases de datos especializadas y de organismos reguladores internacionales como: Food and Drug Administration - FDA, o la European Medicine Agency – (EMA). (59).

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado (términos Medical SubHeadings - MeSH en MEDLINE, Emtree en EMBASE y Descriptores de Ciencias de la Salud - DeCS en LILACS) y lenguaje libre (variaciones ortográficas, plurales, sinónimos, acrónimos y abreviaturas), de acuerdo a los términos definidos en la pregunta PICOT de la siguiente manera: "proton pump inhibitors"[MeSH Terms], ppi[All Fields], "anti-inflammatory agents"[MeSH Terms], "anti-inflammatory agents, non-steroidal"[MeSH Terms], "nsaids"[All Fields], "platelet aggregation inhibitors"[MeSH Terms], "antiplatelet agents"[All Fields], "stomach"[MeSH Terms], "gastrointestinal"[All Fields], "intestines"[MeSH Terms] OR "intestines"[All Fields] OR "intestinal"[All Fields], Se usarán los encabezamientos asociados a términos MeSH 'therapeutic use' (tu) y 'adverse effects' (ae) para MEDLINE, y los encabezamientos asociados a términos Emtree 'adverse drug reaction' (ae) y 'drug toxicity' (to) para EMBASE en todas las combinaciones posibles.

Se consultaron las siguientes bases de datos:

- MEDLINE (Vía Pubmed)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)  
<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>
- EMBASE  
<https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>
- LILACS  
<http://lilacs.bvsalud.org/es/>

Bases de datos especializadas para búsquedas de resultados en seguridad (59):

- MedWatch: El programa de información y reporte se eventos adversos de la Food and Drug Administration, de Estados Unidos  
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/>

- Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas de la European Medicines Agency (EMA)  
<http://www.adrreports.eu/es/search.html>
- Advertencias de seguridad, alertas y retiros de fármacos (o dispositivos médicos) de la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) del Reino Unido  
<https://www.gov.uk/drug-device-alerts>
- Base de Datos de notificaciones de eventos adversos del Departamento de Salud del Gobierno de Australia  
<https://www.tga.gov.au>

## 2.2.2 Otras fuentes de datos

Se incluyó una búsqueda de la literatura gris de distintas fuentes tales como: reportes de conferencias globales y regionales, tesis académicas e informes científicos no publicados sin restricción de idioma. Se realizó una lista de referencias de todos los artículos y revisiones pertinentes. Se hicieron búsquedas específicas en SIGLE (Sistema de Información de Literatura Gris en Europa - System for Information on Grey Literature in Europe), Science Citation Index y Social Sciences Citation Index para identificar estudios incluidos en otras publicaciones.

## 2.3 Selección y análisis

### 2.3.1 Selección de estudios

La selección se hizo por dos revisores de forma independiente, las diferencias en la selección se resolvieron por un tercer revisor. Primero se revisaron los títulos y resúmenes (“abstracts”) en aquellos que contenían la población objetivo y la intervención a evaluar y el tipo de diseño a incluir. Si era pertinente y cumplía con los criterios de selección, se revisaron los textos completos.

El proceso de selección se registró en el diagrama PRISMA, donde se incluyó el número de títulos y resúmenes revisados, número de estudios con texto completo revisados, número de artículos finalmente incluidos y número de artículos excluidos.

### **2.3.2 Medición de riesgo de sesgo en estudios incluidos**

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por dos expertos metodológicos, empleando las herramientas adecuadas según correspondía.

Se hizo primero la búsqueda de ECAs con resultados de interés, estos fueron evaluados con el instrumento de riesgo de sesgos del manual metodológico de la Colaboración Cochrane (60). Se evaluaron 6 dominios para el riesgo de sesgos que pueden afectar un ECA. Estos fueron:

- Sesgo de selección (generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación).
- Sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal).
- Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores del resultado).
- Sesgo de desgaste (datos de resultado incompletos).
- Sesgo de notificación (notificación selectiva de los resultados).
- Otros Sesgos.

En los estudios observacionales se utilizó la escala de NCO.

Los resultados de los estudios seleccionados fueron evaluados por medio de la metodología GRADE (61), utilizando la plataforma de GRADEpro GDT (<http://grade.pro.org>).

### **2.3.3 Medición de la heterogeneidad y medida del efecto**

De manera inicial, se evaluó para cada uno de los desenlaces de interés la heterogeneidad entre los estudios a combinar en términos de población, intervenciones/comparadores y desenlaces.

Si al agrupar los estudios se obtenía un índice de baja heterogeneidad ( $I^2 < 50\%$ ), se procedería a la estimación de una nueva medida combinada del efecto como riesgo relativo (RR) u Odds ratio (OR) para variables dicotómicas, hazard ratio (HR) para tiempo al evento o diferencia estandarizada de medias para variables de tipo continuo y estas medidas serían presentadas con su respectivo intervalo de confianza (IC 95%) y de manera agrupada por tipo de estudio.

Si existía alta heterogeneidad ( $I^2 \geq 50\%$ ), que fuera explicada o posible remover presentando la evidencia por subgrupos, se presentaría el rango de efectos por desenlace, de acuerdo con el estimador reportado por los estudios.

#### **2.3.4 Unidad de análisis**

Cuando se identificara un ensayo clínico que asignara al azar a los participantes a varios grupos de intervención, se determinaría cuales grupos de intervención eran relevantes. Para evitar la confusión para el lector, se incluyeron todos los grupos de intervención del estudio en la tabla 3-1: “características de estudios incluidos” en la celda de notas, proporcionando una descripción detallada de los grupos de intervención pertinentes para la revisión y sólo estos grupos se utilizaron en los análisis.

A demás, con el fin de superar un error de unidad de análisis para un estudio que podría contribuir a múltiples comparaciones correlacionadas, se combinaron todos los grupos intervención relevantes de los estudios en un solo grupo y también combinamos todos los grupos de control relevantes en un solo grupo de control, con el fin de crear un par único comparación (59)

Por último, el análisis de los estudios se hizo por separado, se agruparon de acuerdo al diseño metodológico y los resultados se presentaron de acuerdo al estimador de frecuencia que correspondiera a cada diseño.

### **2.3.5 Medición de sesgo de publicación**

Si había 10 o más estudios en el metaanálisis, se investigaría el sesgo de publicación utilizando el diagrama de embudo.

Se evaluó la asimetría del diagrama visualmente y mediante pruebas formales para la asimetría del mismo. Para resultados continuos, se utilizó la prueba propuesta por Egger, M (62).

Si se detectaba asimetría en cualquiera de estas pruebas o se sugería mediante una evaluación visual, se realizarían análisis exploratorios para investigarlo.

### **2.3.6 Síntesis de datos**

Los resultados obtenidos para cada desenlace de interés, están presentados en tablas de resumen de evidencia elaboradas con el programa GRADE pro GDT.

La escala utilizada según sugiere (61), para calificar la priorización de los desenlaces es la siguiente:

- 1 – 3: No importante (no incluido en la evaluación con GRADE)
- 4 – 6: Importante, más no fundamental para toma de decisiones.
- 7 – 9: Critico, Fundamental para toma de decisiones.

### **2.3.7 Análisis por sub grupos**

Se propuso realizar un análisis por sub grupos, haciendo la diferenciación por sexo, por condición de base que justifica el uso de AINEs y ASA, comorbilidades y sujetos con condiciones especiales como enfermedad renal crónica, hepatopatía y cáncer en los casos en los que fuera posible.

### **2.3.8 Análisis de sensibilidad**

Se hizo el análisis de sensibilidad, comparando los resultados obtenidos en el análisis general con los resultados obtenidos excluyendo los artículos con alto riesgo de sesgo y se presentaron las conclusiones de los hallazgos.

## **2.4 Consideraciones éticas**

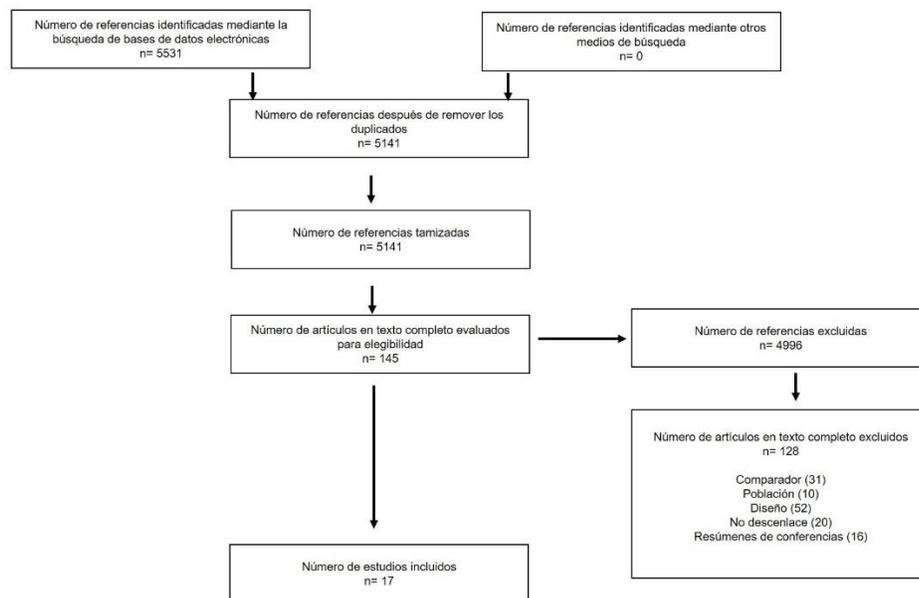
Este protocolo es considerado, de acuerdo a la clasificación del artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud como una investigación sin riesgo, se plantea la búsqueda de información sobre seguridad. El estudio se basa en revisión de la literatura publicada y análisis de datos.

### 3. Capítulo 3: Resultados

La búsqueda se realizó durante el mes de junio de 2017 y se dividió en dos fuentes, las bases de datos de literatura médica y las bases de datos de alertas y reportes internacionales de seguridad (eventos adversos).

En la primera búsqueda (bases de datos de literatura médica), fueron encontrados 5531 estudios, de los cuales 5014 fueron excluidos por no cumplir los criterios de selección. De los estudios incluidos se obtuvo un total de 17 ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), 3 ensayos controlados no aleatorizados, 10 estudios de cohorte y 6 estudios de casos y controles ver **Figura 3-1**. Por consenso del grupo investigador, se decidió reportar los resultados del metaanálisis de ECAS como resultados principales por considerarse el mayor nivel de evidencia.

**Figura 3-1:** Diagrama PRISMA de resultados de la búsqueda y selección de estudios



Fuente: Propia

### **3.1 Resultados de la selección de ensayos clínicos controlados**

Todos los estudios incluidos (17) fueron publicados en idioma inglés, incluyeron un total de 13794 sujetos. El 65% de los ECA incluidos para esta revisión fueron financiados por la industria farmacéutica (Chan 2001, Yeomans 2008, Whellan 2014, Sugano 2012, Sugano 2014, Scheiman 2006, Scheiman 2006, Hawkey 2008, Goldstein 2010, Goldstein 2007, Fujimori 2016). 30% del total fueron multicéntricos (Hawkey 2008, Scheiman 2006, Scheiman 2011, Sugano 2014, Yeomans 2008). Los 17 ECA incluyeron un total de 13794 sujetos, los cuales tuvieron un rango de edad de 18 a 80 años.

Con respecto a la población, todos eran usuarios de AINEs, algunos por comorbilidades y en 4 ensayos (Dorta 2000, Fujimori 2016, Hawkey 2008, Washio 2016), fueron adultos sanos y se registró su uso durante el tiempo del estudio), las principales morbilidades que justificaban el uso de AINEs fueron la artritis reumatoidea, osteoartritis y espondilitis anquilosante, (Bianchi Porro 2000, Chan 2007, Goldstein 2007, Chan 2010, Goldstein 2010, Scheiman 2006, Scheiman 2006), sin embargo, se identificó una población con un riesgo diferente explicado por la comorbilidades cardiovasculares, estos pacientes tenían indicado el uso de ácido acetil salicílico (ASA) a dosis bajas (<350 mg) como profilaxis para eventos trombóticos cardiovasculares o cerebrales (Chan 2001, Goldstein 2007, Yeomans 2008, Lai 2002, Scheiman 2011, Sugano 2014, Whellan 2014).

Finalmente hubo un grupo de pacientes sanos que recibieron AINEs como parte de protocolos de investigación que buscaban evaluar el efecto de estos en la mucosa gastroduodenal (Dorta 2000, Fujimori 2016, Hawkey 2008, Washio 2016). Los medicamentos utilizados fueron ASA a dosis bajas (Chan 2001, Goldstein 2007, Lai 2002, Scheiman 2011, Sugano 2014, Whellan 2014, Yeomans 2008), inhibidores selectivos de la COX2 (celecoxib) (Washio 2016, Chan 2007), combinaciones o comparaciones de COX2 con AINEs no selectivos (Hawkey 2008, Fujimori 2016, Bianchi Porro 2000, Scheiman 2006, Scheiman 2006) o de AINEs no selectivos con ASA (Chan 2001). Tabla 3-1 y tabla 3-2.

**Tabla 3-1:** Características de los estudios incluidos

Estudio	País de realización	Ámbito de realización	Patologías de base	Nombre medicamento de intervención	Forma farmacéutica	Dosis	Aíne utilizado	Otro	Comparador	Otro
Bianchi Porro, 2000	Italy	ambulatorio	Artritis reumatoide, osteoartritis	Pantoprazol	Oral	40 mg	AINEs no selectivos	no	Placebo	no
Chan 2001	Multicéntrico	ambulatorio	Osteoartrosis y artritis reumatoidea	Omeprazol	Oral		AINES no selectivos	no	Placebo	No
Chan 2010	China	ambulatorio	Osteoartrosis y artritis reumatoidea	Omeprazol	Oral	20 mg	Diclofenac	no	Placebo	no
Chan, 2007	China	hospitalario	Primer episodio de sangrado, artritis	Esomeprazol	Oral	20 mg	Celecoxib	ASA (22)	Placebo	ASA (21)
Dorta, 2000	Switzerland	ambulatorio	Paciente sano	Omeprazol	Oral	40 mg	Diclofenac	no	Placebo	no
Fujimori, 2016	Japón	ambulatorio	Paciente sano	Lansoprazol	Oral	15 mg	Loxoprofen	no	Placebo	no
Goldstein, 2007	USA	ambulatorio	Enfermedad Cardiovascular	Lansoprazol	Oral	30mg	Naproxeno + aspirina	no	Placebo	no

**Tabla 3-1:** (Continuación)

Estudio	País de realización	Ámbito de realización	Patologías de base	Nombre medicamento de intervención	Forma farmacéutica	Dosis	Aíne utilizado	Otro	Comparador	Otro
Goldstein, 2010	USA	ambulatorio	Artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante.	Esomeprazol	Oral	20mg	Naproxeno	no	Placebo	no
Hawkey 2008	Multicéntrico	ambulatorio	Paciente sano	Omeprazol	Oral	20 mg	Naproxeno	no	Placebo	Lumeracoxib
Lai, 2002	China	ambulatorio	Sangrado o úlcera gástrica	Lansoprazol	Oral	30mg	Aspirin	no	Placebo	no
Scheinman, 2006	Multicéntrico	ambulatorio	Artritis reumatoide, osteoartritis	Esomeprazol	Oral	20 mg	AINEs no selectivos Y COX2	Esomeprazol 40	Placebo	no
Scheinman 2011	Multicéntrico	ambulatorio	ERC, VIH, hepatopatía	Esomeprazol	Oral	20 mg	Aspirin	Esomeprazol 40 mg	Placebo	no
Sugano 2014	Multicéntrico	ambulatorio	Úlcera duodenal y/o gástrica, presencia de condición trombótica crónica (infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular, etc.)	Esomeprazol	Oral	20 mg	Aspirin	no	Placebo	no

**Tabla 3-1:** (Continuación)

Estudio	País de realización	Ámbito de realización	Patologías de base	Nombre medicamento de intervención	Forma farmacéutica	Dosis	Aine utilizado	Otro	Comparador	Otro
Sugano, 2012	Japón	ambulatorio	Presencia de úlcera gástrica o duodenal, artritis reumatoidea, osteoartritis, dolor lumbar	Esomeprazol	Oral	20 mg	AINE no selectivo	no	Placebo	no
Whellan, 2014	USA	Ambulatorio	Enfermedad cardiovascular	Omeprazol	Oral	40 mg	Aspirin	no	Placebo	no
Yeomans, 2008	Multicéntrico	Ambulatorio	Enfermedad cardiovascular	Esomeprazol	Oral	20mg	Aspirin	no	Placebo	No
Washio 2016	Japón	Ambulatorio	Sujeto sano	Rabeprazol	Oral	20 mg	Celecoxib	no	Placebo	No

**Tabla 3-2:** Características de los estudios incluidos II

Estudio	Población grupo intervención	Población grupo control	Rango de edad	Mujeres en grupo intervención (%)	Mujeres en grupo control (%)
Bianchi Porro, 2000	74	34	22 - 80	82	82
Chan 2001	125	75	-	-	-
Chan 2010	2238	2246	25 - 93	-	-
Chan, 2007	137	136	-	72	69
Dorta, 2000			23 - 45		
Fujimori, 2016	76	74	40 - 70	39 (51)	36 (48.6)
Goldstein, 2007	428	426	-	63,7	67,2
Goldstein, 2010	218 (1) 210 (2)	216 (1) 210 (2)	30 - 90	68,8 (1) 62,9 (2)	69 (1) 67,6 (2)

24 Revisión sistemática y metaanálisis: inhibidores de bomba de protones y riesgo de lesiones en el intestino delgado y colon en adultos usuarios de ácido acetil salicílico y/o anti inflamatorios no esteroideos

**Tabla 3-3:** (Continuación)

Estudio	Población grupo intervención	Población grupo control	Rango de edad	Mujeres en grupo intervención (%)	Mujeres en grupo control (%)
Hawkey, 2008	50	50	-	28	26
Lai, 2002	62	61	-	16	19
Scheiman, 2006 a Omeprazol 20 mg	192 (20mg)	185	21-89 (20mg)	79.7 (20mg)	77.3
Scheiman, 2006 b Omeprazol 40 mg	196 (40mg)	185	24 – 84 (40mg)	75 (40mg)	77.3
Scheiman 2011 a Omeprazol 20 mg	818 (20mg)	805	-	46,5 (20mg)	304 (49,9)
Scheiman 2011 b Omeprazol 40 mg	804 (40mg)	805	-	46,59	304 (49,9)
Sugano, 2014	182	182	-	19,2	38 (20,9)
Sugano, 2012	185	181	-	60.5	107 (59,1)
Whellan, 2014	524	525	39 – 88	28,4	151 (10)
Yeomans, 2008	493	498	-	43,2	212 (42,6)
Washio 2016	30	27	-	22.8	17.5

Con respecto a la intervención, se encontraron estudios con rabeprazol, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y esomeprazol. No se encontraron estudios que utilizaran dexlansoprazol.

Cinco de los estudios utilizaron omeprazol como intervención (Dorta 2000, Whellan 2014, Hawkey 2008, Chan 2001, Chan 2010), tres de los cuales compararon omeprazol con

placebo (Dorta 2000, Whellan 2014, Chan 2001, chan 2010), mientras que uno no tuvo ningún comparador (Hawkey 2008,).

En siete estudios, esomeprazol fue la intervención utilizada (Chan 2007, Goldstein 2010, Scheiman 2006, Scheiman 2011, Sugano 2012, Sugano 2014, Yeomans 2008), todos compararon esomeprazol con placebo. Dos estudios (Scheiman 2006 y Scheiman 2011), utilizaron dosis de esomeprazol 20 y 40 mg en dos grupos diferentes. Lansoprazol, fue la intervención en tres estudios (Lai 2002, Goldstein 2007, Fujimori 2016), todos utilizaron placebo comparador.

Finalmente un estudio utilizó pantoprazol como intervención (Bianchi 2002) y otro rabeprazol (Washio 2016), ambos comparados con placebo.

Con respecto al tiempo de seguimiento, la intervención presentó un rango de administración de 1 a 60 semanas, siendo 26 semanas la mediana.

Los resultados fueron planeados por protocolo, el reporte de: sangrado digestivo bajo, perforación intestinal y ulceración intestinal, sin embargo por tratarse de un revisión sistemática sobre eventos en seguridad, fue considerado ético reportar todos aquellos eventos en seguridad, que no fueron previstos en el protocolo, ya que éstos pueden orientar la toma de decisiones en la práctica clínica. Los desenlaces encontrados en los estudios fueron: ulcera gástrica y/o duodenal, úlcera intestinal, sangrado intestinal bajo y alto, anemia, gastritis erosiva, duodenitis erosiva, esofagitis erosiva, evento cardiovascular mayor y diarrea.

### **3.1.1 Reportes de seguridad**

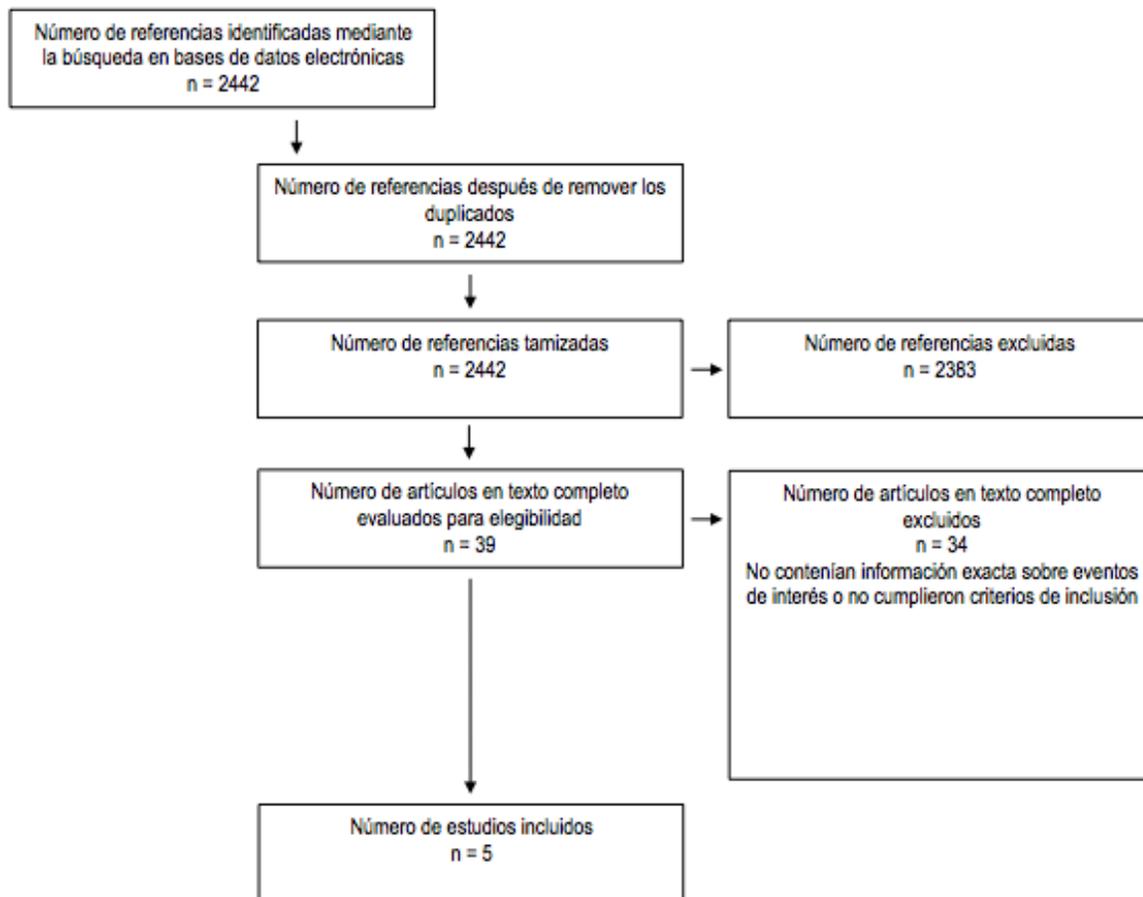
La búsqueda se realizó en mayo de 2017, durante la búsqueda se encontraron 2242 reportes de seguridad relacionados con el uso de IBP.

Solo cinco reportes presentaron recomendaciones relacionadas con la población e intervención de interés. Los detalles de la búsqueda y selección se encuentran en el PRISMA. Figura 3-2.

El 50% de las bases de datos para seguridad consultadas, no presentaban información discriminada por medicamentos.

Muchos resultados se presentaron por grupos de medicamentos, lo que dificultó el análisis estadístico al buscar asociaciones para tipos específicos de medicamentos. Solo dos bases de datos de eventos de seguridad (UK GOV y FDA), permitieron obtener información discriminada por población e intervención. Se encontraron en su mayoría recomendaciones y alertas de seguridad para los clínicos; sin embargo, ya que se obtuvo información suficiente proveniente de los ECAS, éstas no se incluyeron en los resultados del presente estudio.

**Figura 3-2:** Diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de reportes de seguridad



Fuente: Propia

### **3.1.2 Estudios excluidos**

Las razones principales de exclusión en ECA fueron: uso de un comparador diferente al placebo, análisis post hoc de los ensayos clínicos y tiempo de intervención menor a 7 días.

No se excluyó ningún estudio por resultados, ya que el grupo consideró importante que se reportaran todos los eventos adversos relacionados con el uso combinado de AINEs e IBP, con el fin de informar acerca de estos a la comunidad clínica y a tomadores de decisiones en salud. Las referencias y razones de exclusión se presentan en el anexo A: Estudios excluidos.

## **3.2 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos**

Los hallazgos de riesgo de sesgo para los ECA incluidos en la revisión de muestran a continuación:

### **3.2.1 Aleatorización (sesgo de selección)**

Todos los ensayos se describieron como aleatorios, sin embargo, sólo 9 estudios (Washio 2016, Bianchi 2000, Chan 2001, Chan 2007, Fujimori 2016, Goldstein 2007, Lai 2002, Scheiman 2011) de 17 (52.94%) informaron generación de secuencia de asignación adecuada y se evaluaron como de bajo riesgo. 8 estudios (Dorta 2000, Goldstein 2010, Hawkey 2008, Scheiman 2006, Sugano 2012, Sugano 2014, Whellan 2014, Yeomans 2008), no describieron el método utilizado y se evaluaron como riesgo poco claro, ya que se mencionaba en el título o en resumen que eran estudios aleatorizados.

El ocultamiento de la asignación se evaluó como de bajo riesgo en 7 (41.17%) ensayos (Chan 2001, Chan 2010, Dorta 2000, Fujimori 2016, Goldstein 2010, Scheiman 2006, Scheiman 2011); riesgo no claro en 8 (47.05%) ensayos y en 2 (Sugano 2014, Whellan 2014) (14.28%), se encontraron fallas que se categorizaron de alto riesgo.

### **3.2.2 Cegamiento (sesgo de desempeño y de detección)**

Se juzgó un total de 10 ensayos (58.82%), con bajo riesgo de sesgo de desempeño (Washio 2016, Bianchi 2000, Chan 2007, Fujimori 2016, Goldstein 2007, Goldstein 2010, Scheiman 2006, Scheiman 2011, Sugano 2012, Yeomans 2008) y 7 (41.17%) con un riesgo de sesgo no claro.

Se evaluó como bajo riesgo de sesgo de detección a 9 estudios (Yeomans 2008, Washio 2016, Goldstein 2010, Goldstein 2017, Fujimori 2016, Dorta 2000, Chan 2010, Chan 2007, Bianchi 2000) (52.94%), alto riesgo de sesgo de detección 1 estudio (Lai 2002) (5.88%) y riesgo incierto a 7 estudios (41.17%).

### **3.2.3 Datos de desenlace incompletos (sesgo de desgaste)**

Seis ECA (Chan 2010, Goldstein 2007, Goldstein 2010, Scheiman 2006, Sugano 2012, Sugano 2014), se clasificaron con alto riesgo de sesgo de desgaste debido a que el 20% o más de los participantes abandonaron el estudio; no se conocieron las razones de las pérdidas en el seguimiento o las pérdidas fueron asimétricas entre los grupos. Seis ECA (35.29%), se clasificaron como de bajo riesgo de sesgo de desgaste (Washio 2016, Dorta 2000, Fujimori 2016, Hawkey 2008, Lai 2002, Yeomans 2008) y otros 5 ECA fueron clasificados con sesgo de desgaste poco claro por contener insuficiente información en cuanto al seguimiento a los sujetos de investigación.

### **3.2.4 Reporte selectivo (sesgo de notificación)**

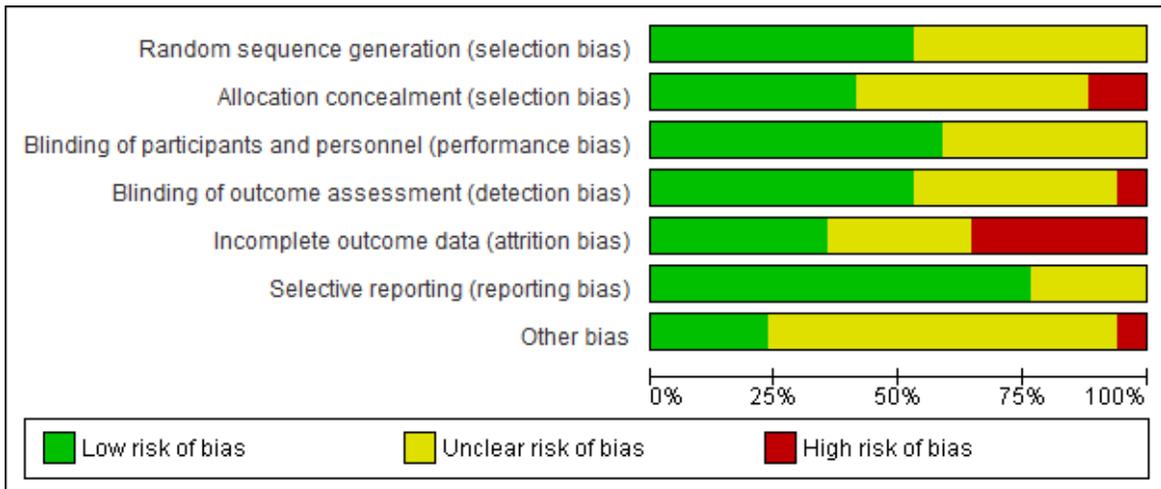
13 ECA (76.47%), tenían un protocolo adecuado y se clasificaron como bajo riesgo de sesgo de notificación (Washio 2016, Bianchi 2000, Chan 2010, Dorta 2000, Fujimori 2016, Goldstein 2007, Goldstein 2010, Lai 2002, Scheiman 2011, Sugano 2012, Sugano 2014, Whellan 2014, Yeomans 2008). 4 ECA (23.52%), se clasificaron con riesgo poco claro ya que no se tenía suficiente información sobre los resultados a medir y los reportados.

### 3.2.5 Otros sesgos potenciales

Se evaluaron las fuentes de financiación como fuentes potenciales de sesgo, así como estudios idénticos, reportados como dos ensayos clínicos en un mismo estudio sin encontrar una razón clara para este reporte.

Recibieron financiación por parte de la industria farmacéutica 11 ECA (Washio, 2016, Fujimori 2016, Goldstein 2007, Goldstein 2010, Hawkey 2008, Scheiman 2006, Scheiman 2011, Sugano 2012, Sugano 2014, Whellan 2014, Yeomans 2008), por lo que se clasificaron como alto riesgo de sesgo. Figura 3-3, figura 3-4 y figura 3-5.

**Figura 3-3:** Riesgo de sesgo global



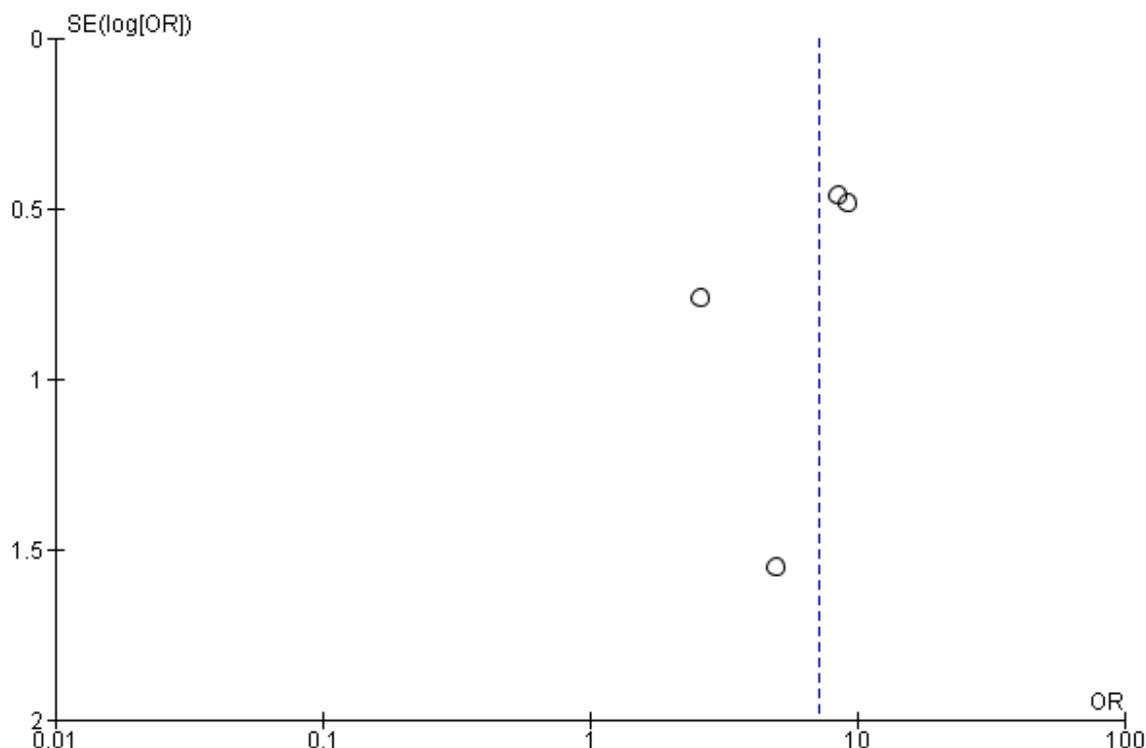
Fuente: Propia

**Figura 3-4:** Resumen de riesgos de sesgo

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Blanchi2000	+	?	+	+	?	+	+
chan2001	+	+	+	+	?	+	+
Chan 2007	+	+	+	+	?	+	+
Chan2010	+	+	+	+	?	+	+
Dofa 2000	+	+	+	+	?	+	+
Fujimori 2016	+	+	+	+	?	+	+
Goldstein 2007	+	+	+	+	?	+	+
Goldstein2010	+	+	+	+	?	+	+
Hawkey 2008	+	+	+	+	?	+	+
Lai2002	+	+	+	+	?	+	+
Scheiman 2006	+	+	+	+	?	+	+
Scheiman 2011	+	+	+	+	?	+	+
Sugano 2012	+	+	+	+	?	+	+
Sugano 2014	+	+	+	+	?	+	+
Washio2016	+	+	+	+	?	+	+
Whellan2014	+	+	+	+	?	+	+
Yeomans2008	+	+	+	+	?	+	+

Fuente: Propia

**Figura 3-5:** Funnel Plot estudios incluidos



Fuente: Propia

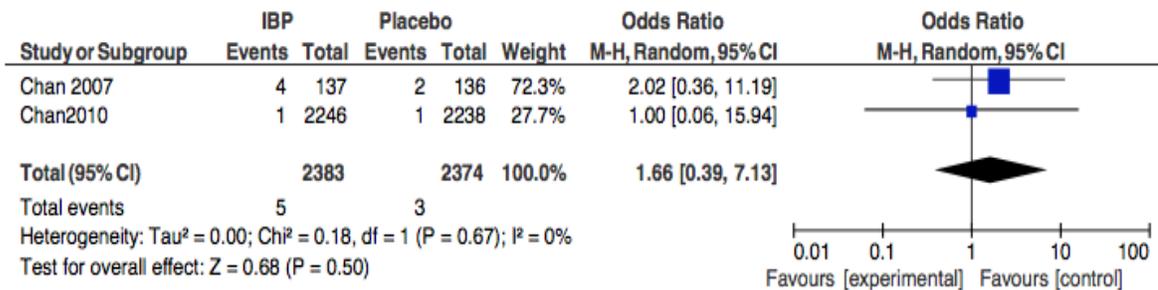
### 3.3 Resultados primarios

Los resultados fueron analizados de acuerdo al comparador, por considerarlo de importancia, adicionalmente, los resultados también fueron analizados de acuerdo a características especiales de la población, por lo que los usuarios de AINES y ASA fueron objeto de análisis por separado.

- Sangrado gastrointestinal bajo: se valoró como desenlace, el sangrado gastrointestinal bajo en dos estudios: Chan 2007 y Chan 2010 con un total de 2383 pacientes en el grupo de intervención y 2374 en el grupo control, con una heterogeneidad del 0% ( $I^2=0\%$ ) y una evaluación del riesgo global seria (selección y medición). La comparación muestra un aumento en el riesgo de sangrado gastrointestinal bajo en el

grupo de AINEs con inhibidor de bomba de protones con un OR=1,66, sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo (IC95%: 0,39-7,17). Figura 3-6. No se encontraron estudios que permitieran hacer un análisis separado entre los usuarios de ASA y AINEs.

**Figura 3-6:** Forest Plot Sangrado Gastrointestinal bajo



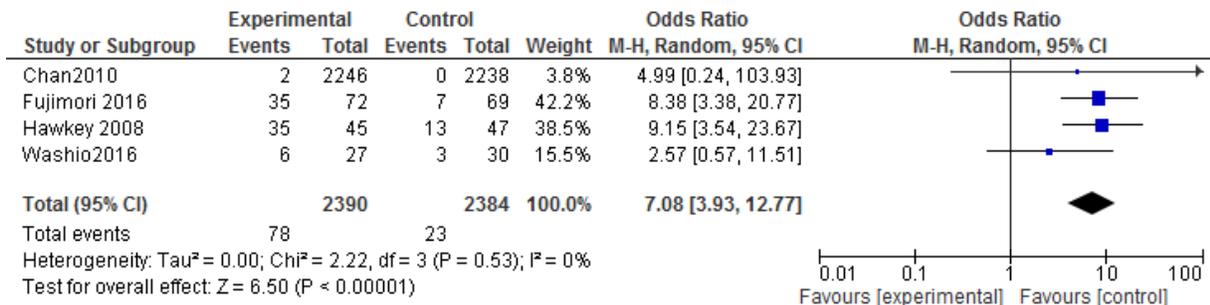
Fuente: Propia

- Úlcera intestinal: cuatro estudios evaluaron el uso de IBP y la relación con úlcera intestinal (Fujimori 2016, Chan 2010 y Hawkey 2008, Washio 2016), con un total de 2390 pacientes en el grupo de la intervención (AINE+IBP) y 2384 en el grupo de comparación (COX2), encontrándose una heterogeneidad del 0% (I<sup>2</sup>=0%) y una evaluación del riesgo de sesgo global considerada no seria (selección, medición y riesgos de otros sesgos).

El uso de Inhibidores de bomba de protones se asoció con un mayor número de casos de úlcera intestinal (OR= 7.08 IC95%: 3.93-12.77, I<sup>2</sup>=0%). Los estudios que evaluaron AINEs vs IBP+COX2 (Fujimori 2016, Chan 2010 y Hawkey 2008), encontraron un mayor número de casos de úlcera intestinal al compararse con placebo (OR=8.52 IC95%: 4.49-16.19).

El uso de rabeprazol combinado con COX2, comparado con COX 2 + placebo, se asoció también con mayor aparición de úlceras intestinales (OR=2.57 IC95%: 0.57-11.51). Figura 3-7. No se encontraron estudios que permitieran hacer un análisis separado entre los usuarios de ASA y AINEs.

**Figura 3-7:** Forest Plot para úlcera intestinal



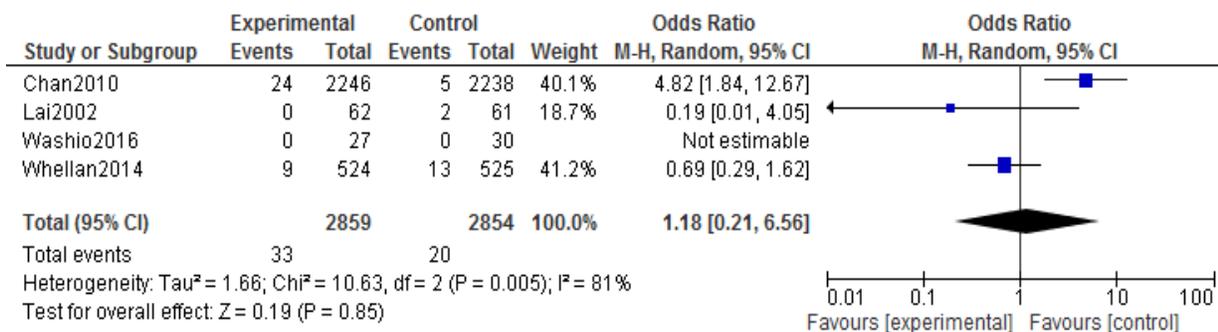
Fuente: Propia

- Perforación Intestinal: no se encontraron estudios que reportaran este desenlace.

### 3.4 Resultados secundarios

- Anemia: la anemia fue valorada en cuatro estudios: Washio 2016, Chan 2010, Whellan 2014 y Lai 2002. El manejo con inhibidores de bomba de protones no mostró diferencia en relación al placebo en la aparición de anemia (OR=1.18 IC95%: 0.21-6.56, I<sup>2</sup>=81%). Se encontró una alta heterogeneidad entre los estudios evaluados, la cual fue secundaria al estudio de Chan 2010. Esta Heterogeneidad no pudo ser explicada; la única diferencia observable entre los estudios fue el tamaño de la muestra, siendo ésta considerablemente mayor en Chan, lo cual agrega poder estadístico. No hubo otras características que explicaran la heterogeneidad. Figura 3-8.

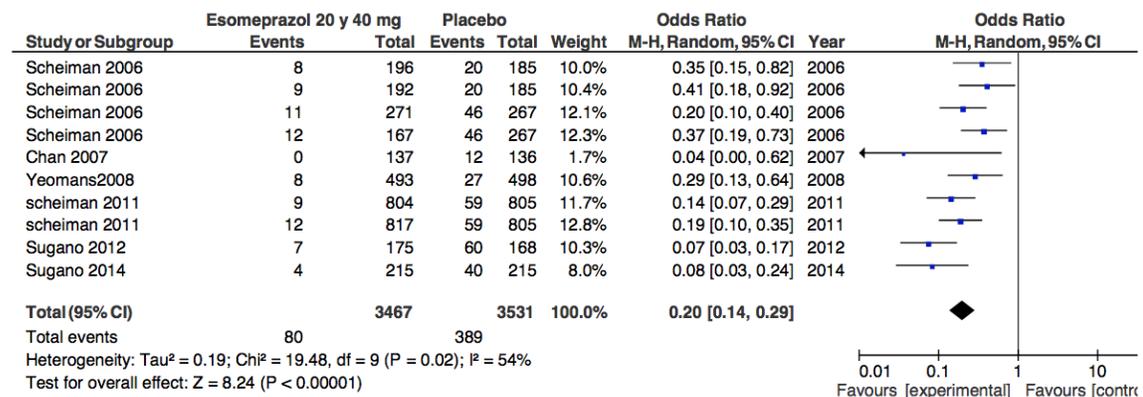
**Figura 3-8:** Anemia



Fuente: Propia

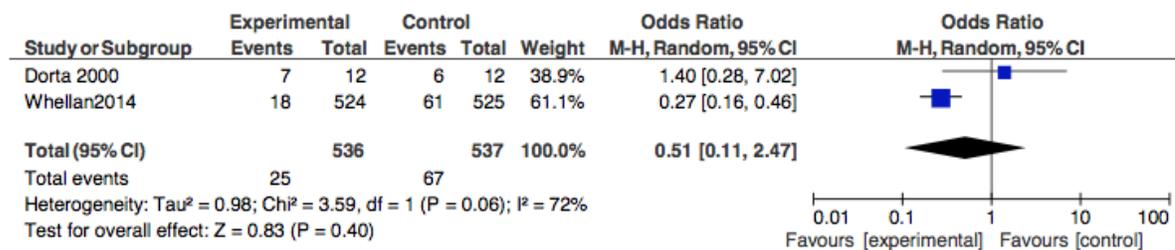
- Úlcera gástrica y/o duodenal: diez estudios evaluaron como desenlace la presencia de úlcera gástrica y/o duodenal (Bianchi 2000, Scheiman 2006, Scheiman 2011, Yeomans 2008, Sugano 2012, Sugano 2014, Goldstein 2010, Dorta 2000, Whellan 2014 y Lai 2002). Los IBP evaluados fueron esomeprazol, omeprazol, lanzoprasol y pantoprazol. Esomeprazol mostró mayor efecto protector en el desarrollo de úlcera gástrica y/o duodenal con relación a los demás IBP. La dosis de esomeprazol 20mg fue a su vez más efectiva que la dosis de 40 mg (OR=0.19 IC95%:0.11-0.34. I<sup>2</sup>=69% y OR=0,2 IC95%:0,14-0,29. I<sup>2</sup>=54%, respectivamente), figura 3-9. Omeprazol mostró también un efecto protector, con OR=0.51 IC95%: 0.11-2.47. I<sup>2</sup>=72%, figura 10. Por otro lado, lansoprazol y pantoprazol no mostraron efectividad estadísticamente significativa (OR=0.37 IC95%: 0.04-3.25. I<sup>2</sup>=0% y RR=0,67 IC95%: 0,32-1,39, respectivamente).

**Figura 3-9:** Esomeprazol vs placebo



Fuente: Propia

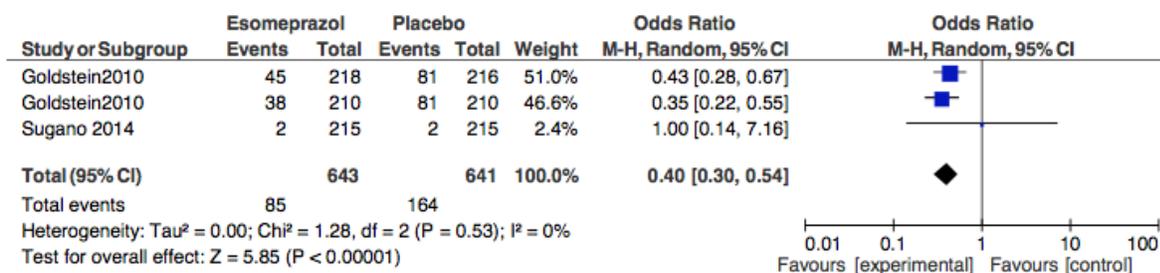
**Figura 3-10:** Omeprazol vs placebo



Fuente: Propia

- Gastritis erosiva: tres estudios evaluaron el desenlace gastritis erosiva. En dos de ellos (Goldstein 2010, Sugano 2014), esomeprazol mostró efecto protector (OR=0.4 IC95%:0.3-0.54. I2=0%), figura 3-11. De igual forma, el uso de omeprazol mostró reducción en el desarrollo de este evento (OR=0.36 IC95%: 0.26-0.51; un solo estudio, Whellan 2014).

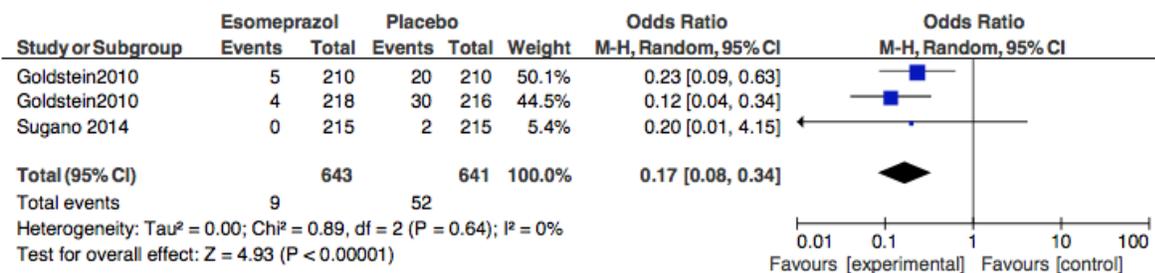
**Figura 3-11:** Esomeprazol vs Placebo: gastritis erosiva



Fuente: Propia

- Duodenitis erosiva: los estudios que evaluaron como desenlace gastritis erosiva, también valoraron el desenlace duodenitis erosiva. Tanto esomeprazol (Goldstein 2010, Sugano 2014), como omeprazol (Whellan 2014), mostraron efecto protector del IBP comparado con placebo (OR=0.17 IC95%: 0.08-0.34. I2=0% y OR=0,18 IC95%: 0,08-0,4, respectivamente), figura 3-12.

**Figura 3-12:** Duodenitis erosiva: esomeprazol vs placebo

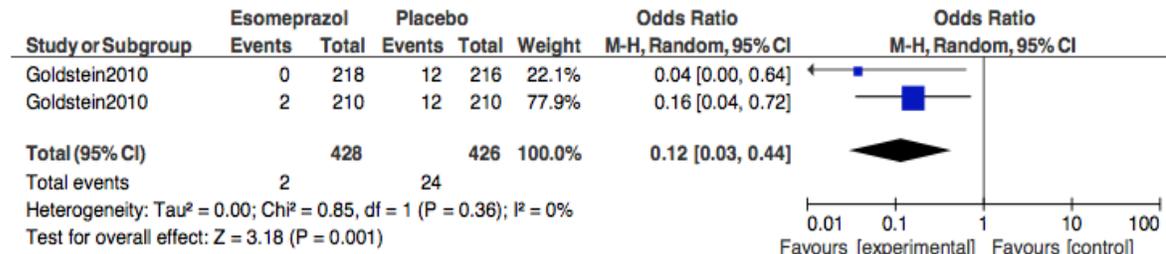


Fuente: Propia

- Esofagitis erosiva: solo dos estudios evaluaron esofagitis erosiva como desenlace. Tanto Goldstein 2010 para el caso de esomeprazol y Whellan 2014 para omeprazol,

mostraron efecto protector y estadísticamente significativo con el uso de IBP (OR=0.12 IC95%: 0.03-0.44. I2=0% y OR=0,06 IC95%: 0,01-0,24, respectivamente), figura 3-13.

**Figura 3-13:** Esofagitis erosiva: esomeprazol cualquier dosis



Fuente: Propia

- Otros resultados: Otros resultados reportados en los estudios fueron la presencia de evento cardiovascular mayor y diarrea. Whellan 2014 reporta que no hay relación entre el uso de IBP y desenlaces cardiovasculares mayores (OR=0.69 IC95%: 0.29-1.62). De igual forma, el estudio de Bianchi 2000 no mostró diferencias significativas entre el uso de IBP con la presencia de diarrea (RR=0,46 IC95%: 0,03-7,13).



## 4. Capítulo 4: Discusión

Nuestros resultados primarios fueron la presencia de sangrado intestinal bajo, la úlcera intestinal y la perforación intestinal.

En lo que refiere a sangrado gastrointestinal bajo, los resultados de la revisión, evidenciaron dos estudios clínicos aleatorizados que evaluaron este primer desenlace. Los estudios que valoraron el uso de omeprazol y esomeprazol (Chan 2010 y Chan 2007, respectivamente), mostraron mayor asociación entre el sangrado y el uso del IBP combinado con ASA. Sin embargo, ésta asociación no es estadísticamente significativa, ya que se encuentra un intervalo de confianza amplio que además incluye la unidad.

Adicionalmente, la evaluación bajo la metodología de GRADE para la evaluación de la calidad de la evidencia para este resultado fue muy baja; esta calificación baja se debe a imprecisión explicada por un amplio intervalo de confianza, que incluye la unidad, y adicionalmente un serio riesgo de sesgo (sesgo de selección, de medición y de otros sesgos). En conclusión, se trata de una evidencia de muy baja calidad, que no es estadísticamente significativa y aunque el desenlace es crítico, se observa que el número necesario a dañar de esta combinación es de 1 por cada 1000 pacientes tratados, lo que no se considera de importancia clínica. Tomando en cuenta lo anterior, se considera que no hay un mayor riesgo con el uso combinado de AINEs con IBP y por lo tanto no se hacen recomendaciones en contra al uso de la terapia combinada de inhibidores de bomba de protones y AINES.

El segundo desenlace primario fue la presencia de ulceración intestinal. Se encontraron cuatro estudios que evaluaron este desenlace (Fujimori 2016, Washio 2016, Hawkey 2008 Y Chan 2010). En tres de los estudios encontrados no se hizo una comparación cabeza a cabeza de IBP vs Placebo, si no de AINEs no selectivos + IPB con COX2 (Fujimori 2016,

Hawkey 2008 Y Chan 2010). Por otra parte, en el estudio de Washio 2016, se hace una comparación cabeza a cabeza de COX2 +Inhibidor de bomba de protones vs COX 2 + placebo, el cual resulta clínicamente significativo. A partir de este análisis se encontró que existe un mayor riesgo de ulceración intestinal con en el grupo de AINEs + IBP frente a los inhibidores selectivos de la COX2 (OR= 7.08), el cual resultó estadísticamente significativo (IC95%: 3.93-12.77), tanto en comparación con placebo como en comparación cabeza a cabeza.

En su conjunto, la evaluación de la calidad de la evidencia de este resultado de acuerdo a la metodología de GRADE, es de moderada calidad; esto se explica por la imprecisión dada por un amplio intervalo de confianza y por el muy serio riesgo de sesgo a nivel medición y por riesgo de otros sesgos. Teniendo en cuenta la moderada calidad de la evidencia y que éste resultado fue determinado como de importancia crítica, por el impacto que tiene sobre el paciente y considerando que el número necesario a dañar de la combinación de AINES + IBP de 1 por cada 18 pacientes tratados para este desenlace (IC95%:1/9-1/37), lo que se considera de muy alta significancia clínica, obliga a hacer una recomendación a favor del comparador, que en este caso es COX2; tomando en cuenta lo anterior, en aquellos pacientes que tengan indicación de analgesia con AINES se recomienda el uso de los COX2, en los escenarios en los que el uso de estos medicamentos se considere seguro por encima del uso de AINES + IBP.

Es importante destacar que uno de los estudios que aporta el mayor número de los eventos (Hawkey 2008), se considera de muy baja calidad, ya que reporta un riesgo no claro de sesgos en todos los procesos del desarrollo del ensayo clínico. Además de esto, llama la atención la gran cantidad de eventos observados en la población objeto (>50%, 35/45 sujetos), así como el uso de sujetos sanos, lo cual plantea múltiples consideraciones éticas y plantea la duda sobre si el uso de AINES + IBP se asocia a un mayor riesgo de ulceración intestinal en sujetos sanos.

No se encontraron estudios que reportaran la perforación intestinal como desenlace, sin embargo, teniendo en cuenta que éste es un desenlace importante, consideramos que

ésta es una pregunta que debe ser abordada y contestada mediante ensayos clínicos controlados.

Los resultados secundarios muestran que, para los desenlaces del tracto gastrointestinal superior, el uso de IBP en combinación con AINE es más seguro que el uso de AINE de forma aislada, hallazgo que es consistente con la literatura existente.

Otro desenlace secundario que se consideró importante, fue el de la aparición de anemia. En los estudios evaluados no se encontró un aumento o disminución estadísticamente significativos al comparar el uso de inhibidor de bomba de protones combinado con AINEs con placebo. Hubo una gran heterogeneidad entre los estudios, sin embargo, la única diferencia observable fue el considerablemente mayor tamaño de la muestra en uno de los estudios evaluados (Chan 2010), sin embargo ésta diferencia no explicó la heterogeneidad observada.

Con respecto a la diarrea, sólo se encontró un estudio que reportara este desenlace (Bianchi 2000), el cual no encontró una diferencia significativa entre el uso de la combinación de AINEs e IBP con placebo.

## **4.1 Fortalezas y limitaciones**

La principal fortaleza de este estudio es el número de ensayos clínicos aleatorizados encontrados, 17 estudios en total, los cuales se consideran el nivel más alto de evidencia.

Otra fortaleza, es el reporte de los desenlaces de interés y que desde el punto de vista metodológico se cumplieron los objetivos, con una búsqueda exhaustiva, revisión por pares expertos y la intervención de un equipo clínico y metodológico.

Este estudio tuvo varias limitaciones, dentro de las que se encuentran la ausencia de algunos resultados de interés planteados en el protocolo, la ausencia de estudios para un inhibidor de bomba de protones importantes, el dexlansoprazol.

Otra de las limitaciones está dada por la baja calidad de los estudios primarios ya que todos mostraron una baja calidad metodológica, determinada por un riesgo de sesgo incierto en muchos de los procesos del desarrollo de los mismos, ya que un estricto rigor metodológico en la realización del metaanálisis, no resuelve el problema de la baja calidad de los estudios.

El principal sesgo determinado en los estudios, fue la incompleta recolección de los datos de desenlace y las pérdidas en el seguimiento a sujetos de investigación. Los estudios tampoco reportaron la forma de enmascarar la intervención ni de cegar la intervención para los adjudicadores de los eventos. Estos sesgos no solo afectan la calidad de los resultados, disminuyendo el nivel de evidencia, sino que limitan la replicabilidad de los métodos. La realización de nuevos estudios, que evalúen como desenlace el sangrado intestinal bajo y la úlcera intestinal, deberá controlar mejor estas variables con el fin de mejorar la calidad de la evidencia.

Por otra parte, la inferencia indirecta es el factor que afectó más la validez externa de los estudios que valoraron como desenlace el desarrollo de úlcera intestinal, nuestro desenlace primario. Por ejemplo, los estudios de Fujimori 2016 y Hawkey 2008 no fueron diseñados para evaluar el efecto directo de la combinación de IBP+AINE en comparación con COX 2, si no evaluar el efecto los COX2 y su relación con úlcera intestinal en comparación a aquellos pacientes que no utilizaban COX2.

## **4.2 Acuerdos o desacuerdos con otros estudios o revisiones:**

A nuestro conocimiento, éste es el primer metaanálisis que evalúa el perfil de seguridad de la combinación de AINEs o ASA con inhibidores de bomba de protones en la mucosa del intestino delgado.

Yang M y colaboradores realizan una revisión sistemática para evaluar la efectividad de los IBP en usuarios de AINE. Como desenlaces evaluaron el desarrollo de úlceras

gastrointestinales y analizaron por medio de metaanálisis en red, las diferencias entre uno u otro tipo de IBP. Como conclusión y similar a nuestros hallazgos, el efecto del IBP en asociación con AINE es más seguro que el AINE de forma aislada para el desarrollo de úlceras gastrointestinales superiores. Reportan a su vez, que las diferencias entre los tipos de IBP no son significativas (63).

Yuan JQ y colaboradores evaluaron en una revisión sistemática diferentes alternativas en cuanto al uso de IBP y AINE. Así, por ejemplo, incluyen estudios que combinan AINE (COX-2 selectivos y no selectivos), con IBP. Como resultados encuentran que la combinación más segura es aquella que combina AINE COX-2 selectivo + IBP, seguido de COX-2 selectivo y finalmente de AINE no selectivo + IBP. Si bien en nuestro estudio incluimos estudios que evaluaron el uso de AINE COX-2 selectivo, no fue nuestra finalidad evaluar la eficacia de este subgrupo de medicamentos (64).

El estudio de Hooper L y colaboradores llega a conclusiones similares que Yuan JQ y colaboradores. La estrategia más segura en usuarios de AINE es aquella que incluye los AINE COX-2 selectivos y el uso de IBP (65). No se encontraron revisiones sistemáticas que evaluaran desenlaces de seguridad relacionados con sangrado gastrointestinal bajo ni úlcera intestinal. Nuestra revisión, tiene la fortaleza de enfocarse en lesiones de intestino delgado.

Como principal resultado, encontramos que hay mayor lesión y ulceraciones en este segmento intestinal con el uso de la combinación IBP+AINE, con un nivel de evidencia moderado. La necesidad de hacer estudios clínicos que evalúen en específico estos desenlaces, permitirá generar nuevas recomendaciones. Por lo tanto, las decisiones deben estar individualizada por paciente y teniendo en cuanto todo, el espectro de medicamentos disponibles para el manejo antiinflamatorio y analgésico, como son los COX-2 selectivos.



## **5. Conclusiones**

Nuestro estudio muestra que la combinación de AINEs con inhibidor de bomba de protones se asocia con un mayor riesgo de lesiones en intestino delgado, en particular úlceras, por lo cual nuestra recomendación es que en los pacientes que se requiera el uso de analgesia con antiinflamatorios no esteroideos y se encuentre indicado, debe preferirse el uso de COX2 solos y nunca en combinación con inhibidor de bomba de protones. Es importante sin embargo tener en cuenta que si bien la combinación de AINEs selectivos y no selectivos, con inhibidores de bomba de protones, comparados con el uso de COX2 se asocia con mayor riesgo de lesiones en el tracto gastrointestinal, el uso de los COX 2 no es 100% seguro y por lo tanto debe utilizarse con precaución.



## A. Anexo: Estudios excluidos

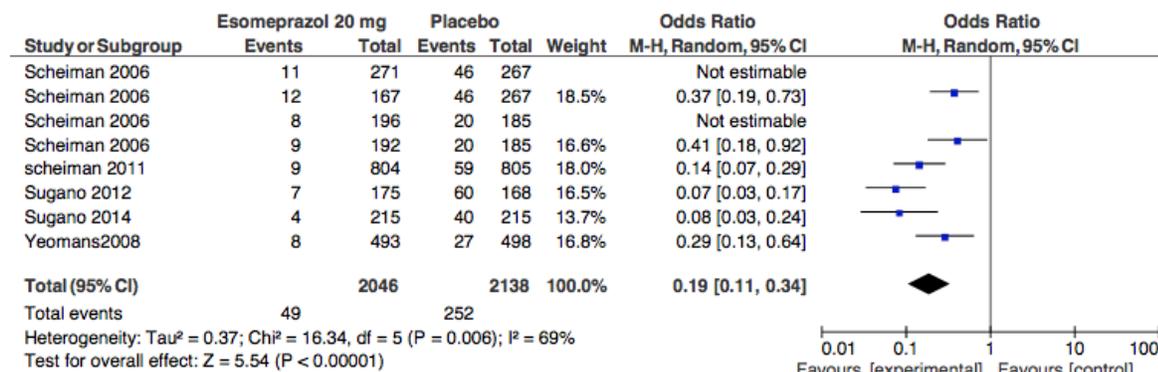
### CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS

<b>Desai, 2008</b>	Completan sólo 6.5 días de tratamiento con AINEs
<b>Fort, 2015</b>	No cumple por ser un artículo presentado en conferencia, no hay informe del estudio completo
<b>Lanas, 2012</b>	Análisis post hoc Scheiman 2013
<b>Scheiman, 2013</b>	Post hoc del OBERON 2006
<b>Scheiman, 2015</b>	Post hoc del estudio 2103
<b>Sugano, 2012</b>	Lanzoprazol Vs gefarnate (no comparison)
<b>Vaduganathan, 2016</b>	Posthoc Proton-Pump Inhibitors Reduce Gastrointestinal Events Regardless of AspirinDoseinPatientsRequiring Dual Antiplatelet Therapy
<b>Wu, 2011</b>	No cumple por comparacion ya que tiene AINEs y tromboprofilaxis con heparinas Vs pantoprazol

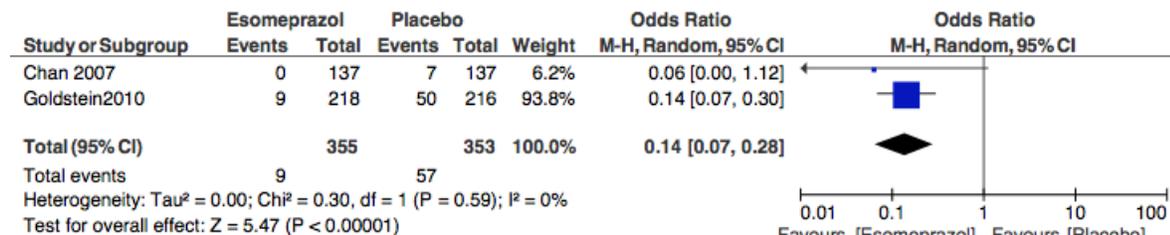
## B. Anexo: Resultados de metaanálisis

### ÚLCERA GÁSTRICA O DUODENAL

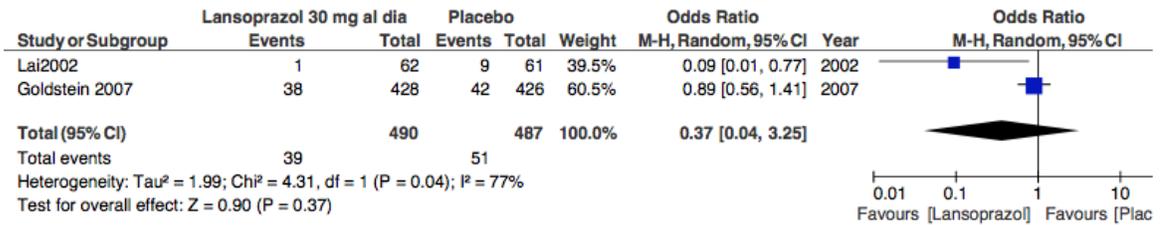
Esomeprazol 20 mg una vez al día Vs Placebo



Esomeprazol cualquier dosis



Lansoprazol vs Placebo



## C. Anexo: Resumen de los desenlaces con calificación de la evidencia

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ASA + IBP	ASA + PLACEBO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Úlcera gástrica y/o duodenal (seguimiento: rango 1 semanas a 60 semanas; evaluado con : OR)												
6	ensayos aleatorios	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	53/3040 (1.7%)	198/2229 (8.9%)	OR 0.20 (0.14 a 0.29)	70 menos por 1.000 (de 61 menos a 75 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Úlcera gástrica (seguimiento: rango 1 semanas a 60 semanas; evaluado con : OR)												
3	ensayos aleatorios	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	19/711 (2.7%)	55/711 (7.7%)	OR 0.34 (0.20 a 0.58)	50 menos por 1.000 (de 31 menos a 61 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Anemia (seguimiento: rango 1 semanas a 60 semanas; evaluado con : OR)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>c</sup>	ninguno	9/586 (1.5%)	15/586 (2.6%)	OR 0.63 (0.27 a 1.47)	9 menos por 1.000 (de 12 más a 19 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Gastritis erosiva (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con : RR)												
1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>d</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	60/524 (11.5%)	138/524 (26.3%)	RR 0.43 (0.33 a 0.57)	150 menos por 1.000 (de 113 menos a 176 menos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Duodenitis erosiva (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con : RR)												
1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>d</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	7/524 (1.3%)	37/525 (7.0%)	RR 0.19 (0.09 a 0.42)	57 menos por 1.000 (de 41 menos a 64 menos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Esofagitis erosiva (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con : RR)												
1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>d</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2/524 (0.4%)	33/525 (6.3%)	RR 0.06 (0.01 a 0.25)	59 menos por 1.000 (de 47 menos a 62 menos)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Pólipos intestinales (seguimiento: mediana 24 semanas; evaluado con : RR)												
1	ensayos aleatorios	muy serio <sup>d</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>e</sup>	ninguno	2/215 (0.9%)	1/215 (0.5%)	RR 2.00 (0.18 a 21.89)	5 más por 1.000 (de 4 menos a 97 más)	⊕○○○ MUY BAJA	NO ES IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo

### Explicaciones

- Alto riesgo de selección 50% de los ECAs, riesgo no claro de sesgo en el 50% de ECAs en medición de los resultados y pérdidas en el seguimiento. 5/6 estudio riesgo no claro de otros sesgos
- Riesgo no claro de selección y alto riesgo de sesgo de medición por estudios que no guardaron el enmascaramiento claramente, riesgo no claro en resultados incompletos, riesgo no claro por presencia de otros sesgos.
- Bajo número de eventos con no significancia estadística, amplios IC
- Alto riesgo de sesgos de selección, por riesgo en asignación de la intervención, riesgo no claro en medición y otros sesgos.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	AINES + IBP	COX 2	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Úlcera gástrica y/o duodenal (seguimiento: rango 12 semanas a 24 semanas; evaluado con : OR)												
2	ensayos aleatorios	no es serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	58/2674 (2.2%)	47/2664 (1.8%)	OR 1.77 (0.40 a 7.78)	13 más por 1.000 (de 11 menos a 105 más )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Sangrado digestivo alto (seguimiento: rango 2 semanas a 24 semanas; evaluado con : OR)												
2	ensayos aleatorios	no es serio <sup>a</sup>	serio <sup>d</sup>	no es serio	muy serio <sup>e</sup>	ninguno	4/2308 (0.2%)	12/2299 (0.5%)	OR 0.34 (0.03 a 3.58)	3 menos por 1.000 (de 5 menos a 13 más )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Úlcera intestinal (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con : RR)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>e</sup>	ninguno	2/2246 (0.1%)	0/2238 (0.0%)	RR 4.98 (0.24 a 103.72)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Sangrado digestivo bajo (seguimiento: mediana 24 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>e</sup>	ninguno	1/2246 (0.0%)	2/2238 (0.1%)	RR 0.50 (0.05 a 5.49)	0 menos por 1.000 (de 1 menos a 4 más )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Anemia (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con : RR)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>f</sup>	ninguno	24/2246 (1.1%)	5/2238 (0.2%)	RR 4.78 (1.83 a 12.51)	8 más por 1.000 (de 2 más a 26 más )	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Alto riesgo de sesgo de desgaste, resultados incompletos
- b. No es posible determinar la fuente de heterogeneidad
- c. Amplio IC, no significancia estadística
- d. Alta heterogeneidad fuente probable tiempo de seguimiento, en un estudio es dos semanas en otro 24 semanas
- e. Alto riesgo de sesgo de medición, por inadecuado enmascaramiento de los pacientes (riesgo no claro) y por alto riesgo en sesgo de desgaste.
- f. Amplio IC, por número bajo de eventos

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ASA + IBP	COX 2	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Úlcera gástrica y/o duodenal (seguimiento: media 56 semanas; evaluado con : RR)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio <sup>a</sup>	ninguno	10/137 (7.3%)	12/136 (8.8%)	RR 0.83 (0.37 a 1.85)	15 menos por 1.000 (de 56 menos a 75 más )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Anemia (seguimiento: media 56 semanas; evaluado con : RR)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	0/137 (0.0%)	9/136 (6.6%)	RR 0.0500 (0.0001 a 0.8900)	63 menos por 1.000 (de 7 menos a 56 menos )	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Sangrado gastrointestinal bajo (seguimiento: media 56 semanas; evaluado con : RR)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio <sup>a</sup>	ninguno	4/137 (2.9%)	2/136 (1.5%)	RR 1.99 (0.37 a 10.66)	15 más por 1.000 (de 9 menos a 142 más )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Amplio IC, no significancia estadística
- b. Amplio IC, bajo número de eventos

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	AINES + IBP	AINES + PLACEBO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Úlcera gástrica y/o duodenal (seguimiento: rango 1 semanas a 32 semanas; evaluado con : RR)												
6	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	65/1184 (5.5%)	138/773 (17.9%)	OR 0.26 (0.15 a 0.45)	125 menos por 1,000 (de 89 menos a 147 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Gastritis erosiva (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con : RR)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	83/428 (19.4%)	162/426 (38.0%)	RR 0.39 (0.29 a 0.53)	232 menos por 1,000 (de 179 menos a 270 menos)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Duodenitis erosiva (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con : RR)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>c,d</sup>	ninguno	9/28 (32.1%)	50/226 (22.1%)	RR 1.67 (0.71 a 3.91)	148 más por 1,000 (de 64 menos a 644 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE
Esofagitis erosiva (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con : RR)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			RR 0.08 (0.02 a 0.35)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	NO ES IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo

#### Explicaciones

- Riesgo de sesgo no claro en 4 de 6 estudios en generación de la secuencia aleatoria, 50% de estudios con riesgo no claro de otros sesgos y medición de los resultados, alto riesgo de sesgo en 50% de estudios por resultados incompletos
- Alto riesgo de sesgo en otros sesgos y sesgo de desgaste. Riesgo no claro en generación de la secuencia aleatoria
- Amplio intervalo de confianza por bajo número de eventos
- No significancia estadística

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IBP + AINES	AINES	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Úlcera GI baja (seguimiento: rango 2 semanas a 24 semanas; evaluado con : OR)												
4	ensayos aleatorios	no es serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	78/2390 (3.3%)	23/2384 (1.0%)	OR 7.08 (3.93 a 12.77)	55 más por 1,000 (de 27 más a 101 más)	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Sangrado GI bajo (seguimiento: mediana 24 semanas; evaluado con : OR)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>c</sup>	ninguno	5/2383 (0.2%)	3/2374 (0.1%)	OR 1.66 (0.39 a 7.13)	1 más por 1,000 (de 1 menos a 8 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	CRÍTICO
Anemia (seguimiento: rango 2 semanas a 52 semanas; evaluado con : OR)												
4	ensayos aleatorios	serio <sup>d</sup>	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	muy serio <sup>f</sup>	ninguno	33/2859 (1.2%)	20/2854 (0.7%)	OR 1.18 (0.21 a 6.56)	1 más por 1,000 (de 6 menos a 37 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo

#### Explicaciones

- Riesgo de sesgo de selección, riesgo de medición y riesgo por sospecha de otros sesgos
- Amplio IC
- Amplio IC y resultados que incluyen la unidad

- 
- d. Alto riesgo de sesgo en  $\frac{1}{4}$  para asignación de la intervención,  $\frac{1}{4}$  para medición de los resultados y  $\frac{1}{4}$  para sesgo de desgaste, riesgo no claro de sesgo asignación de la secuencia aleatoria  $\frac{1}{4}$ , asignación de la intervención  $\frac{2}{4}$ , enmascaramiento de los pacientes  $\frac{3}{4}$ , medición de resultados  $\frac{1}{4}$ , desgaste  $\frac{1}{4}$ , otros sesgos  $\frac{2}{4}$ .
  - e. Heterogeneidad 81%, resultados no consistentes
  - f. Intervalo de confianza, incluye la unidad, valores de estimables del estimador



## Bibliografía

1. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. G, Singh. 2000, Am J Ther, pp. 7(2):115-21.
2. Utilization of nonsteroidal antiinflammatory drugs. . Baum C, Kennedy DL, Forbes MB. 1985, Arthritis Rheum. , p. 28(6):686.
3. Clinical implications of osteoarthritis and ageing. . D., Hamerman. 1995, Ann Rheum Dis, p. 54(2):82.
4. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. JL, Wallace. 1997, Gastroenterology. , p. 112(3):1000.
5. Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal antiinflammatory drug use . N, Larkai E. 1987, Am J Gastroenterol, pp. 82 : 1153 – 8
6. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. FE, Silverstein. 2000 , JAMA , pp. 284: 1247-55.
7. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal antiinflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System . G., Singh. 2000, Am J ther, pp. 7: 115-21.
8. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. MM, Wolfe. 1999, N Engl J Med, pp. 340:1888 – 9 9.
9. The development of COX2 inhibitors. RJ, Flower. 2003, Nat Rev Drug Discov. , p. 2(3):179.
10. Peptic ulcerations are related to systemic rather than local effects of low-dose aspirin. MG, van Oijen. 2008, Clin Gastroenterol Hepatol, p. 6(3):309.
11. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Cryer B, Feldman M. 1998, Am J Med, p. 104(5):413.

12. Effect of immunization with prostaglandin metabolites on gastroduodenal ulceration. Redfern S, Lee E, Feldman M. 1988 , Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, p. 255:G723.
13. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. B, Cryer. 1999, Gastroenterology, p. 117(1):17.
14. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy: case discussion and review of the literature. Kwo PY, Tremaine WJ. 1995, Mayo Clin Proc, p. 70(1):55.
15. Colonic ulceration associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Report of three cases. Kaufman HL, Fischer AH, Carroll M, Becker JM. 1996, Dis Colon Rectum, p. 39(6):705.
16. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. 1993, Gastroenterology, p. 104(6):1832.
17. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. Matsumoto T, Kudo T, Esaki M, Yano T, Yamamoto H, Sakamoto C, Goto H, Nakase H, Tanaka S, Matsui T, Sugano K, Iida M. 2008, Scand J Gastroenterol, p. 43(4):490.
18. Importance of local versus systemic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in increasing small intestinal permeability in man. Bjarnason I, Fehilly B, Smethurst P, Menzies IS, Levi AJ. 1991, Gut, p. 32(3):275.
19. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. . Reuter BK, Davies NM, Wallace JL. 1997, Gastroenterology. , p. 112(1):109.
20. Intestinal perforation associated with osmotic slow release indomethacin capsules. . Br, Day TK. 1983, Med J (Clin Res Ed), p. 287(6406):1671.
21. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, Jury J, Bolla M, Bercik P, Collins SM, Verdu E, Ongini E. 2011, Gastroenterology, p. 141(4):1314.
22. PPIs and risk of lower gastrointestinal bleeding. Lué A, et al. 2016, World J Gastroenterol, pp. 22(48): 10477-10481.

23. "Esomeprazole in the Framework of Proton-Pump Inhibitor Development". . Lindberg, Per and Carlsson, Enar (). 2006, *Analogue-based Drug Discovery.*, pp. 81–113.
24. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Strand, Daniel S. 2017, *Gut and Liver*, , pp. Vol. 11, No. 1, , pp. 27-37.
25. Guidelines for the Diagnosis and Management of gastroesophageal reflux disease. Katz, Philip O. 2013, *Am J Gastroenterol*, pp. 108:308 – 328.
26. Guidelines for the Management of Dyspepsia. Talley, Nicholas J. 2005, *Am J Gastroenterol* , pp. 100:2324–2337.
27. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. AN, Barkun. 2012 , *Am J Gastroenterol.* , pp. 107(4):507-20.
28. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. Scheiman, James M. 2013, *Scheiman Arthritis Research & Therapy*, , p. 15(Suppl 3):S5.
29. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. Lanza, Frank L. 2009, *Am J Gastroenterol*, pp. 104:728 – 738.
30. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. Wolfe MM, Sachs G. 2000, *Gastroenterology*, p. 118(2 Suppl 1):S9.
31. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. Joel J. Heidelbaugh, Andrea H. Kim, Robert Chang and Paul C. Walker. 2012, *Ther Adv Gastroenterol*, pp. 5(4) 219–232.
32. [Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug and Aspirin-induced Peptic Ulcer Disease]. Shim YK, Kim N. 6, Jun 25, 2016 , *Korean J Gastroenterol*, Vol. 67, pp. 300-12.
33. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. Schjerning Olsen AM1, Gislason GH2, McGettigan P3, Fosbøl E4, Sørensen R1, Hansen ML1, Køber L4, Torp-Pedersen C5, Lamberts M. 8, Feb 24 2015, *JAMA.* , Vol. 313, pp. 805-14.
34. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis-an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. Scarpignato C, Lanus A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M,. 2015, *BMC Med*, p. 13: 55.

35. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. Lanas Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda. 2015, *Clin Gastroenterol Hepatol*, pp. 13: 906-912.e2.
36. PPI therapy. The small bowel, low-dose aspirin and PPIs--should we be concerned? . Lanas A, Sostres C. 2014, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, pp. 11: 458-460.
37. Effect of proton-pump inhibitors on the risk of lower gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, aspirin, clopidogrel and warfarin. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Sakurai T, Moriyasu S, Shimbo T, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Yokoi C, Yanase M, Akiyama J, Uemura N. 2015, *J Gastroenterol* , pp. 50: 1079-1086.
38. Proton Pump Inhibitors Increase Incidence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Small Bowel Injury: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. . Washio E, Esaki M, Maehata Y,. 2016, *Clin Gastroenterol Hepatol* , p. 14: 809-815.e1.
39. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. . Watanabe T, Sugimori S, Kameda N,. 2008, *Clin Gastroenterol Hepatol* , pp. 6: 1279-1282.
40. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. . Endo H, Sakai E, Taniguchi L,. 2014, *Gastrointest Endosc* , pp. 80: 826-834.
41. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. . Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. 2005, *Clin Gastroenterol Hepatol* , pp. 3: 133-141.
42. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. . Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT. 2006, *Gut* , pp. 55: 1731-1738.
43. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. . Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, P. 2009, *Am J Gastroenterol* , pp. 104: 1633-1641.
44. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. . Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M,. 2011, *Aliment Pharmacol Ther* , pp. 33: 585-591.

45. Low-dose aspirin affects the small bowel mucosa: results of a pilot study with a multidimensional assessment. . Smecuol E, Pinto Sanchez MI, Suarez, Lanas A. 2009, Clin Gastroenterol Hepatol , pp. 7: 524-529.
46. Efficacy of Lactobacillus casei treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. . Endo H, Higurashi T, Hosono K, Sakai E, Sekino Y,. 2011, J Gastroenterol , pp. 46: 894-905.
47. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy - a randomized, double-blind, cross-over, placebo controlled study. . Montalto M, Gallo A, Curigliano V, D'Onofrio F,. 2010, Aliment Pharmacol Ther , p. 32: 20.
48. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. . Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, Jury J, Bolla M, Bercik P, Collins SM, Verdu E, Ongini E. 2011, Gastroenterology , pp. 141: 1314-1322.
49. Intestinal mucosal damage caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs: role of bile salts. . Petruzzelli M, Vacca M, Moschetta A, Cinzia Sasso R, Palasciano G, van Erpecum KJ, Portincasa P. 2007; , Clin Biochem , pp. 40: 503-510.
50. Roles of COX inhibition in pathogenesis of NSAID-induced small intestinal damage. . Takeuchi K, Tanaka A, Kato S, Amagase K, Satoh H. 2010 , Clin Chim Acta , pp. 411: 459-466.
51. NSAIDgastroenteropathy: new aspects of pathogenesis and prevention. . Blackler RW, Gemici B, Manko A, Wallace JL. 2014, Curr Opin Pharmacol , pp. 19: 11-16.
52. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? . Lanas A, Scarpignato C. 2006, Digestion , pp. 73 Suppl 1: 136-150.
53. Epidemiology of Low Dose Aspirin Damage in the Lower Gastrointestinal Tract. . Sostres C, Lanas A. 2015, Curr Pharm Des , pp. 21: 5094-5100.
54. Risks of Bleeding Recurrence and Cardiovascular Events With Continued Aspirin Use After Lower Gastrointestinal Hemorrhage. . Chan FK, Leung Ki EL, Wong GL, Ching JY, Tse YK, Au KW, Wu JC, Ng SC. 2016, Gastroenterology , pp. 151: 271-277.
55. Gastrointestinal tract perforation: CT diagnosis of presence, site, and cause. Furukawa A, Sakoda M, Yamasaki M. 2005;, Abdom Imaging. , p. 30(5):524.
56. Abdominal CT findings in small bowel perforation. Zissin R, Osadchy A, Gayer G. s.l. : Br J Radiol, 2009 Feb; , Vols. 82(974):162-71. Epub 2008 Oct 13. 18852210.

57. Diverticulosis and Diverticulitis. Joseph D. Feuerstein, MD, and Kenneth R. Falchuk, MD. 2016, Mayo Clin Proc, Vols. 1-11.
58. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? Beutler E, Waalen J. 5, 2006;, Blood, Vol. 107, pp. 1747-1750.
59. Gaitán-Duarte, Hernando. Búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad en Evaluaciones de Tecnología: Manual Metodológico. Búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad en Evaluaciones de Tecnología: Manual Metodológico. Bogotá : En publicación, 2017.
60. JPT, Higgins. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March2011]. The Cochrane Collaboration, 2011;Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). 2011.
61. GRADE, Group. [gradepro.org](http://gradepro.org). 2016.
62. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. ; . Egger, M. 1997, BMJ, pp. 315(7109):629–34.).