



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

DESCRIPCIÓN CLÍNICO- ENDOSCÓPICA DE LA ENTEROPATÍA
INDUCIDA POR ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Alumno: Tania Fernández Llamas.

Tutora: Esperanza Merino

Curso: 2016-2017

ÍNDICE:

- ❖ Aspectos preliminares:
 - Resumen/palabras clave Pág. 3
 - Abstract/Keywords Pág. 3-4

- ❖ Cuerpo del TFM:
 - Introducción y justificación Pág. 5-6
 - Hipótesis. Pág. 7
 - Objetivos. Pág. 7
 - Materiales y métodos
 - Diseño. Pág. 7-8
 - Población/Sujetos (criterios de inclusión/exclusión). Pág. 8-9
 - Variables a estudio o definición de los objetivos. Pág. 10-11
 - Análisis de datos. Pág. 11
 - Dificultades, posibles beneficios y limitaciones. Pág. 11-12-13-14
 - Aspectos éticos. Pág. 14
 - Plan de Trabajo. Pág. 14-15

- ❖ Bibliografía. Pág. 16-17

- ❖ Anexos Tablas y figuras. Pág. 18

RESUMEN

La enteropatía inducida por AAS a bajas dosis es una entidad conformada por distintas lesiones en mucosa del intestino delgado, desde petequias a úlceras, que podrían ser la causa de la anemia ferropénica en pacientes en tratamiento con AAS a dosis bajas de forma crónica. Sin embargo esta asociación no ha sido demostrada hasta la actualidad, es decir, se desconoce la relación real de la toma de AAS a bajas dosis y la aparición de lesiones en ID. Además, no ha sido suficientemente investigado si las pequeñas lesiones en mucosa producidas por AAS pudieran ser causa de la anemia que presentan estos paciente. Por tanto, con este estudio pretendemos conocer la tasa de pacientes tomadores de AAS con anemia ferropénica que presentan lesiones erosivas en ID diagnosticadas mediante cápsula endoscópica. Describiremos esas lesiones y comprobaremos el efecto que la suspensión del AAS tiene sobre las lesiones intestinales y la anemia, para así determinar una posible relación de causalidad entre la toma del fármaco, la presencia de lesiones erosivas y la anemia.

***Palabras clave:** ácido acetil salicílico, enteropatía, cápsula endoscópica, anemia ferropénica.*

ABSTRACT

Low-dose ASA-induced enteropathy is an entity composed of distinct small-bowel mucosal lesions, ranging from petechiae to ulcers, which may be the cause of iron deficiency anemia in patients on chronic low-dose ASA treatment. However, this association between small bowel ulcers and anemia has not been completely demonstrated to date, and the association between ASA taking and the occurrence of small bowel lesions is not well known either.

As it has not been sufficiently investigated whether the small mucosal lesions produced by ASA could be responsible for the anemia in this group of patients the aim of this study is to investigate the rate of patients taking ASA with iron deficiency anemia that present erosive lesions in the small bowel diagnosed by capsule endoscopy. A description of these

lesions will be provided and the effects of ASA withdrawal on the small bowel lesions and anemia will be assessed in order to determine a possible significant association.

Keywords: *Acetyl salicylic acid, enteropathy, endoscopic capsule, iron deficiency anemia.*



INTRODUCCIÓN

El ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas es uno de los fármacos más prescritos en todo el mundo siendo la piedra angular de la prevención primaria y secundaria de eventos trombóticos cardiovasculares y cerebrovasculares [1]. En las mujeres, la terapia con aspirina produce una reducción significativa del 12% de eventos cardiovasculares y en hombres un 14% aproximadamente [2]. Su uso en patología cardiovascular es de innegable importancia, siendo clase I de recomendación en las actuales guías de tratamiento [1,3].

Sin embargo, es conocido que el uso de AAS se asocia principalmente a la aparición de lesiones gastroduodenales como erosiones y petequias en un 60% de los pacientes y úlceras gastroduodenales en un 12%, dando como complicación hemorragia digestiva en algunos casos. Además, en los últimos años estudios observacionales han relacionado el uso de AINEs en general y de AAS en concreto con daños en la mucosa del intestino delgado (ID). Esta tardía descripción ha sido gracias en parte a la introducción de nuevas técnicas endoscópicas como la cápsula endoscópica (CE) que permite visualizar tramos del tubo digestivo hasta entonces inaccesibles por endoscopia básica y es capaz de objetivar lesiones mínimas que pasaban desapercibidas con ileoscopia o endoscopia con doble balón [4-6].

La endoscopia mediante videocápsula o CE es una técnica no invasiva que consiste en la ingestión por parte del paciente de un dispositivo equipado con un sistema óptico, una batería y una cámara que es capaz de capturar imágenes del tubo digestivo mientras transita por el mismo impulsado por los movimientos peristálticos. Existen en la actualidad diferentes modelos de CE de ID desarrollados por diversos fabricantes. En su mayoría se trata de dispositivos con tamaños entre los 25-30 x 10-12 mm, provistos de una fuente de luz y una cámara en uno de sus polos con diferentes autonomías. Las imágenes capturadas por la cápsula son enviadas por mecanismos de radiofrecuencia a un registrador (DataRecorder), desde el cual se volcarán posteriormente a un sistema informático, el cual generará un vídeo y permitirá la lectura del mismo [7].

Las dos indicaciones más importantes de la CE de ID son la hemorragia digestiva de origen oculto (HDOO) y la enfermedad inflamatoria intestinal. La HDOO es aquel cuadro de anemia atribuible a pérdidas hemáticas por el tubo digestivo en el que en una gastroscopia y en una colonoscopia no se ha observado una lesión que justifique el cuadro. En este caso suele asumirse un origen del sangrado a nivel de ID, por lo que actualmente se tiende a asimilar los conceptos de HDOO y hemorragia digestiva intermedia o media (HDM). En la actualización más reciente de la guía de práctica clínica sobre CE de ID y enteroscopia de la Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva (ESGE – European Society of Gastrointestinal Endoscopy) se recomienda la realización de estudios de CE como técnica de primera línea en casos de HDOO [8].

Se conoce que el uso de los fármacos inhibidores de protones (IBPs) reducen la incidencia del daño gastroduodenal causado por el AAS y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), pero su protección en ID es controvertida, e incluso hay análisis que asocian que el uso concomitante de IBP y AAS podría aumentar el riesgo de daños en ID dos veces más que en los pacientes que no toman IBPs [6,9].

La enteropatía inducida por AAS a bajas dosis es una entidad conformada por distintas lesiones en mucosa del ID, desde petequias a úlceras, que podrían ser la causa de la anemia ferropénica en pacientes en tratamiento con AAS. Sin embargo esta asociación no ha sido demostrada hasta la actualidad, es decir, se desconoce la relación real de la toma de AAS a bajas dosis y la aparición de lesiones en ID. Además, no ha sido suficientemente investigado si las pequeñas lesiones en mucosa producidas por AAS pudieran ser causa de la anemia que presentan estos pacientes [10]. Sin embargo, la presencia de anemia en estos pacientes obliga en muchos casos a la suspensión de las terapias antiagregantes (incluyendo AAS) y por lo tanto privando del beneficio de estos tratamientos en pacientes específicos.

JUSTIFICACIÓN

La incidencia de pacientes con enteropatía por aspirina no ha sido completamente descrita, particularmente en la población española. Además no existe confirmación de la repercusión, extensión y los parámetros asociados a esta entidad. Finalmente, no existe hasta nuestro conocimiento comprobación de la resolución del cuadro tras la supresión de este fármaco.

HIPÓTESIS

Los pacientes tomadores de AAS podrían presentar una enteropatía del tipo erosiva y que ésta fuera la responsable de la anemia ferropénica que padecen. Además, la suspensión de este fármaco conllevaría la desaparición de las lesiones intestinales y por lo tanto la recuperación de la anemia [10].

OBJETIVOS

1. Conocer la tasa de pacientes tomadores de AAS con anemia ferropénica que presentan lesiones erosivas en ID diagnosticadas mediante CE.
2. Describir las características de estas lesiones así como las diferentes variables de los pacientes asociadas a la presencia de estas lesiones.
3. Comprobar el efecto que la suspensión del AAS tiene sobre las lesiones intestinales y la anemia de los pacientes, para tratar de determinar una posible relación de causalidad entre la toma del fármaco, la presencia de lesiones erosivas y la anemia.

DISEÑO Y MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

Los pacientes serán reclutados después de haberles sido proporcionado el consentimiento informado por escrito en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca en los Servicios de Cardiología y Medicina del Aparato Digestivo (Unidad de Endoscopia Digestiva) durante el periodo de tiempo entre 2017-2019.

- **Diseño**

El estudio propuesto es un estudio de casos-controles prospectivo. Identificaremos a los pacientes remitidos a la Sección de Endoscopia Digestiva por anemia ferropénica (se considerará que un paciente presenta anemia cuando los niveles de Hb estén por debajo

de 13,5 g/dl en varones y de 12 g/dl en mujeres) con estudio endoscópico realizado consistente en una gastroscopia y colonoscopia donde no se hayan objetivado lesiones que pudieran justificar esta anemia. De estos se seleccionaran los pacientes en tratamiento con AAS de forma crónica (> de 1 mes) a dosis antiagregantes. Estos pacientes serán los que incluiremos en el estudio después de solicitarles el consentimiento informado. A estos pacientes se les realizará por protocolo hospitalario un estudio de ID mediante CE y dependiendo de los resultados dividiremos a los pacientes en los siguientes grupos: A) pacientes con enteropatía erosiva y B) pacientes sin evidencia para dichas lesiones.

Los pacientes que presenten enteropatía erosiva (grupo A) serán derivados a consulta de cardiología para valorar la retirada del AAS. La decisión de la suspensión de la terapia antiagregante será del especialista al cargo del paciente, quién en función de los hallazgos y de las características clínicas realizará la suspensión de la aspirina o de otro antiagregante.

- **Seguimiento**

A los pacientes del Grupo A se les realizará una nueva cápsula endoscópica a los 3 meses, así como visita clínica con estudio analítico (bioquímica y hemograma). Los especialistas que realizarán la lectura de estos vídeos de cápsula endoscópica lo harán de forma ciega, es decir, no tendrán información sobre si el paciente ha continuado la toma de AAS o si se les ha suspendido.

A los pacientes del Grupo B, no se les repetirá la cápsula endoscópica pero si se les realizará visita clínica y estudio analítico a los tres meses, constituyendo un grupo control prospectivo.

Posteriormente, los pacientes volverán a ser evaluados por el especialista habitual tomando el la decisión de la continuación de su terapia antiagregante inicial en función de la evolución.

- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con anemia ferropénica, tomadores de AAS de forma crónica o que la hayan estado tomando hasta un mes antes, con estudio endoscópico bidireccional negativo, es decir una gastroscopia y una colonoscopia donde no se hayan observado lesiones que pudieran justificar dicha anemia (quedando excluidos los divertículos no sangrantes y las hemorroides).

- **Criterios de exclusión:**

- Ser menor de 18 años.
- Haber estado consumiendo AINEs diferentes de AAS de forma habitual en las cuatro semanas previas.
- Presencia de divertículos sangrantes o hemorroides que presenten sangrado activo.
- Que presenten contraindicación absoluta para cápsula endoscópica como es la sospecha o existencia de estenosis.
- Pacientes con dificultad para la deglución.
- Haber sido intervenido de cirugía gastrointestinal.
- Patología conocida de intestino delgado.
- Haber padecido un Síndrome Coronario Agudo en el último mes.
- Consumo de anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina, dabigatran, ribaroxaban, apixaban, o edoxaban).
- Enfermedad primaria del sistema hemostático.
- Hipertensión portal.
- Paciente ASA IV / Inestabilidad hemodinámica.
- Esperanza de vida menor de 1 año.

DEFINICIÓN DE LOS OBJETIVOS

Se definen dos objetivos, endoscópico: resolución de las lesiones; y analítico: recuperación de la anemia.

- **Resolución de las lesiones endoscópicas**

La escala de Lewis se utiliza para valorar el grado de afectación inflamatoria en pacientes con enfermedad de Crohn [11,12]. Las lesiones producidas por los AINEs en el ID son muy similares a las de la enfermedad de Crohn, en ocasiones indistinguibles, por lo que esta escala también puede utilizarse para valorar el grado de afectación de la enteropatía inducida por AINEs [13,14,15]. La escala presenta los siguientes puntos de corte:

- Cuando el valor es < 135 : mucosa normal o lesiones insignificantes.
- Si el valor se encuentra entre 135 y 790: afectación inflamatoria moderada.
- Y si el valor es > 790 : afectación inflamatoria grave.

Calcular la escala de Lewis en la cápsula inicial y en la segunda, después de haber suspendido la aspirina, va a ser una forma objetiva y cuantificable de valorar las lesiones y, sobre todo, si los cambios en las lesiones son significativos o no.

- **Recuperación de la anemia**

Se ha descrito en la literatura que en pacientes que presentan anemia y en los que ésta se trata correctamente o se elimina el factor desencadenante de la misma, la recuperación se basa en los siguientes parámetros [16]:

- A los 10 días deben presentar respuesta reticulocitaria.
- Antes de un mes se le deben normalizar los niveles de hierro.
- Al mes o mes y medio se normalizarían los niveles de Hb.
- Y por último, a los dos meses tienen que recuperar los niveles de ferritina.

En nuestro caso, habida cuenta de que hemos decidido realizar un control endoscópico y analítico a los tres meses de la inclusión, la recuperación de la anemia se basará en la normalización de los niveles de Hb en este periodo de tiempo.

TAMAÑO MUESTRAL

Hasta la fecha no hay datos preliminares en este campo. Por tanto, hemos elegido un tamaño de muestra arbitraria de 150 pacientes como estudio piloto [17].

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Las variables continuas se analizarán para la distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas se presentarán como media \pm SD o mediana (rango intercuartil, IQR), y las variables categóricas como porcentaje. Para la comparación de datos utilizaremos t-Student o U-Mann Whitney para datos apareados cuando sea apropiado. Para comparar variable binomiales utilizaremos el test de Chi-2. Se utilizará una regresión binaria logística para el estudio de la asociación de las diferentes variables categóricas con el objetivo primario. Se utilizará una regresión logística lineal para comprobar la asociación con la resolución de la hemoglobina de las variable cuantitativas. Se ajustará el análisis de regresión con las variable clínicas relevantes. En función de Un valor de $p < 0,05$ será aceptado como estadísticamente significativo. Se realizará análisis estadístico con SPSS 19.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

RIESGOS Y COMPLICACIONES (DIFICULTADES)

La principal, y prácticamente única, complicación de la CE es la retención de la misma en una estenosis no conocida. Estas retenciones suelen ser asintomáticas ya que es excepcional que produzcan cuadros obstructivos en los que la cápsula se impactara directamente contra el área estenótica. En estos casos es frecuente el paso de la cápsula bien de forma espontánea o bien tras tratamiento médico, siendo excepcional la necesidad de cirugía para extracción del dispositivo [18]. Por tanto, la única contraindicación absoluta para la realización de un estudio de CE es la presencia de una estenosis, conocida

e infranqueable, en algún punto del tubo digestivo. Podrían considerarse contraindicaciones relativas pacientes con demencia o problemas para la deglución, presencia de divertículos esofágicos, cirugía previa del tubo digestivo o gastroparesia, en los que habría que extremar las precauciones. Aunque existe desde el punto de vista teórico posibilidad de que se produzca una interacción entre la CE y dispositivos cardiacos implantables como marcapasos o DAIs (desfibrilador automático implantable), diferentes estudios han puesto de manifiesto la seguridad de la CE cuando se administra a pacientes portadores de estos dispositivos [19].

El tratamiento con AAS es uno de los más utilizados e importantes en patología cardiovascular, principalmente aterosclerótica. Su uso está asociado con una reducción de eventos de casi el 50% en prevención secundaria [20]. Por lo tanto, su suspensión reduce la protección conferida. Sin embargo, los pacientes a los que se les suspenderá el AAS en el presente estudio presentan una sospecha de sangrado de origen intestinal, por lo que su suspensión hasta la identificación y control posible de ésta estaría indicado. Incluso, sería entendido como práctica habitual en determinados pacientes. No podemos desdeñar los riesgos globales de la suspensión de este fármaco en este estudio, pero podemos afirmar que los pacientes a los cuales se les retirará el tratamiento con AAS son aquellos que el riesgo-beneficio de esta posibilidad es el menor. Además, no queda claro la causalidad del AAS en la patología a estudio, que representa la justificación de la presente investigación, por lo tanto no existe recomendación aceptada de la suspensión o no de la AAS.

DEFINICIÓN DE EFECTO ADVERSO

Un evento adverso es cualquier experiencia no esperada o indeseable que ocurre durante el curso de la investigación clínica, esté relacionado o no con la terapia. Esto incluye cualquier evento de reciente aparición o condición previa que haya aumentado en severidad o frecuencia desde el inicio del tratamiento del estudio. Los eventos adversos se seguirán hasta la resolución mientras el paciente permanezca en el estudio. Una vez que el paciente es retirado del estudio, los eventos que se piensa que están relacionados con el estudio de la terapia se seguirán hasta la resolución o hasta que el paciente comienza un tratamiento nuevo.

- **Efecto adverso grave**: un evento adverso ocurrido durante el estudio y considerado relacionado (posibilidad razonable de que el tratamiento del estudio causó la experiencia adversa) al tratamiento del estudio que resulta en cualquiera de los siguientes resultados:
 - Fallecimiento.
 - Una experiencia adversa amenazante para la vida.
 - Una discapacidad persistente y significativa, incapacidad, o una anomalía congénita o defecto de nacimiento.
 - Requerimiento de hospitalización, o prolongación de la hospitalización ya existente.

La definición de evento adverso grave también incluye un evento médico importante. Debemos ejercer un juicio médico y científico para decidir notificar otras situaciones, como acontecimientos médicos importantes que pueden no ser inmediatamente peligrosos para la vida del paciente o resultar en fallecimiento de éste u hospitalización, pero que puedan poner en peligro al paciente y / o pueden requerir tratamiento médico o quirúrgico para prevenir uno de los otros resultados enumerados en la definición anterior. Éstos también se deben considerar generalmente graves. Ejemplos de estos eventos son la aparición de un broncoespasmo alérgico que requiera medidas intensivas en servicio de urgencias o en domicilio; discrasias sanguíneas o convulsiones que no requieran hospitalización o el desarrollo de la drogadicción o el abuso de drogas.

POSIBLES BENEFICIOS

La presente investigación ha sido dirigida en la búsqueda de la asociación del tratamiento crónico con AAS y lesiones anemizantes en ID. Además se explorará el efecto de la suspensión del fármaco, así como aquellos factores que se asocian con más frecuencia a la aparición de lesiones intestinales y anemia, de modo que podamos definir a los pacientes que pueden tener un riesgo aumentado de tener lesiones de ID y anemia en el contexto de toma de AAS.

LIMITACIONES

El presente estudio es un estudio piloto que impide la génesis de recomendaciones clínicas, aunque permite la generación de hipótesis para futuros ensayos clínicos dirigidos con tamaños muestrales suficientes para ello.

ASPECTOS ÉTICOS

Se solicitará la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Como se ha comentado anteriormente en el apartado “riesgo y complicaciones” no consideramos desdeñable los riesgos de la suspensión de la AAS pero podemos afirmar que los pacientes a los cuales se les retirará el tratamiento con AAS son aquellos que el riesgo-beneficio de esta posibilidad es el menor, por lo cual está justificado y se incluiría dentro de la práctica clínica habitual.

PLAN DE TRABAJO

- 1) Inicio del proyecto: Enero 2017, elaboración del protocolo de investigación.
- 2) Meses de 1º al 12º: Recoger los datos y su introducción en la base de datos.
- 3) Meses del 13º al 24º: Interpretación de resultados y preparación del manuscrito para su publicación.

Investigador principal: Dra. Tania Fernández Llamas (médico residente de tercer año del servicio de digestivo) se encargará de dirigir el proyecto de investigación, supervisará la correcta cumplimentación de las tablas que realizarán las enfermeras de investigación (Andrea Veliz, Miriam Quintanilla Giner, Ana Romero Anierte) La investigadora principal llevará a cabo el análisis de los resultados.

Investigadores clínicos: Dr. Juan Egea Valenzuela (Servicio de Digestivo) y Dr. Antonio Tello Montoliu (Servicio de cardiología). El primero se encargará de la

lectura de la cápsula endoscópica y el segundo evaluará a los pacientes en consulta de cardiología y decidirá sobre la suspensión o mantenimiento de la AAS.



BIBLIOGRAFÍA

1. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. The Taskforce on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:166-81.
2. Berger JS, Roncagliani MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men : a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:306-13.
3. Guyat G, Schunemann H, Cook D, et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents. *Chest*. 2001;119:3S-7S.
4. Pérez-Cuadrado-Robles E, Quesada-Vazquez Noé, Martínez-Andrés B, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced small bowel enteropathy and obscure gastrointestinal bleeding. *In Press: Gastroenterol Hepatol*. 2016. <http://dx.doi.org/10.2016/j.gastrohep.2016.10.009>
5. Endo H , Kato T , Sakai E et al. Is a fecal occult blood test a useful tool for judging whether to perform capsule endoscopy in low-dose aspirin users with negative colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy? *J Gastroenterolog* 2016;10.1007/s00535-016-1212-2 in press.
6. Endo H, Sakai E, Kato T et al. Small bowel injury in low-dose aspirin users? *J Gastroenterolog* 2015; 50:378-386.
7. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, et al. Wireless capsule endoscopy. *Nature*. 2000;405:417.
8. Pennazio M, Spada C, Eliakim R et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015; 47:352-376.
9. Endo H, Sakai E, Taniguchi L et al. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc*. 2014;80:826-34.
10. Iwamoto J, Mizokami Y, Saito Y et al. Small- bowel mucosal injuries in low-dose aspirin users with obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2014;20:13133-13138.

11. Gralnek IM, Defranchis R, Seidman E, et al. Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:146-154
12. Cotter J, Dias de Castro F, Magalhaes J, et al. Validation of the Lewis score for the evaluation of small-bowel Crohn's disease activity. *Endoscopy*. 2015;47:330-335.
13. Endo H1, Sakai E, Higurashi T et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis*. 2012;44:833-8
14. Watanabe T1, Takeuchi T2, Handa O et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015;10:e0122330.
15. Endo H1, Kato T2, Sakai E et al. Is a fecal occult blood test a useful tool for judging whether to perform capsule endoscopy in low-dose aspirin users with negative colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy? *J Gastroenterol*. 2016.
16. Schrier SL, Auerbach M. Treatment of iron deficiency anemia in adults. This topic last updated: Dec 20, 2016. In *UpToDate*, Mentzer WC and Tirnauer JS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2016
17. Lancaster GA, Dodd S, Williamson PR. Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice. *J Eval Clin Pract*. 2004;10:307-12.
18. Sidhu R, Sanders DS, Morris AJ, McAlindon ME. Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. *Gut* 2008;57:125-136.
19. Leighton JA, Srivathsan K, Carey EJ, et al. Safety of wireless capsule endoscopy in patients with implantable cardiac defibrillators. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1728-1731.
20. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-60

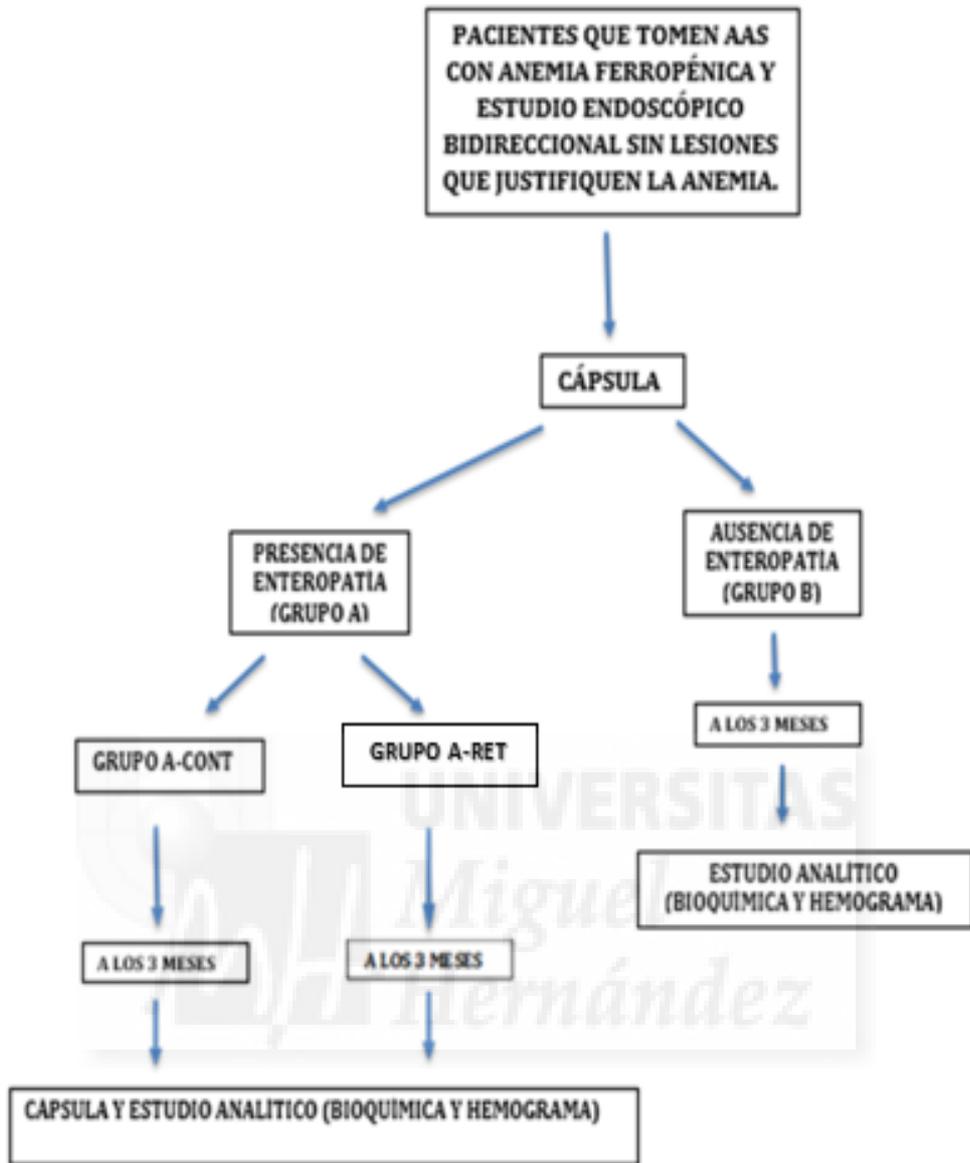


Figura 1. Esquema del diseño del estudio.