



■ Tracto digestivo proximal II

Lesión gastrointestinal por AINE/COXIB y su tratamiento

Alejandra Noble Lugo

Hospital Español de México. México, D. F.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son compuestos heterogéneos que comparten acciones terapéuticas, así como efectos adversos. Todos ellos actúan a través de la inhibición de la sintetasa de prostaglandinas o ciclooxigenasa (COX). Existen dos isoformas: ciclooxigenasa 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2). La COX-1 es la forma constitutiva de la enzima, por lo que se encuentra normalmente en casi todos los tejidos y tiene un efecto citoprotector a nivel gastrointestinal. Por otra parte, la isoenzima COX-2 es la enzima inducible y se expresa en los tejidos en respuesta a estímulos por sustancias como el factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento epidérmico, lipopolisacáridos, factor activador de plaquetas y citocinas proinflamatorias (IL-1); el resultado es la producción de mediadores del dolor y la inflamación.^{1,2}

Los diferentes AINE actúan al suprimir a ambas isoenzimas o bien a la COX-2 de manera preferencial o selectiva. Los AINE comunes (no selectivos) inhiben a ambas isoenzimas (COX-1 y COX-2), pero son casi todos selectivos para COX-1. Los inhibidores de COX-2 (COXIB) anulan casi de manera selectiva o en mayor proporción a la COX-2 y carecen de efecto inhibitorio significativo sobre la COX-1 en los límites posológicos utilizados en clínica.^{1,2}

■ Fisiopatología de las lesiones gastrointestinales inducidas por AINE

El principal mecanismo por el cual los AINE causan daño gastrointestinal (GI) es la inhibición de la enzima COX-1. Reducen la secreción de bicarbonato y moco y lesionan la barrera mucosa

gástrica (disminuyen la formación de fosfolípidos y la proliferación celular y causan alteraciones de la microcirculación).³⁻⁵ Por este motivo, los fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 (con mayor selectividad sobre la COX-2 y menos sobre la COX-1) presentan un perfil más seguro y se vinculan con menor riesgo de lesión gastrointestinal.

Otro mecanismo de daño gastrointestinal por AINE es el efecto local o tóxico, es decir, la irritación directa sobre el epitelio gastrointestinal, ya que la mayor parte de los AINE está integrada con ácidos débiles liposolubles que pueden atravesar la membrana de las células de la mucosa gástrica, acumularse en su interior y causar daño y lisis celular a través de la acumulación de iones de hidrógeno e inhibición de la fosforilación oxidativa mitocondrial.³⁻⁵

Estudios recientes han descrito otros mecanismos de lesión mucosa: inhibición de la proliferación del epitelio gástrico, citotoxicidad por unión a los fosfolípidos de la membrana celular que induce cambios en su polaridad,⁶ reclutamiento de neutrófilos y monocitos,⁷ translocación bacteriana, aumento de la actividad de la mieloperoxidasa y mayor expresión de la sintetasa de óxido nítrico inducible.⁸ Por otra parte, los mastocitos parecen tener un efecto protector fundamental en la reparación mucosa,⁹ mientras que la producción de ácido sulfhídrico ejerce un efecto gastroprotector.¹⁰

■ Complicaciones gastrointestinales producidas por AINE

Los efectos adversos GI incluyen una amplia gama de síntomas, lesiones y complicaciones en diversos

puntos. En el plano gástrico y duodenal, los AINE producen lesiones agudas de la mucosa, como pequiñas, erosiones y lesiones más graves como úlceras, que pueden representar algunas complicaciones, entre ellas hemorragia, perforación, obstrucción o incluso la muerte.^{3,4,11,12}

La incidencia de daño inducido por AINE en el intestino delgado es elevada. Pueden presentarse en yeyuno e íleon úlceras, estenosis y enteropatía, la cual se puede manifestar en la forma de sangrado de origen oscuro, anemia por deficiencia de hierro, malabsorción intestinal o enteropatía perdedora de proteínas.¹³⁻²⁰

En el colon, los AINE pueden ocasionar úlceras, estenosis y colitis microscópica.²¹ Además, los AINE pueden aumentar el índice de complicaciones (perforación, sangrado y hemorragia recurrente) en pacientes con afecciones preexistentes, como enfermedad diverticular²² o enfermedad inflamatoria intestinal. Los estudios sobre un riesgo incrementado de desarrollar colitis isquémica han arrojado resultados inconsistentes.^{22,23}

■ Epidemiología

A pesar de que los efectos adversos gastrointestinales secundarios al uso de AINE se presentan en una proporción pequeña de pacientes, debido al extenso uso de estos fármacos, el número de personas afectadas anualmente es elevado. Estos efectos adversos se traducen en complicaciones digestivas, aumento del número de hospitalizaciones e incremento de la mortalidad de los pacientes. Por ello, la toxicidad gastrointestinal vinculada con los AINE representa un grave problema médico y socioeconómico.^{24,25}

■ Factores de riesgo para las complicaciones gastrointestinales por AINE

Existen factores de riesgo para las complicaciones gastrointestinales por AINE:^{3,4,26-28}

1. Factores dependientes del paciente: edad mayor de 60 años, antecedente de enfermedad ulcerosa, antecedente de complicaciones gastrointestinales (sangrado, perforación, estenosis), enfermedad concomitante grave (reumatológica, cardiovascular, insuficiencia renal o hepática, alteraciones de coagulación).
2. Factores dependientes de fármacos: tipo utilizado, uso prolongado o dosis altas de

AINE, combinación de dos o más, incluido el ácido acetilsalicílico (AAS), consumo concomitante de esteroides, anticoagulante, antiagregante plaquetario (clopidogrel).

3. Factores muy poco relacionados: *H. pylori*, tabaquismo, ingestión de alcohol y otras comorbilidades.

Diversos estudios muestran que el daño gastrointestinal por AINE es dependiente de la dosis, aunque una revisión sistemática muestra que aun el AAS a dosis bajas incrementa el riesgo de sangrado gastrointestinal.²⁹⁻³¹ El uso conjunto de otros medicamentos,³² como anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios (clopidogrel), AAS, esteroides e inhibidores de recaptura de serotonina,³³ también elevan el riesgo de lesión.

Resulta también importante considerar el tipo de AINE administrado, ya que el celecoxib tiene un riesgo bajo de complicaciones gastrointestinales (RR, 1.42), mientras que los AINE convencionales no selectivos se vinculan con un riesgo mayor. Incluso dentro de este último grupo se observan diferencias significativas en el riesgo relativo (RR) de sangrado: el ketorolaco (RR, 14.54) y el piroxicam (RR, 9.94) tienen un riesgo mayor que el naproxeno (RR, 5.63), ketoprofeno (RR, 5.4), indometacina (RR, 4.15) y diclofenaco (RR, 3.98). El ibuprofeno (RR, 2.6) tiene el riesgo más bajo dentro de los AINE convencionales.³⁴ Es importante destacar que la combinación de factores de riesgo, tanto los propios del paciente como aquellos relacionados con el fármaco, presentan un efecto aditivo.

■ Gastroprotección para pacientes que consumen AINE

Las medidas para prevenir y tratar el daño gastrointestinal causado por AINE son las siguientes:

1. Uso preferente de COXIB: el estudio CONDOR³⁵ muestra que el celecoxib es más seguro que el uso del diclofenaco más inhibidores de la bomba de protones (IBP). Un estudio reciente mostró que los COXIB se vinculan con un bajo riesgo de daño GI a lo largo de todo el tubo digestivo en comparación con los AINE.³⁶
2. Antagonistas de los receptores H₂ de la histamina (ARH₂): son menos efectivos que los IBP.³⁷
3. Inhibidores de la bomba de protones: son los medicamentos más efectivos y mejor tolerados para prevenir y tratar el daño

gastrointestinal por AINE, COXIB, AAS y su combinación con antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel.^{25,38,39} El uso concomitante de AAS y clopidogrel aumenta significativamente el riesgo de sangrado GI, por lo que la profilaxis es obligada.⁴⁰ Sin embargo, en fecha reciente ha existido preocupación acerca del uso de los IBP en estos pacientes debido a que pueden incrementar el riesgo de episodios cardiovasculares en ellos al reducir el efecto antiagregante plaquetario del clopidogrel (competencia a nivel de CYP2C19). Diversos estudios recientes han mostrado la seguridad de los IBP en estos pacientes, aunque hasta el momento la *Food and Drug Administration* (FDA) mantiene la alerta sobre el uso concomitante de estos medicamentos.^{41-43.}

4. Fármacos protectores de la mucosa. La rebamipida promueve la regeneración epitelial. La teprenona (acetona de geranilgeranil) es inductora de prostaglandinas y capta radicales libres. Son útiles para prevenir lesiones gástricas e intestinales y pueden ser una alternativa de los IBP en pacientes que consumen clopidogrel.^{32,44-47}

La identificación de los factores de riesgo para complicaciones gastrointestinales permite la búsqueda de medidas encaminadas a atenuar dichos factores o bien permite identificar a los grupos de alto riesgo que deben recibir medidas de prevención de daño GI. Esto hace posible que se elaboren recomendaciones y guías clínicas para la gastroprotección en pacientes que utilizan AINE/COXIB.⁴⁸⁻⁵³ Sin embargo, diversos estudios muestran que el apego a las recomendaciones es inadecuado por el médico y el paciente, lo cual favorece la aparición de lesiones GI.^{25,54-57}

■ El futuro de la protección gastrointestinal en consumidores de AINE: nuevas opciones

Diversos trabajos recientes abordan nuevas medidas y fármacos para la prevención y tratamiento de lesiones GI por AINE:

1. Cilostazol (inhibidor de la fosfodiesterasa 3): inhibe la migración de monocitos; es prometedor para prevenir el daño intestinal.⁷
2. Cinacalcet (agonista del receptor sensor de calcio extracelular): suprime la translocación

bacteriana y la expresión de la enzima sintetasa de óxido nítrico inducible.⁸

3. Cobiprostona (activador de los canales de calcio).⁵⁸
4. Complejo ibuprofeno-famotidina.⁵⁹
5. Complejo AAS-fosfatidilcolina.⁶⁰
6. Conducción de estudios farmacogenómicos en los pacientes de alto riesgo.^{61,62}

Referencias

1. Burke A, Smyth EM, FitzGerald GA. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents; pharmacotherapy. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, (ed.). Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 2006:673-687.
2. Lipsky LPE, Abrahamson SB, Crofford L, et al. Classification of cyclooxygenase inhibitors. *J Rheumatol* 1998;25(12):2298-2303.
3. Alvarez LM. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroidales. *Reumatología* 2002;18:159-165.
4. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-1889.
5. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998;105:315-385.
6. Hawkins C, Hanks G. The gastroduodenal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:140-151.
7. Zhou Y, Lichtenberger LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter lateral distribution within epithelial cell membrane. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. T1136.
8. Okada Y, Wakabayashi K, Nakamura M, et al. PDE 3 Inhibitor, cilostazol, ameliorates small intestinal lesions induced by indomethacin. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. W1343.
9. Kurata N, Hayashi S, Yamaguchi A, et al. Cinacalcet, an extracellular calcium-sensing receptor agonist, protects against NSAID-induced damage in rat small intestines. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. W1354.
10. Hampton D, Hale LP. Mast cells are critical for prevention of NSAID-induced gastric ulceration. Sesión de trabajos orales presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. 772.
11. Fiorucci S, Mencarelli A, Cipriani S, et al. The bile acid sensor FXR modulates hydrogen sulfide generation in the gastric mucosa and protects against injury caused by aspirin. Sesión de trabajos orales presentada en DDW, 2010, mayo 1-6, Nueva Orleans, LA, USA. 773.
12. Brun J, Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated dyspepsia: the scale of the problem. *Am J Med* 2001;110:125-135.
13. Morris AJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999;9:125-33.
14. Bjarnason I, Macpherson AJ. Intestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacol Ther* 1994;62:45-57.
15. Bjarnason I, Hayllar J, Macpherson AJ, et al. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993;104:1832-47.
16. Aabakken L. Small-bowel side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:383-8.
17. Deakin M. Small bowel perforation associated with an excessive dose of slow release diclofenac sodium. *BMJ* 1988;297:488-489.
18. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992;327:749-754.
19. Matsuhashi N, Yamada A, Hiraishi M, et al. Multiple strictures of the small intestine after long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Am J Gastroenterology* 1992;87:1183-1186.
20. Levi S, Delacy G, Price AB, et al. "Diaphragm-like" strictures of the small bowel in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Radiol* 1990;63:186-189.
21. Laine L, Smith R, Min K, et al. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:751-767.
22. Keszthelyi D, Jansen S, Scholtes B, et al. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. Sesión de trabajos orales presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA. 382.
23. Tsuruoka N, Tominaga N, Shirahama N, et al. NSAIDs accelerated a risk of colonic diverticular hemorrhage: a case-control study. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. T1048.

24. Monkemuller K, Hanus L, Zimmermann L, et al. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) increase the risk of ischemic colitis: a matched case-control study.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. T1060.
25. Lazzaroni M, Bianchi Porro G. **Gastrointestinal side-effects of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and new formulations.** *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl. 2):48-58.
26. Vinogradava Y, Leighton M, Hippisley-Cox J, et al. **Continuing undue risks in UK prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs.** Sesión de trabajos orales presentada en DDW, 2010, mayo1-6, Nueva Orleans, LA, USA. 737.
27. Seager JM, Hawkey CJ. **ABC of the upper gastrointestinal tract. Indigestion and non-steroidal anti-inflammatory drugs.** *BMJ* 2001;323:1236-1239.
28. Gotzsche PC. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs.** *BMJ* 2000;320:1054-1061.
29. Mendel BF. **General tolerability and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.** *Am J Med* 1999;107:72S-76S.
30. Huang ES, Strate LL, Ho WW, et al. **Long-term use of aspirin and the risk of gastrointestinal bleeding in a prospective, population-based cohort.** Sesión de trabajos orales presentada en DDW, 2010, mayo1-6, Nueva Orleans, LA, USA. 475e.
31. Kuipers EJ, Hill C, Veldhuyzen van Zanten S. **Low-dose acetylsalicylic acid use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic literature analysis.** Sesión de trabajos orales presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. 661.
32. Lanas A, Osenenko K, Medin J, et al. **A systematic review of the risk of upper gastrointestinal complications among patients on low-dose aspirin with additional risk factors.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. T1146.
33. García-Rodríguez LA, Lin K, Hernández-Díaz S, et al. **Low-dose acetylsalicylic acid in combination with clopidogrel, warfarin, non-steroidal anti-inflammatory drugs or steroids: risk of upper gastrointestinal bleeding.** Sesión de trabajos orales presentada en DDW, 2010, mayo1-6, Nueva Orleans, LA, USA. 664.
34. Kojo A, Nukui K, Tanaka A, et al. **Aggravation by selective serotonin reuptake inhibitor of antral ulcers induced by indomethacin in rats: pathogenic importance of impaired anti-oxidative system.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo1-6, Nueva Orleans, LA, USA. T1142.
35. Masso-González EL, Patrignani P, Tacconelli S, et al. **Variability of risk of upper gastrointestinal bleeding among nonsteroidal anti-inflammatory drugs.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo1-6, Nueva Orleans, LA, USA. W1003.
36. Chan FK, Scheiman JM, Lanas A, et al. **Celecoxib versus diclofenac and omeprazole: a randomized controlled trial comparing a composite outcome across the entire GI tract (The Condor Trial).** Sesión de trabajos orales presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. 110.
37. Singh G, Triadafilopoulos G, Agrawal NM. **Upper and lower gastrointestinal safety profile of celecoxib: patient-level pooled analysis of 51,048 patients.** Sesión de trabajos orales presentada en DDW, 2010, mayo1-6, Nueva Orleans, LA. 231.
38. Nishino M, Sugimoto M, Kodaira C, et al. **Preventive effect of lansoprazole and famotidine on gastric mucosal injury induced by low-dose aspirin in *H. pylori*-negative healthy volunteers.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo1-6, Nueva Orleans, LA, USA. T1141.
39. Lin K, Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA. **Effect of anti-secretory and nitrates on the risk of ulcer bleeding among users of clopidogrel, low-dose acetylsalicylic acid, corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and oral anticoagulants.** Sesión de trabajos orales presentada en DDW, 2010, mayo1-6, Nueva Orleans, LA, USA. 665.
40. Miyamoto M, Okamoto T, Haruma K. **Significance of PPI therapy in the prevention of upper gastrointestinal bleeding-negative correlation between the prevalence of PPI use and upper gastrointestinal bleeding.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo1-6, Nueva Orleans, LA, USA. T1139.
41. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. **ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents.** *Circulation* 2008;118:1894-1909.
42. Hsu PI, Lai KH. **Esomeprazole prevents recurrent peptic ulcers in clopidogrel users with ulcer history.** Sesión de trabajos orales presentada en DDW, 2010, mayo1-6, Nueva Orleans, LA, USA. 109.
43. Vlachhoff VE, van Soest EM, Sturkenboom MC, et al. **Concomitant use of a proton pump inhibitor does not increase the risk of recurrent myocardial infarction among clopidogrel users.** Sesión de trabajos orales presentada en DDW, 2010, mayo1-6, Nueva Orleans, LA, USA. 740.
44. Hokimoto S, Ogawa H. **Is it safe to use a proton pump inhibitor with clopidogrel? A comparison of clopidogrel with or without rabeprazole in Japan.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. T1145.
45. Izuohara C, Yamazaki K, Nishio H, et al. **Enhancement of aspirin-induced gastric bleeding by pretreatment of clopidogrel, an anti-platelet drug, in rats.** Sesión de trabajos orales presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. 775.
46. Izuohara C, Yamazaki K, Nishio H, et al. **Aggravation by clopidogrel, the antiplatelet drug, of antral ulcers induced by NSAIDs in rats.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo1-6, Nueva Orleans, LA. T1144.
47. Umegaki E, Morita E, Nouda S, et al. **Geranylgeranylacetone protects against NSAIDs induced gastric and small intestinal mucosal injuries in healthy subjects: A prospective randomised study compared with famotidine.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo1-6, Nueva Orleans, LA, USA. W1580.
48. Ishihara T, Mizushima T. **Protective Effect of rebamipide against celecoxib-induced apoptosis.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. W1708.
49. Kimmey MB, Lanas A. **Review article: appropriate use of proton pump inhibitors with traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors.** *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(Suppl. 1):60-65.
50. Dubois RW, Melmed GY, Henning JM, et al. **Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy.** *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:197-208.
51. Lanas A. **The appropriate use of proton-pump inhibitor co-therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors.** *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(Suppl. 1):2-4.
52. Abraham NS, Hartman C, Castillo D, et al. **Effectiveness of National provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users.** *Am J Gastroenterol* 2008;103:323-332.
53. Goldstein JL, Howard KB, Walton SM, et al. **Impact of adherence to concomitant gastroprotective therapy on nonsteroidal-related gastroduodenal ulcer complications.** *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1337-1345.
54. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. **Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations.** *Cut* 2006;55:1731-1738.
55. Lanas A, Polo-Tomas M, Roncales P, et al. **Type of prescription and levels of adherence to NSAIDs and gastroprotectors in at-risk GI patients.** Sesión de trabajos orales presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. 776.
56. Lanas A, Tornero J, Zamorano JL, et al. **Over half of patients with requiring NSAID therapy are at either high GI or CV risk.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. T1138.
57. Lanas A, Armada B. **Gastrointestinal and cardiovascular risk profile of osteoarthritis patients receiving NSAID, the Jornada Study.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo1-6, Nueva Orleans, LA, USA. W1013.
58. Tsumura H, Fujita T, Tamura I, et al. **Adherence to evidence-based Guideline for the prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japanese patients.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. W1021.
59. Cryer BL, Scott CB, Joswick TR, et al. **Cobiprostone demonstrates protective effects against non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastrointestinal injury.** Sesión de trabajos orales presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. 475f.
60. Grahn A, Jung D, Kramer WG, et al. **HZT-501, a novel combination tablet of ibuprofen and famotidine, provides pharmacokinetics comparable to commercially available ibuprofen in a patient-friendly dosing form: Evaluation in healthy subjects.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. T1137.
61. Cryer BL, Bhatt DL, Lanza F, et al. **Reduction of gastroduodenal ulceration with aspirin-phosphatidylcholine complex versus aspirin - Potential importance of local mucosal injury.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo1-6, Nueva Orleans, LA, USA. T1143.
62. Kodaira C, Furuta T, Uotani T, et al. **Usefulness of the [13C]-naproxen breath test in predicting naproxen-induced gastric mucosal injury.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA USA. T1140.