

Capsule endoscopy and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)-induced enteropathy - a bit of light in a long, dark tunnel

For a long time non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including aspirin, have been widely used in clinical practice for their analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory effects.

These drugs' mechanism of action is unclear, but is overall based on an inhibition of cyclooxygenase, which blocks prostaglandin synthesis in inflamed areas. However, this inhibition is similarly seen at the gastrointestinal mucosa, where it brings about a disorder (1). Recent studies have shown that polymorphisms in CYP2C9, which metabolizes NSAIDs, modify the risk for gastroduodenal bleeding induced by these drugs, which would explain, at least partly, the high variability reported on the presence or absence of NSAID-induced lesions (2).

While awareness on NSAID-induced enteropathy is not new, as both clinical and necropsical evidence was available, the potential side effects on the small bowel (SB) were largely unknown as their study was performed using indirect radiographical methods or invasive procedures; the SB could not be totally reached by endoscopy, and large intestinal areas remained occult.

Therefore, we really have no detailed knowledge on the mechanism of action, risk factors, true prevalence of the disease (not only severe complications but also mild to moderate involvement), treatment, and prevention, and it was recently that we developed adequate tools for diagnosis.

In 2000 a non-invasive modality was launched for the complete study of the SB mucosa - *capsule endoscopy (CE)* (3). Its use has revolutionized the diagnostic-therapeutic algorithm for intestinal disease, and is currently considered the gold-standard technique for SB conditions.

Currently, its primary indication is the study of *obscure gastrointestinal bleeding (OGIB)* (4,5). Other indications approved by ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) in 2006 include suspected Crohn's disease, SB tumors, follow-up of patients with polyposis syndromes, suspected refractory malabsorption syndromes, and NSAID-induced enteropathy.

Ever since its introduction we have a valid tool not only for diagnosis but also for research, hence human studies may now be developed to assess the prevalence, disease spectrum, severity, and prevention not only of NSAID-induced enteropathy but also of the impact of other drugs on the SB.

NSAIDs may cause on the SB a wide range of lesions: erosions, multiple ulcers, diaphragm-like strictures (likely a response to ulcer as derived from chronic NSAID ingestion) (6,7).

CE allowed to see that these lesions could be found on any SB segment in chronic NSAID users. Thus, Graham et al. (8) assessed NSAID-induced damage in patients with rheumatoid arthritis receiving NSAIDs for at least 3 months, and de-

Editorial

scribed that 71% had mucosal lesions in their SB. Later Sugimori et al. (9) used CE on patients with rheumatoid arthritis who had been on anti-rheumatic drugs or low-dose steroids for at least one year, and saw intestinal lesions in 81.3% of patients on NSAIDs and in 33.3% of those on other drugs, hence they concluded that other non-NSAID medications may also result in mucosal damage. Similarly, Kameda et al. (10) showed that 10.3% of patients undergoing CE or double-balloon enteroscopy for OGIB had mucosal lesions consistent with NSAID-induced enteropathy.

Probably aspirin (ASA), which undergoes no enterohepatic recirculation, would result in lower intestinal toxicity as compared to other NSAIDs. However, Leung et al. (11) demonstrated with CE mucosal lesions in the SB of patients receiving low-dose ASA, which has been then corroborated by other studies (12,13). These findings have led some authors to suggest a big-scale study to assess the real damage induced by ASA in the SB, given the high number of patients on such drug for cardiovascular disease or as chemoprevention.

When assessing NSAID-induced lesions in the SB a key challenge is the lack of homogeneous, standard terms from a diagnostic standpoint.

Thus, Hayashi et al. (14) defined with double-balloon endoscopy (DBE) criteria for NSAID-induced mucosal lesions in the SB: a) history of NSAID use; b) endoscopically found erosions, ulcers or diaphragm-like strictures; c) improvement in clinical signs and symptoms, and endoscopic findings following NSAID withdrawal; and d) exclusion of other mucosal damage causes (radiation enteritis, Crohn's disease, neoplasms, infection...). However, endoscopical improvement cannot be adequately assessed following NSAID cessation since many patients cannot fail to receive it because of chronic pain or antiplatelet therapy.

Maiden et al. (15) classified capsule endoscopy findings seen in NSAID users into five categories: rough folds, denudated areas, red spots, mucosal breaks, and presence of blood. In turn, Graham et al. (8) established 4 categories: red spots, small erosions, big erosions, and ulcers.

Caunedo-Álvarez et al. developed a study – included in this issue of the *Spanish Journal of Gastroenterology* (16)– in 16 chronic NSAID users with osteoarthritis whom they compared to 17 non-NSAID users with similar disease (control group). They also assessed any relation between damage severity as evaluated with CE and gastroduodenal lesions as seen during upper GI endoscopy, and developed a 0-to-2 scale (0 = absence of lesions, 1 = red spots or petechiae, denudated areas and/or 1-5 mucosal breaks, and 2 = more than 5 mucosal breaks, stenosis or bleeding) to score intestinal involvement extent. Upon their analysis of results they reported that 75% of NSAID users had SB lesions, usually grade 1. Interestingly, 2 non-NSAID users (11.76%) also have SB lesions, grade 1 all of them. The study showed no association between NSAID-related enteropathy and gastroduodenopathy: gastroduodenal damage was not predictive of enteropathy severity.

The above study firstly introduced a simple scale for NSAID-related bowel damage assessment that allowed the recognition of lesions (usually mild to moderate) in 3 of 4 chronic users, which is consistent with data previously reported in the literature. It allows reflection on the fact that almost 12% of non-NSAID-using patients with osteoarthritis also had mucosal lesions in their SB, which prompts caution in assessing their presence in capsule endoscopy studies. Similarly, whether CE findings are clinically relevant and may result in symptoms such as bleeding, anemia or hypoalbuminemia should be debated, as well as factors conditioning that some patients do develop signs and symptoms related to chronic NSAID use whereas others have none or express them subclinically. On the other hand, the above study found no

Editorial

relation between gastropathy and enteropathy presence or severity. Perhaps this may suggest a different mechanism of action in these segments, which would entail different risk groups, a doubtless appealing field for exploration.

Regarding the major endoscopic modalities currently available for the study of NSAID-related enteropathy there are seemingly no big differences in diagnostic yield, albeit CE seems to recognize a higher number of small erosions or red spots as compared to DBE (10,17). Overall, CE is recommended as initial diagnostic test, and DBE is used when therapy administration or biopsy collection is necessary.

Selective cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitors have been developed in recent years that showed a reduction in ulcer complications within the upper GI tract when compared to non-selective NSAIDs. However, studies available to this day on their potential “protective” effect on the intestinal mucosa are few. Thus, Hawkey et al. (18) conducted a study in healthy volunteers to examine whether CE-assessed mucosal lesions in the SB were also reduced. They compared lumiracoxib (a selective inhibitor) to naproxen + omeprazole and to placebo, and saw the selective COX-2 inhibitor was associated with fewer mucosal lesions as well as no increase in intestinal permeability or fecal calprotectin; differences *versus* the comparator arms were statistically significant. Subsequently, Maiden et al. (19) enrolled 40 healthy volunteers who underwent CE at baseline followed by the administration of delayed-release diclofenac for 14 days, and then an additional CE exam at study endpoint. Furthermore, they included 120 chronic NSAID users (for longer than 3 months) and 40 subjects on selective COX-2 inhibitors. Sixty healthy patients were used as controls. On analyzing results they concluded that CE demonstrates SB mucosal lesions in up to 68% of healthy volunteers on NSAIDs for a short time, whereas long-term NSAID usage and selective COX-2 inhibitors result in comparable SB damage (50-68%) with no statistically significant differences.

To assess the potential protective role of add-on prostaglandins (misoprostol) in NSAID regimens (diclofenac), Fujimori et al. (20) enrolled 34 healthy volunteers who underwent CE before and 14 days after treatment, and found a significantly reduced incidence of SB mucosal lesions in the combination group with add-on prostaglandin.

In summary, CE allows the study of NSAID-related enteropathy in a direct, safe, non-invasive manner, also assessing mucosal damage severity. Therefore, CE sheds some light into the thus-far dark tunnel of NSAID-related enteropathy.

J. Romero-Vázquez and J. M. Herrerías-Gutiérrez

Service of Digestive Diseases. University Hospital Virgen Macarena. Seville, Spain

REFERENCES

1. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992; 327(11): 749-54.
2. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, Scarcelli C, Colaizzo D, Grandone E, et al. Genetic susceptibility to nonsteroidal antiinflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology* 2007; 133: 465-71.
3. Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405: 417.
4. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Becarri G, Rossini FP, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004; 126: 643-53.
5. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, et al. A meta-analysis of the

Editorial

- yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2407-18.
6. Matsushashi N, Yamada A, Hiraishi M, Konishi T, Minota S, Saito T, et al. Multiple strictures of the small intestine after long-term non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1183-6.
 7. Fellows IW, Clarke JM, Roberts PF. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced jejuna and colonic diaphragm disease. A report of two cases. *Gut* 1992; 33: 1424-6.
 8. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(1): 55-9.
 9. Sugimori S, Watanabe T, Tabuchi M, Kameda N, Machida H, Okazaki H, et al. Evaluation of small bowel injury in patients with rheumatoid arthritis by capsule endoscopy: effects of antirheumatoid arthritis drugs. *Digestion* 2008; 78: 208-13.
 10. Kameda N, Higuchi K, Shiba M, Machida H, Okazaki H, Yamagami H, et al. A prospective, single-blind trial comparing wireless capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol* 2008; 43(6): 434-40.
 11. Leung WK, Bjarnason I, Wong VW, Sung JJ, Chan FK. Small bowel enteropathy associated with chronic low-dose aspirin therapy. *Lancet* 2007; 369: 614.
 12. Watanabe T, Sugimori S, Kameda N, Machida H, Okazaki H, Tanigawa T, et al. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(11): 1279-82.
 13. Endo H, Hosono K, Inamori M, Nozaki Y, Yoneda K, Fujita K, et al. Characteristics of small bowel injury in symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J Gastroenterol* 2009; 44: 544-9.
 14. Hayashi Y, Yamamoto H, Takauchi H, Sunada K, Miyata T, Yano T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel lesions indentified by double-balloon endoscopy: endoscopic features of the lesions and endoscopic treatments for diaphragm disease. *J Gastroenterol* 2009; 44 (Supl. XIX): 57-63.
 15. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 1172-8.
 16. Caunedo-Álvarez A, Gómez-Rodríguez BJ, Romero-Vázquez J, Argüelles-Arias F, Romero-Castro R, García-Montes JM, et al. Macroscopic small bowel mucosal injury caused by chronic consume of NSAID assessed by capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102(2): 80-5.
 17. Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, Yoda Y, Morita E, Murano M, et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2009; 44: 879-88.
 18. Hawkey CJ, Ell C, Simon B, Albert J, Keuchel M, McAlindon M, et al. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 536-44.
 19. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009; 44 (Supl. 19): 64-71.
 20. Fujimori S, Seo T, Gudis K, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui T, et al. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009; 69(7): 1347-9.

Cápsula endoscópica y enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE): un poco de luz en un largo y oscuro túnel

Durante un largo periodo de tiempo, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo la Aspirina, han sido utilizados de forma amplia en la práctica clínica debido a sus efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios.

El mecanismo de acción de dichos fármacos no es del todo bien conocido, aunque en líneas generales se basa en la inhibición de la ciclooxigenasa, lo cual bloquea la producción de prostaglandinas en las áreas inflamadas. Sin embargo, esta inhibición se observa igualmente en la mucosa gastrointestinal, lo que provoca la aparición de patología a dicho nivel (1). Estudios recientes han demostrado que polimorfismos de CYP2C9, que metaboliza los AINE, modifican el riesgo de sangrado gastroduodenal relacionado con dichos fármacos, lo que explicaría, al menos par-

Editorial

cialmente, la gran variabilidad existente en cuanto a la presencia o no de lesiones producidas por los AINE (2).

Si bien el conocimiento de la existencia de la enteropatía por AINE no es nueva, pues se tenían ciertas evidencias clínicas y autópsicas, los posibles efectos secundarios producidos por los mismos en el intestino delgado (ID) eran, en gran parte, desconocidos, pues su estudio se realizaba a través de métodos indirectos radiológicos, técnicas invasivas, o bien no podía explorarse de forma completa desde el punto de vista endoscópico, por lo que grandes áreas intestinales quedaban sin visualizar.

Por tanto desconocemos realmente en detalle su mecanismo de acción, pero también sus factores de riesgo, la verdadera prevalencia (no sólo de las complicaciones más severas, sino de los casos leves/moderados), el tratamiento y su prevención y hasta hace pocos años tampoco contábamos con técnicas adecuadas para el diagnóstico.

En el año 2000 nace un método no invasivo que permite el estudio de la totalidad de la mucosa del ID, la *cápsula endoscópica (CE)* (3). Su empleo ha revolucionado el algoritmo diagnóstico-terapéutico de la patología intestinal, considerándose actualmente la técnica de referencia para el abordaje de las enfermedades digestivas a dicho nivel.

Actualmente, la indicación principal para realizar estudios mediante CE es la *hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO)* (4,5). Otras indicaciones aceptadas por la ASGE (American Society Gastrointestinal Endoscopy) desde 2006, son la sospecha de enfermedad de Crohn, tumores de ID, el seguimiento de pacientes con síndromes de poliposis, la sospecha de síndromes malabsortivos refractarios o la enteropatía por AINE.

Desde su introducción contamos con una herramienta válida no sólo para el diagnóstico, sino también para la investigación, de tal forma que pueden desarrollarse estudios en humanos para valorar la prevalencia, espectro patológico, severidad y prevención, no sólo de la enteropatía por AINE, sino también del efecto de otros fármacos sobre el ID.

Los AINE pueden producir a nivel del ID un amplio abanico de lesiones: erosiones, úlceras múltiples o estenosis tipo diafragma (probablemente producidas como reacción secundaria al daño ulcerativo derivado de la ingesta crónica de AINE) (6,7).

Con la aparición de la CE se observó que estas lesiones podían encontrarse en cualquier tramo del ID en consumidores crónicos de AINE. Así, Graham y cols. (8) valoraron el daño producido por los AINE en pacientes con artritis reumatoide e ingesta de AINE durante al menos 3 meses, describiendo que un 71% de estos presentaban lesiones mucosas en ID. Posteriormente, Sugimori y cols. (9) realizaron CE a pacientes con artritis reumatoide que habían estado tomando fármacos antirreumáticos o esteroides a bajas dosis durante al menos un año, observando que aparecían lesiones intestinales en el 81,3% de los pacientes que tomaban AINE, pero también en el 33,3% de los que estaban en tratamiento con otros fármacos, por lo que concluyeron que no sólo los AINE podían producir lesiones mucosas en estos pacientes. Igualmente, Kameda y cols. (10) evidenciaron que el 10,3% de los pacientes que se sometía a CE o enteroscopia de doble balón por HDOO presentaban lesiones mucosas compatibles con enteropatía por AINE.

Probablemente, la Aspirina (AAS) al no sufrir recirculación enterohepática produciría una menor toxicidad intestinal en comparación con otros AINE. Sin embargo, Leung y cols. (11) demostraron tras CE lesiones mucosas en ID en pacientes que tomaban bajas dosis de AAS, lo cual se ha corroborado posteriormente en otros es-

Editorial

tudios (12,13). Estos hallazgos han motivado que algunos autores se planteen la posibilidad de realizar un estudio a gran escala para valorar el daño real producido por la AAS en el ID, dado el amplio número de pacientes tomadores de dicho fármaco por enfermedades cardiovasculares o por quimioprevención.

A la hora de valorar las lesiones producidas por los AINE en ID, uno de los problemas fundamentales es que no existen términos homogéneos y estandarizados desde el punto de vista diagnóstico.

Así, Hayashi y cols. (14) definieron mediante enteroscopia de doble balón (EDB) los criterios de lesiones mucosas de ID producidas por AINE: a) historia de consumo de AINE; b) hallazgos endoscópicos de erosiones, úlceras o estenosis tipo diafragma; c) mejoría en los signos y síntomas clínicos y en los hallazgos endoscópicos tras el cese de la ingesta de AINE y; d) exclusión de otras causas de daño mucoso (enteritis por radiación, enfermedad de Crohn, neoplasia, enfermedades infecciosas...). Sin embargo, habitualmente, no puede valorarse adecuadamente la mejoría endoscópica tras el cese de los AINE, pues muchos pacientes no pueden abandonarlo completamente debido a dolor abdominal crónico o terapia antiplaquetaria.

Maiden y cols. (15) clasificaron los hallazgos capsuloendoscópicos observados en tomadores de AINE en cinco categorías: pliegues toscos, áreas denudadas, puntos rojos, "breaks" mucosos y presencia de sangre. Por su parte, Graham y cols. (8) establecieron 4 categorías: puntos rojos, erosiones pequeñas, erosiones grandes y úlceras.

Caunedo-Álvarez y cols. desarrollaron un estudio, incluido el presente número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (16), en el que incluyeron a 16 pacientes con osteoartritis tomadores crónicos de AINE que compararon con 17 pacientes con similar patología pero no consumidores de AINE (grupo control). Se valoró además si existía relación entre la severidad del daño de las lesiones de ID valoradas por CE con las lesiones gastroduodenales objetivadas por endoscopia digestiva alta y se desarrolló una escala de 0 a 2 (0 = ausencia de lesiones, 1 = puntos rojos o petequias, áreas denudadas y/o 1-5 "breaks" mucosos, y 2 = más de 5 "breaks" mucosos, estenosis o hemorragia) para valorar el grado de afectación intestinal. Tras analizar los resultados observaron que el 75% de los pacientes tomadores de AINE tenían lesiones en ID, normalmente grado 1. Llamaba la atención que 2 pacientes (11,76%) de los no tomadores de AINE también presentaban lesiones en ID, todas grado 1. El estudio no demostró relación entre la severidad de la enteropatía y la gastroduodenopatía por AINE: el daño gastroduodenal no era factor predictivo de la gravedad de la enteropatía.

El estudio comentado aporta, en primer lugar, la introducción de una escala sencilla de valoración del daño intestinal por AINE, que permitió objetivar lesiones (normalmente leves-moderadas) en 3 de cada 4 consumidores crónicos de dichos fármacos, datos que son concordantes con los publicados previamente en la literatura. Permite reflexionar sobre el hecho de que hasta casi el 12% de los pacientes con osteoartritis no tomadores de AINE también presentaban lesiones mucosas en ID, lo que obliga a valorar con cautela la presencia de las mismas en los diferentes estudios capsuloendoscópicos. Del mismo modo, es necesario discutir si los hallazgos evidenciados por la CE son clínicamente relevantes para producir síntomas o para producir manifestaciones clínicas relevantes en forma de hemorragia, anemia o hipalbuminemia, así como qué factores condicionan que determinados pacientes presenten signos o síntomas derivados del consumo crónico de AINE y otros no lo expresen de manera subclínica. Por otra parte, en el citado estudio, no se evidencia

Editorial

relación entre la presencia o severidad de gastropatía y enteropatía. Quizás, este aspecto pudiese indicar un diferente mecanismo de acción en la producción de las lesiones en unos y otros tramos, lo que significaría la existencia de diferentes grupos de riesgo, hecho que sin duda constituye un atractivo campo a explorar.

En cuanto a las principales técnicas endoscópicas disponibles actualmente para el estudio de la enteropatía por AINE no parecen existir grandes diferencias en cuanto al rendimiento diagnóstico de cada una de ellas, si bien, la CE parece evidenciar un mayor número de erosiones pequeñas o puntos rojos que la EDB (10,17). En general, se recomienda la CE como primera prueba diagnóstica, reservándose la EDB cuando sea necesaria la toma de biopsias o la realización de terapéutica.

En los últimos años se han desarrollado inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), demostrándose que reducen las complicaciones ulcerosas en el tracto gastrointestinal superior en comparación con los AINE no selectivos. Sin embargo, los estudios disponibles hasta la fecha sobre su potencial efecto "protector" sobre la mucosa intestinal son escasos. De este modo, Hawkey y cols. (18) condujeron un estudio en voluntarios sanos para comprobar si también se reducían las lesiones mucosas en ID valoradas por CE. Compararon Lumiracoxib (inhibidor selectivo) frente a naproxeno + omeprazol y frente a placebo, observando que el inhibidor selectivo de la COX-2 se asociaba con un menor número de lesiones mucosas, así como ausencia de incremento de la permeabilidad intestinal ni de la calprotectina fecal, a diferencia de los otros dos regímenes de tratamiento, alcanzando significación estadística. Posteriormente, Maiden y cols. (19) incluyeron 40 voluntarios sanos que se sometieron a una CE basal, seguida de la administración de diclofenaco de liberación retardada durante 14 días y nueva CE al finalizar el tratamiento. Además, incluyeron 120 pacientes tomadores crónicos de AINE (más de 3 meses) y 40 en tratamiento con inhibidores selectivos de la COX-2. Sesenta pacientes sanos actuaron como controles. Tras analizar los resultados, concluyeron que la CE demuestra lesiones mucosas de ID en hasta el 68% de los voluntarios sanos tomadores de AINE durante un corto periodo de tiempo, mientras que el uso prolongado de AINE y los inhibidores selectivos de la COX-2 causan daños comparables en el ID (50-68%) sin diferencias estadísticamente significativas.

Con objeto de valorar el posible papel protector de la adición de prostaglandina (misoprostol) al tratamiento con AINE (diclofenaco), Fujimori y cols. (20) incluyeron 34 voluntarios sanos que se sometieron a CE antes y 14 días después del tratamiento, observando que en el grupo de tratamiento combinado con prostaglandina se redujo significativamente la incidencia de lesiones mucosas en ID.

En resumen, la CE permite el estudio de la enteropatía por AINE de forma directa, segura y no invasiva, valorando la severidad de las lesiones mucosas. Así pues, la CE arroja un poco de luz en la oscuridad de ese túnel que era hasta la fecha la enteropatía por AINE.

J. Romero-Vázquez y J. M. Herrerías Gutiérrez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla