

EVIDENCIA vs EXPERIENCIA

DOLOR 2007;22:157-68

Gastroprotección en pacientes con riesgo cardiovascular

E. BAJADOR ANDREU

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular requiere la adopción de medidas terapéuticas dirigidas a disminuir el riesgo de trombosis sanguínea, bien a través de la disminución de la agregación plaquetaria o bien inhibiendo los mecanismos de coagulación sanguínea. Este tratamiento, cada vez más extendido entre la población, utiliza fármacos que pueden originar complicaciones gastrointestinales, tanto por su capacidad para lesionar la mucosa digestiva como por favorecer el sangrado a partir de lesiones digestivas preexistentes.

El antiagregante plaquetario más utilizado es el ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis comprendidas entre 75-325 mg/d. Este fármaco fue sintetizado hace más de 100 años (Aspirina®)¹ y, junto a sus propiedades como analgésico, antiinflamatorio y antipirético, posee ciertos efectos colaterales que podríamos definir como «favorables», como su capacidad de interferir el mecanismo inductor de la agregación plaquetaria, disminuyendo el riesgo trombótico en aquellos pacientes en riesgo de sufrir un accidente cardíaco o cerebrovascular, o su propiedad de aminorar la proliferación celular de los pólipos de colon² que podría tener utilidad en la prevención del desarrollo de pólipos y, quizá, del cáncer colorrectal, y que actualmente está sometido a evaluación³.

Pero frente a estos efectos colaterales, que hemos denominado «favorables», existen otros no deseados, como su capacidad de lesionar la mucosa del tracto

digestivo y provocar úlceras, hemorragias y otras complicaciones digestivas. La mayor parte de los datos disponibles respecto a la toxicidad gastrointestinal provienen de su uso a dosis antiinflamatoria, siendo escasos los estudios dirigidos a valorar su seguridad a dosis antiagregante, y todavía más escasos los que investigan su asociación con otro antiagregante o con anticoagulantes.

Con objeto de obviar la toxicidad gastrointestinal del AAS en los últimos años se han venido introduciendo nuevos antiagregantes plaquetarios, como clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol o trifusal. Estos medicamentos han sido inicialmente considerados como más seguros que el AAS, pero la evidencia que se va obteniendo no parece confirmar la seguridad gastrointestinal que les fue atribuida.

Por si esta situación no fuera ya bastante compleja, se han desarrollado nuevos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) selectivos denominados coxib, que actúan inhibiendo la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), con menor riesgo gastrointestinal pero que, según los datos más recientes, pueden incrementar el riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en pacientes con factores de riesgo vascular.

Todos estos aspectos deberán ser considerados detenidamente por los clínicos para lograr el máximo beneficio en prevención tromboembólica, pero con el menor riesgo gastrointestinal posible. En los siguientes apartados vamos a revisar la evidencia bibliográfica existente sobre el riesgo gastrointestinal que comporta la utilización de estos fármacos de

Jefe de Sección del Servicio de Aparato Digestivo
Profesor Asociado del Departamento de Medicina
Hospital Universitario Miguel Servet
Zaragoza

Dirección para correspondencia:

Eduardo Bajador Andreu
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario Miguel Servet
Zaragoza
E-mail: ebajadora@meditex.es

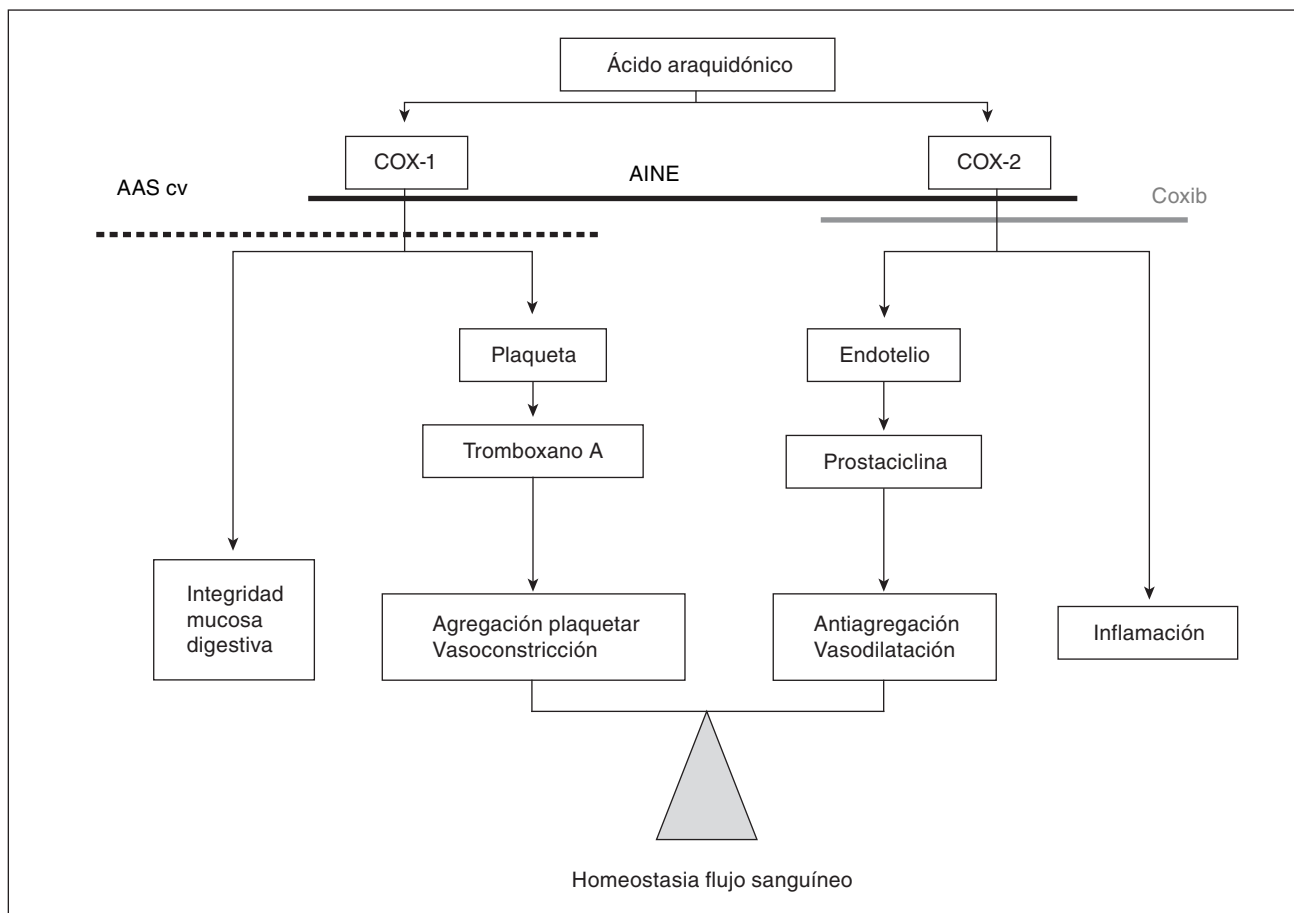


Figura 1. Diagrama representando las dos vías metabólicas de la ciclooxigenasa. La línea negra indica el bloqueo ejercido por los AINE no selectivos, la gris por los coxib y la línea discontinua por AAS a dosis cardiovascular.

forma aislada o en asociación y cuál es la mejor estrategia de protección frente a estas complicaciones a la luz de los datos actuales.

MECANISMO DE ACCIÓN DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos son eicosanoides derivados del ácido araquidónico que están involucrados en distintos procesos del organismo, como la inflamación, ovulación, respuesta inmune, mitogénesis, apoptosis, agregación de las plaquetas o protección de la mucosa gastrointestinal.

El ácido araquidónico es metabolizado por la acción de varias fosfolipasas, pasando a ser el sustrato de tres principales vías enzimáticas: la lipooxigenasa, la del citocromo P450 y la ciclooxigenasa. De las tres, la vía de la ciclooxigenasa (COX) es la que tiene implicaciones muy importantes en el desarrollo de

la inflamación, en la protección de la mucosa digestiva y en la función de las plaquetas. Existen al menos dos isoformas de la ciclooxigenasa, la COX-1 y la COX-2, capaces de oxidar el ácido araquidónico y convertirlo en varios prostanoides (Fig. 1). Ambas están codificadas por genes distintos y tienen diferente distribución y expresión en el organismo.

La isoforma COX-1 se encuentra en la mucosa gastrointestinal, el sistema renal y en las plaquetas y se considera una enzima constitutiva. Los prostanoides que sintetiza regulan la función tubular renal, la integridad de la mucosa digestiva, provocan vasoconstricción y promueven la agregación plaquetaria.

La isoforma, COX-2, es tradicionalmente considerada como «inducible», lo que significa que no se encuentra de forma habitual en los tejidos. Se expresa unas horas después del estímulo inflamatorio, en respuesta a diversos mediadores como la interleucina 1, lipopolisacáridos y factores de crecimiento tumoral⁴. Esta isoforma, que también aparece en forma cons-

titutiva en ciertas situaciones, es considerada la fuente principal de prostanoïdes proinflamatorios y, teóricamente, debería ser la enzima diana a bloquear cuando perseguimos minimizar los efectos de la inflamación (dolor, fiebre, etc.). Ésta ha sido la base racional para el desarrollo de los coxib.

Pero como tantas veces ocurre en el conocimiento científico, las explicaciones excesivamente simplistas no se ajustan a la realidad y, lamentablemente, los mecanismos fisiológicos en que están implicadas ambas isoenzimas son mucho más complejos. Por ejemplo, hoy conocemos que ambas COX-1 y COX-2 se encuentran en el seno de la inflamación y, algo muy importante, también en las placas arterioscleróticas vasculares. Por su parte, la COX-2 puede hallarse también en el endotelio vascular, donde genera prostaciclina, que inhibe la agregación plaquetaria y tiene propiedades vasodilatadoras, ejerciendo un papel protector frente a los fenómenos tromboembólicos asociados a la enfermedad vascular crónica, beneficio que anularían los coxib.

En conclusión, el tromboxano y la prostaciclina tienen una relación funcional recíproca. El tromboxano, producto derivado de la vía COX-1, es crítico para la agregación plaquetaria y provoca vasoconstricción, en tanto que la prostaciclina, derivada de la vía COX-2, es antiagregante y vasodilatadora. Su adecuado equilibrio contribuye a la integridad de la distribución sanguínea en el organismo. Cuando los médicos administramos fármacos que bloquean, de forma más o menos selectiva, una de las dos vías metabólicas o ambas, estamos interfiriendo con este equilibrio (Fig. 1).

La administración de un AINE no selectivo provoca el bloqueo simétrico de ambas vías de la COX, con lo que inhibe tanto el tromboxano como la prostaciclina, con resultado «neutro» para la integridad vascular. Pero merced al bloqueo COX-1, se interfieren los mecanismos que mantienen el flujo sanguíneo y la reparación de la mucosa gastrointestinal, facilitando su disrupción.

Por el contrario, cuando se administra un coxib, inhibidor selectivo de la vía COX-2, tan sólo se inhibe la producción de la prostaciclina, lo que pudiera inclinar la balanza hacia la trombosis vascular. Este desequilibrio puede ser la causa del riesgo de accidentes vasculares descrito para este grupo de fármacos en pacientes con factores de riesgo y que ha motivado la retirada de algunos de ellos del mercado. En contrapartida, su especificidad hace que respeten la vía COX-1 y, por lo tanto, carezcan de efectos deletéreos para la mucosa digestiva.

Por su parte, el AAS es un fármaco con características especiales. A dosis superiores a 325 mg ejerce efecto tipo AINE no selectivo, con inhibición dual de ambas vías COX-1 y COX-2. A dosis inferiores a 325 mg inhibe predominantemente la isoforma COX-1, que bloquea de forma irreversible la síntesis del tromboxano A2 plaquetario, de modo que la plaqueta pierde su función para lo que le quede de vida en el torrente circulatorio, resultando el efecto antiagregante que se persigue con su administración. Este efecto es más intenso para el AAS que para el resto de AINE no selectivos, ya que éstos inhiben la vía COX-1 de forma reversible, por lo que la función plaquetaria podría recuperarse trascurrido un tiempo⁵. Con cualquier dosis la inhibición COX-1 conlleva la puesta en riesgo de la mucosa digestiva.

Finalmente, otro producto puede intervenir en este complejo mecanismo regulador. El óxido nítrico incrementa la producción de prostaglandinas *in vitro*, posiblemente por incremento de la actividad COX. Además, resulta muy interesante que la forma inducible de la óxido nítrico-sintetasa sea estimulada por los mismos factores que promueven la forma inducible de la COX-2. En esta propiedad, unida a su efecto en la regulación del flujo vascular, puede radicar la base fisiopatológica que justifica el efecto gastroprotector observado para los nitritos y descrito en un amplio estudio caso-control por nuestro grupo de investigación⁶.

RIESGO GASTROINTESTINAL DE LOS FÁRMACOS ANTIAGREGANTES Y ANTICOAGULANTES USADOS EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

La información disponible sobre el riesgo asociado a los fármacos antiagregantes plaquetarios es mucho más escasa que para los AINE no selectivos. El más estudiado es el AAS, mientras que la seguridad del resto de fármacos del grupo (clopidogrel, dipiridamol, ticlopidina o trifusal) está poco establecida, a pesar de que informes iniciales, generalmente basados en evaluaciones secundarias de datos de ensayos no dirigidos específicamente a valorar su seguridad, les concedían un mejor perfil de seguridad que al AAS. Sin embargo, los datos más recientes parecen confirmar que todos presentan mayor o menor riesgo gastrointestinal, en especial cuando se asocian, y no deben considerarse fármacos seguros desde el punto de vista gastrointestinal.

Ácido acetilsalicílico a dosis antiagregante plaquetaria

El AAS, a dosis de 75-325 mg/d, es el fármaco más utilizado en prevención de las complicaciones tromboembólicas de la enfermedad arteriosclerótica, tanto en prevención primaria como secundaria.

La revisión sistemática de 287 ensayos aleatorizados (*Antiplatelet Trialists' Collaboration*)⁷ ha demostrado que el tratamiento con AAS reduce en aproximadamente un 25% el riesgo de nuevos accidentes vasculares (prevención secundaria), independientemente de la edad, sexo, presión sanguínea o diabetes. En prevención cardiovascular primaria los resultados no han sido tan uniformes⁸, pero su uso está bien establecido en la prevención tromboembólica en pacientes con riesgo cardíaco o cerebrovascular, con enfermedad vascular periférica y en aquellos que han sido sometidos a una angioplastia percutánea o *bypass* coronario quirúrgico. A modo de ejemplo, la *American Heart Association* recomienda una dosis diaria baja de AAS para las personas sanas con una estimación de riesgo de accidente cardiovascular igual o superior al 10% en los siguientes 10 años⁹.

Sin embargo, los beneficios terapéuticos del AAS se contraponen con su posible toxicidad gastrointestinal. En torno al 60% de los pacientes tratados desarrollan erosiones mucosas^{10,11} y el 11% úlceras gastroduodenales¹². El riesgo relativo de sufrir una complicación gastrointestinal alta (hemorragia o perforación) se estima en un rango de 2-4, según los estudios^{6,13-20}. Además, como han demostrado J. Weil, et al.²¹, el riesgo es dosis dependiente, de forma que se incrementa en paralelo a la dosis utilizada: *odds ratio* (OR) 2,3 para 75 mg/d; 3,2 para 150 mg/d y 3,9 para 300 mg/d. El empleo de formulaciones tamponadas o con cubierta entérica no disminuye el riesgo gastrointestinal²².

En un estudio de nuestro grupo (P. Serrano, et al.²³), que incluyó a 903 pacientes dados de alta por el servicio de cardiología de un hospital general con tratamiento con AAS a dosis bajas, encontró que el 4,5% presentó una hemorragia digestiva alta (HDA) durante el periodo de seguimiento medio de 45 meses. En el análisis multivariante se demostró que los factores asociados a mayor riesgo de sufrir una hemorragia fueron una historia previa de úlcera péptica o de HDA (OR: 3,1; IC 95%: 1,5-6,5) y la dosis de AAS utilizada (por 100 mg/d OR: 1,8; IC 95%: 1,5-2,9). En contrapartida, la toma de antiseoretos o fármacos nitrovasodilatadores se asoció con una disminución del riesgo (OR: 0,22 y 0,73, respectivamente), algo bien establecido para los antiseoretos

pero recientemente descrito por nuestro grupo para los nitrovasodilatadores⁶.

En resumen, la evidencia disponible establece unos factores de riesgo gastrointestinal para el AAS a dosis de profilaxis cardiovascular similares a los descritos para los AINE no selectivos: antecedente de haber sufrido una úlcera péptica o una hemorragia gastrointestinal por lesiones pépticas, la asociación de AINE no selectivos o coxib, la edad avanzada, especialmente mayores de 70 años, la asociación con anticoagulantes y la presencia de enfermedades graves asociadas²³⁻²⁶. En general, los estudios apuntan a mayor riesgo para dosis más elevadas de AAS, aunque una reciente revisión sistemática no confirma esta relación²⁷.

Derivados de la thienopiridina: clopidogrel y ticlopidina

Aunque el AAS es el fármaco más utilizado en prevención cardiovascular, en los últimos años se han introducido nuevos antiagregantes. De éstos, clopidogrel y ticlopidina son derivados de la thienopiridina, cuya capacidad para bloquear la activación y agregación plaquetaria proviene de la inhibición irreversible del receptor P2Y₁₂ del ADP plaquetario²⁸.

Clopidogrel es el que con mayor frecuencia sustituye o se asocia al AAS, por mejor tolerancia y menor riesgo de anomalías hematológicas que ticlopidina^{29,30}. Además, dado que clopidogrel y AAS inhiben la agregación plaquetaria por mecanismos independientes pero complementarios, se utilizan conjuntamente en pacientes en los cuales se ha realizado una intervención coronaria percutánea.

Existe un amplio respaldo bibliográfico sobre la utilidad de clopidogrel en prevención cardiovascular que acredita una eficacia similar a AAS³¹⁻³⁷. Teniendo en cuenta estos estudios y, considerando el riesgo de complicaciones gastrointestinales atribuido a AAS, algunas prestigiosas guías como la publicada por el *American College of Cardiology and American Heart Association*^{38,39} se apresuraron a recomendar el uso de clopidogrel en pacientes que presentan factores de riesgo gastrointestinal, en especial si han sufrido úlcera o hemorragia digestiva.

Sin embargo, no existen muchos estudios que evalúen su seguridad gastrointestinal. Algunos obtienen sus datos en análisis secundarios de ensayos no diseñados para estudiar este aspecto, en voluntarios sanos⁴⁰, en pacientes incluidos en ensayos clínicos de prevención cardiovascular³⁸, o bien se compara

clopidogrel con unas dosis de AAS relativamente elevadas, como en el estudio CAPRIE³⁴, en el que se comparó 75 mg de clopidogrel con 325 mg de AAS, encontrando una capacidad similar de prevención de eventos trombóticos cardiovasculares (riesgo anual de 5,32 vs 5,83%) con un riesgo de sangrado favorable a clopidogrel (0,52 vs 0,72%, respectivamente). Los resultados de estudios caso-control son contradictorios. Mientras J. Hallas, et al.¹⁷ encuentra que clopidogrel no presenta riesgo gastrointestinal significativo (OR ajustada 1,1; IC 95%: 0,6-2,1), dos amplios estudios caso-control publicados en 2006 concluyen que clopidogrel sí se asocia a un riesgo de hemorragia superior a 2 (OR: 2,8; IC 95%: 1,9-4,2 en el trabajo de A. Lanas, et al.²⁶, y OR: 2,3; IC 95%: 0,9-6,0 para L. Ibáñez, et al.²⁰).

Otro aspecto importante es conocer la seguridad gastrointestinal de clopidogrel en población de riesgo, como es la que tiene antecedentes de enfermedad gastroduodenal o de hemorragia digestiva. En un estudio retrospectivo realizado por F.H. Ng, et al.⁴¹ se demostró que el antecedente de una hemorragia gastrointestinal es un claro factor de riesgo para sufrir una hemorragia digestiva durante el tratamiento con clopidogrel (12% de recidiva en 1 año), por lo que la historia de hemorragia previa implica un serio riesgo tanto para AAS como clopidogrel.

Finalmente, en una revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2006 por K.R. McQuaid y L. Laine²⁷, no se encuentran estudios de clopidogrel frente a placebo, y tan sólo un estudio que demuestra mayor riesgo para AAS frente a clopidogrel (OR: 1,45; IC 95%: 1,00-2,10), con un incremento anual absoluto del 0,12% (IC 95%: 0,00-0,28). En su revisión estiman que es preciso tratar a 883 pacientes con clopidogrel frente a AAS para prevenir un episodio grave de hemorragia gastrointestinal anual, con un coste aproximado de 1 millón de dólares.

En lo que respecta a ticlopidina, los datos disponibles reflejan unos valores de riesgo muy similares a clopidogrel: L. Ibáñez, et al.²⁰ encuentra un OR de 3,1 (IC 95%: 1,8-5,1) y A. Lanas, et al.²⁶ OR de 2,8 (IC 95%: 1,9-4,2).

El mecanismo preciso por el que estos derivados de la thienopiridina pueden facilitar la recurrencia de la hemorragia digestiva ulcerosa no es bien conocido. Estudios llevados a cabo en animales de experimentación han demostrado que los antagonistas del receptor P2Y₁₂⁴² pueden alterar la curación de las úlceras gástricas a través de un mecanismo en el que podrían estar implicados los factores de crecimiento plaquetarios y la alteración de la angiogénesis⁴³. Por

lo tanto, clopidogrel podría no ser la causa de la úlcera, sino que dificultaría la curación de lesiones preexistentes en la mucosa o podría tener capacidad de volver a lesionar una barrera mucosa previamente dañada, lo que explicaría su potenciación con AAS y la observación de F.K.L. Chan⁴⁴ de que el 71,4% de las recidivas ulcerosas se produjeron en el mismo lugar de la úlcera inicial.

Por lo tanto, clopidogrel y ticlopidina no pueden ser considerados como fármacos seguros desde el punto de vista gastrointestinal, en especial en pacientes con antecedentes de úlcera gastroduodenal o hemorragia digestiva previa. En este sentido, recomendaciones como las establecidas en la guía del *American College of Cardiology and American Heart Association*, en la que se aboga por sustituir AAS por clopidogrel en este tipo de pacientes, deberán ser puestas en duda y, muy posiblemente, serán revisadas en futuras actualizaciones.

Dipiridamol

Existe muy poca información disponible respecto de la seguridad gastrointestinal de dipiridamol dada la escasez de ensayos clínicos realizados. Hasta muy recientemente sólo se disponía de los resultados del segundo *European stroke prevention study*⁴⁵, en el que el número de hemorragias observadas no fue diferente a placebo. Sin embargo, el número de pacientes era demasiado pequeño para obtener conclusiones fiables, y tampoco se investigó adecuadamente la etiología de la hemorragia al no ser éste uno de los puntos finales del estudio.

Más recientemente, en dos estudios caso-control publicados en 2006 se obtienen resultados contradictorios. Mientras J. Hallas, et al.¹⁷ observan que este fármaco incrementa el riesgo de hemorragia cuando se utiliza de forma aislada (OR: 1,9; IC 95%: 1,3-2,8), y de forma más intensa cuando se asocia a AAS (OR: 2,3; IC 95%: 1,7-3,3), L. Ibáñez, et al.²⁰ no confirman que aumente el riesgo de forma significativa (OR: 0,9 (0,4-2,0)). Por lo tanto, debemos concluir que no disponemos de evidencia suficiente respecto de la seguridad de dipiridamol.

Trifusal

Es un antiagregante estructuralmente relacionado con los salicilatos, no derivado del AAS⁴⁶, que inhibe la producción de PGE₂ y disminuye la expresión COX-2. La actividad antiagregante parece deberse a la inhibición del sistema de la AMPc-fosfodiesterasa y a la

estimulación de la producción de óxido nítrico por los neutrófilos⁴⁷. De nuevo, como en el caso anterior, la evidencia disponible para este fármaco es muy escasa. En dos estudios ya citados anteriormente de L. Ibáñez, et al.²⁰ y A. Lanás, et al.⁴⁸ no se encuentra un riesgo gastrointestinal significativo (OR: 1,6; IC 95%: 0,9-2,7 y OR: 1,5; IC 95%: 0,8-2,7, respectivamente). Estos resultados concuerdan con comunicaciones previas de ensayos controlados donde se observaba una menor frecuencia de hemorragia gastrointestinal que para AAS⁴⁹. Sería preciso confirmar estos datos de seguridad gastrointestinal con ensayos clínicos específicamente dirigidos a evaluar este aspecto.

Tratamientos combinados

Asociación de dos antiagregantes: AAS y clopidogrel

Dado que el tratamiento antiagregante combinado ofrece una superior protección cardiovascular frente a accidentes tromboticos, los pacientes considerados de alto riesgo, como los sometidos a una angioplastia percutánea por un síndrome coronario agudo, son tratados con una asociación de dos fármacos antiagregantes, generalmente AAS a dosis bajas y clopidogrel. Esta asociación implica un incremento del riesgo relativo gastrointestinal, estimado en el 7,4 (IC 95%: 3,5-15)¹⁷.

Un factor determinante es la dosis de AAS utilizada en la asociación. En el estudio CURE (*Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events*)³¹, más de 12.000 pacientes con síndrome coronario agudo fueron aleatorizados para recibir AAS más clopidogrel o AAS más placebo. La dosis de AAS se dividió en tres grupos: inferior a 100 mg/d, de 100-200 mg/d, y superior a 300 mg/d, y se pudo comprobar una relación directa entre la dosis de AAS y el riesgo de hemorragia, que se incrementó de forma lineal tanto en el grupo placebo como clopidogrel (1,9, 2,8, y 3,7%, respectivamente; $p = 0,0001$).

El mayor riesgo de esta asociación está bien establecido^{27,33}, y todavía es más elevado en la práctica clínica fuera de ensayos clínicos, donde se ha estimado que el 4,2% de los pacientes presentan complicaciones⁵⁰.

La conclusión principal que debemos obtener de la evidencia disponible es que el tratamiento combinado con AAS y clopidogrel potencia los riesgos, por lo que los médicos deberían considerar de forma cuidadosa la relación beneficio-riesgo y utilizar

siempre el AAS a la menor dosis efectiva posible. Otras asociaciones de antiagregantes son más infrecuentes y, por lo tanto, no pueden extraerse conclusiones definitivas.

Asociación de antiagregantes con AINE no selectivos o coxib

Con frecuencia los pacientes antiagregados precisan tomar tratamiento antiinflamatorio. Como es bien conocido, la asociación de AAS y un AINE no selectivo incrementa el riesgo gastrointestinal de forma notable⁵¹. Por ello se recomienda que el AAS sea prescrito a la dosis menor eficaz, que algunos autores establecen en 81 mg⁵², sustituir el AINE por otro tipo de analgésico o utilizar la menor dosis posible, puesto que todos estos factores incrementan el riesgo gastrointestinal²⁶.

En los últimos años, la aparición de los coxib pareció aportar un espacio de seguridad, de forma que pronto se propugnó su uso en los pacientes que debían recibir concomitantemente prevención cardiovascular. Pero, lamentablemente, esta asociación no está exenta de riesgo. En el estudio CLASS⁵³, diseñado para comparar ibuprofeno o diclofenaco con celecoxib, ya se intuyó que el AAS a dosis bajas podría incrementar el riesgo gastrointestinal. Posteriormente, otros estudios han confirmado la capacidad de dosis bajas de AAS de revertir el favorable perfil gastrointestinal de los coxib. El estudio TARGET⁵⁴, que incluyó a más de 18.000 pacientes aleatorizados para recibir lumiracoxib, naproxeno o ibuprofeno durante 1 año, y que fueron estratificados por la toma de AAS a dosis bajas, permitió comprobar que mientras el tratamiento con lumiracoxib reducía en un 79% la incidencia acumulativa de complicaciones ulcerosas ($p < 0,0001$), la reducción fue mucho menor y no alcanzó significación estadística entre los pacientes que recibieron AAS concomitante. Resultados concordantes se han obtenido en un reciente estudio caso-control realizado por la Asociación Española de Gastroenterología, en el que se demuestra que el riesgo de un coxib más AAS a baja dosis es de 9,5 (IC 95%: 2,5-36,2) mientras que un AINE no selectivo más AAS a dosis bajas es de 10,2 (IC 95%: 6,2-16,7)²⁶.

El mecanismo de este efecto de AAS sobre el coxib no es completamente conocido, pero se cree que la asociación de un inhibidor COX-1 «casi selectivo» como es AAS a dosis bajas con un inhibidor COX-2 puede provocar un efecto similar a la toma de un AINE no selectivo potente (COX-1 y COX-2).

Asociación de antiagregante con anticoagulante

Otra asociación frecuente es la de antiagregación y anticoagulación, como por ejemplo en los pacientes que padecen fibrilación auricular y enfermedad cardiovascular. En nuestro país el anticoagulante más utilizado es el acenocumarol que, de modo similar a la warfarina, desarrolla su acción por inhibición de los cuatro factores de la coagulación dependientes de la vitamina K⁵⁵. Son medicamentos de manejo delicado porque su efecto es retardado, su rango terapéutico muy estrecho, con una respuesta individual muy variable y con muchas interacciones medicamentosas que modifican la velocidad de su aclaramiento sanguíneo. Por ello, no es infrecuente que los pacientes sufran variaciones en su grado de anticoagulación, generalmente en el sentido de sobredosificación, que puede desembocar en complicaciones hemorrágicas a cualquier nivel. Este tratamiento exige una monitorización muy estricta del paciente, que se lleva a cabo mediante la determinación regular del tiempo de protrombina, expresado en forma de «relación internacional normalizada» o INR. El objetivo es mantener al paciente en un rango terapéutico que, según las enfermedades, se encuentra entre 2-3. Valores de INR superiores a 3 implican un riesgo hemorrágico elevado, que se incrementa de forma exponencial con los aumentos del índice.

Cuando un paciente anticoagulado debe ser tratado con un antiagregante, un AINE no selectivo o un coxib, debe recordarse que el efecto anticoagulante perdura un tiempo tras la retirada o disminución de dosis de acenocumarol y que presenta interacciones con algunos antiinflamatorios. Además, el efecto gastroerosivo del antiagregante o AINE puede iniciar un sangrado que se verá perpetuado por la acción del anticoagulante. De hecho, en los últimos años estamos asistiendo a una modificación en el perfil de pacientes hospitalizados por hemorragia digestiva, con un predominio de pacientes anticoagulados, generalmente de edad avanzada, con enfermedades asociadas graves y polimedicados⁵⁶.

Un estudio⁵⁷ muy amplio, que recoge los resultados del seguimiento de más de 40.000 pacientes anticoagulados durante el periodo 1990-1997, ha demostrado que la mortalidad está estrechamente relacionada con una tasa de INR superior a 3. En consecuencia, los incrementos leves del INR deberán ser rápidamente corregidos antes de que se alcancen rangos de 4-5, que probablemente conducirían a una hemorragia⁵⁸.

La evidencia disponible respecto del riesgo de hemorragia gastrointestinal para la asociación de AAS

y warfarina es escasa, aunque parece decantarse por un incremento de riesgo. Hay cinco estudios que revisan este tema. J. Hallas, et al.¹⁷ encuentra un riesgo de hemorragia de 5,3 (IC 95%: 2,9-9,5) para la asociación de AAS con un antagonista de la vitamina K. Otros dos estudios, uno realizado en pacientes con infarto de miocardio⁵⁹ y otro en pacientes con cirugía vascular⁶⁰, confirman que la asociación de AAS más warfarina conlleva mayor riesgo de hemorragia, y un tercero, llevado a cabo en hombres con riesgo cardiovascular, demostró un riesgo de hemorragia ligeramente mayor para la asociación, aunque no significativo⁶¹. En contraposición, un quinto estudio de pacientes con fibrilación auricular no encuentra incremento de riesgo de hemorragia grave gastrointestinal en el grupo warfarina más AAS comparado con el grupo de AAS a dosis baja⁶².

Por lo tanto, aun con discrepancias, parece que la asociación de AAS con warfarina tiende a incrementar el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Sin embargo, en los estudios no siempre consta el origen de la hemorragia, y son precisos nuevos trabajos que permitan obtener conclusiones definitivas.

Prevención de las complicaciones gastroduodenales relacionadas con la antiagregación

Aunque sería ideal disponer de un antiagregante seguro desde el punto de vista gastrointestinal, ya hemos visto que no es sencillo encontrarlo. Tampoco la utilización de dosis menores de AAS confiere inmunidad a la mucosa digestiva, pues si bien dosis de tan sólo 30 mg/d durante 1 semana tienen efecto anti-trombótico, se ha comprobado que incluso 10 mg/d son capaces de inhibir de forma sostenida la ciclooxigenasa y provocar ulceración de la mucosa gástrica¹⁰. No obstante, debería recomendarse una dosis igual o inferior a 100 mg/d, que es la que parece ofrecer la mejor relación riesgo-beneficio⁶³, tanto en uso aislado de AAS como cuando se asocia a clopidogrel. Por ejemplo, el *American College of Chest Physicians* recomienda que el tratamiento a largo plazo después de una angioplastia percutánea se realice con dosis de AAS entre 75-100 mg/d, especialmente en pacientes tratados con clopidogrel o warfarina.

Factores de riesgo gastrointestinal del tratamiento antiagregante

El mejor modo de prevenir los efectos secundarios gastrointestinales de los antiagregantes debe ser una

Tabla 1. Factores de riesgo de complicación gastrointestinal del tratamiento antiagregante con AAS a dosis de 75-325 mg/d

- Haber sufrido una hemorragia gastroduodenal o úlcera péptica
- Utilizar dosis superiores a 100 mg de AAS
- Asociación de AAS y clopidogrel
- Asociación con AINE no selectivo y posiblemente con coxib
- Asociación con anticoagulantes
- Probablemente la edad avanzada, insuficiencia cardíaca congestiva y padecer otras enfermedades graves

estrategia similar a la diseñada para los AINE. En primer lugar, es muy importante identificar a la población de mayor riesgo, que, de acuerdo con la evidencia disponible, se muestra en la tabla 1.

De los factores expuestos, el antecedente de enfermedad digestiva es el más importante, por lo que podría ser recomendable realizar una endoscopia a los pacientes antes del inicio de un tratamiento antiagregante intensivo, como cuando se utiliza la doble antiagregación (AAS y clopidogrel) o cuando se asocia un antiagregante con acenocumarol. En la actualidad los cardiólogos no realizan esta evaluación previa de forma rutinaria, pero esta situación puede cambiar en el futuro.

Gastroprotección para el tratamiento antiagregante

Una vez identificada la población de mayor riesgo, debe establecerse un tratamiento gastroprotector que garantice la seguridad desde el punto de vista gastrointestinal sin interferir con la protección cardiovascular.

Entre los fármacos disponibles para tal fin contamos con misoprostol, antagonistas de los receptores H_2 de la histamina e inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1, que, aunque ha mostrado ser capaz de reducir de forma significativa la aparición de erosiones en voluntarios sanos que toman 300 mg/d de AAS⁶⁴, no se utiliza por la alta incidencia de dolores cólicos y diarrea, que con mucha frecuencia obligan a la suspensión del tratamiento⁶⁵. Ésta es la causa de que no se use en la gastroprotección frente a AINE y tampoco con los fármacos antiagregantes.

Los inhibidores de los receptores H_2 de la histamina (anti- H_2), como cimetidina, ranitidina, famotidina o nizatidina, inhiben la secreción gástrica por bloqueo

de los receptores H_2 de la célula parietal. Estos fármacos pueden ayudar a controlar las molestias dispépticas de los pacientes que toman antiagregantes, pero tienen una capacidad limitada en la prevención de complicaciones. La ranitidina ha demostrado reducir las lesiones mucosas endoscópicas o la aparición de sangre oculta en voluntarios sanos que toman AAS a dosis bajas⁶⁶⁻⁶⁸, pero el significado clínico de estos estudios es dudoso, ya que no se centran en la prevención de complicaciones clínicamente relevantes. Dos estudios caso-control han encontrado menor riesgo de hemorragia digestiva alta en pacientes tratados con anti- H_2 (OR: 0,40; IC 95%: 0,19-0,73⁶⁹, y OR: 0,5; IC 95%: 0,2-1,2⁶). No obstante, salvo estos dos estudios no existen datos en tomadores crónicos de AAS a baja dosis, y la experiencia de gastroprotección con AINE demuestra que son más eficaces los IBP.

Los IBP son los fármacos con mayor capacidad anti-secretora. Actúan inhibiendo el eslabón último en la producción de ácido por la célula parietal gástrica, a nivel de la bomba de intercambio H^+/K^+ . Tanto omeprazol como lansoprazol han demostrado su capacidad para reducir el daño sobre la mucosa gastroduodenal en estudios de seguimiento endoscópico en voluntarios sanos tratados con 300 mg/d de AAS^{70,71} y para disminuir el riesgo de sufrir complicaciones por AAS a dosis bajas en estudios caso-control (OR: 0,2; IC 95%: 0,1-0,9)^{6,69}.

Todavía más relevantes son los resultados de ensayos clínicos controlados. La eficacia de lansoprazol en prevención de recurrencia de complicaciones ulcerosas asociadas a tratamiento a largo plazo con AAS a bajas dosis fue demostrada en un ensayo llevado a cabo por K.C. Lai, et al.⁷² en 123 pacientes con antecedentes de hemorragia por úlcera e infección por *Helicobacter pylori*. Todos los pacientes fueron erradicados, y una vez cicatrizada la úlcera fueron aleatorizados a recibir 100 de AAS más 30 mg de lansoprazol o 100 mg de AAS más placebo. Durante la media de seguimiento de 12 meses presentaron recidiva de hemorragia digestiva el 1,6% de los pacientes del grupo lansoprazol frente al 14,8% de los tratados con placebo ($p = 0,008$), demostrando gran eficacia en esta población de alto riesgo.

Por su parte, F.K.L. Chan, et al.⁴⁴ han comparado la seguridad de clopidogrel frente a la asociación de AAS con esomeprazol. Tras curar la úlcera y erradicar el *H. pylori*, los pacientes recibieron 75 mg/d de clopidogrel o 80 mg/d de AAS más esomeprazol (20 mg 2/d). Al año de seguimiento, los pacientes del grupo clopidogrel presentaron un importante

Tabla 2. Pauta de gastroprotección sugerida en los diferentes escenarios de antiagregación

	Paciente sin factores de riesgo	Paciente con algún factor de riesgo
AAS prevención cardiovascular	*	IBP
Clopidogrel	*	IBP
AAS CV + clopidogrel	IBP	IBP
AAS CV + acenocumarol	IBP	IBP
AAS CV + AINE no selectivo	IBP	IBP
AAS CV + coxib	†	IBP

*Existe poca evidencia para recomendar gastroprotección sistemática. En todo caso, la decisión ante un paciente individual se realizará tras evaluar su situación clínica.

†Existe poca evidencia, algún estudio caso-control encuentra un riesgo similar a la asociación con un AINE no selectivo.

aumento en la tasa de hemorragia recurrente al compararla con el grupo de AAS más esomeprazol (8,6 vs 0,7%; $p = 0,001$).

Nuestro grupo⁷³ también comunicó una baja incidencia de complicaciones gastrointestinales altas entre un grupo de pacientes que habían sido hospitalizados por una hemorragia mientras tomaban AAS. Una vez cicatrizada, y sin intervención sobre el *H. pylori*, se reintrodujo el tratamiento antiagregante bajo protección con omeprazol 20 mg/d y se encontró para esta población de alto riesgo una OR de 1,2 (IC 95%: 0,3-3,5), que supone una tasa similar a la obtenida en pacientes sin factores de riesgo. Datos congruentes se han obtenido en un análisis *post hoc* de un ensayo de J.L. Godstein, et al.⁷⁴ en el que se comparaba la eficacia de misoprostol, lansoprazol y placebo en la reducción de aparición de úlcera gástrica o duodenal en pacientes que tomaban un AINE asociado a AAS (hasta 325 mg/d) y tenían historia previa de úlcera péptica. Al cabo de 12 semanas se encontraban libres de úlcera el 96% de pacientes del grupo misoprostol (200 µg 4/d) y el 100% de pacientes del grupo lansoprazol (30 mg/d), frente a tan sólo el 35% de pacientes del grupo placebo, pero la tolerancia y adherencia al tratamiento fue muy superior en el grupo lansoprazol que para misoprostol.

Finalmente, la eficacia de los IBP se ha confirmado en dos nuevos ensayos muy recientes, que demuestran que es mucho más seguro, desde el punto de vista digestivo, asociar un IBP al AAS que administrar clopidogrel. La incidencia acumulada de hemorragia al año ha resultado de 8,6% para clopidogrel y 0,7% para el grupo de AAS más esomeprazol ($p = 0,001$) en el primero de ellos⁴⁴ y de 13,6% para clopidogrel y 0% para el grupo AAS más esomeprazol en el segundo ($p < 0,01$)⁷⁵. Además, la asociación de AAS con IBP resulta altamente coste-efectiva, ya que la toma del IBP se estima que no sólo reduce las complicaciones gastrointestinales, sino también las muer-

tes por accidente cardiovascular al aumentar la adherencia al tratamiento con AAS en un 7%⁷⁶.

Según la evidencia disponible en el momento actual, la gastroprotección con IBP es la mejor elección por su eficacia y perfil de seguridad (Tabla 2).

CONCLUSIONES

El tratamiento con antiagregantes se asocia a un incremento de riesgo de desarrollar lesiones en la mucosa gastroduodenal y complicaciones clínicamente graves como hemorragia digestiva o perforación.

La utilización de antiagregantes distintos a AAS no debe considerarse una alternativa segura, ya que también pueden producir efectos secundarios gastrointestinales.

Aunque los factores de riesgo que predisponen a la aparición de complicaciones gastrointestinales no están tan bien estudiados como en el caso de los AINE, existen datos que confirman que tener antecedentes de úlcera péptica o de hemorragia digestiva previa es un factor de riesgo muy importante. También existe evidencia de mayor riesgo cuando se asocian dos antiagregantes, un antiagregante con un AINE, o un antiagregante con un anticoagulante.

En pacientes con antecedentes de enfermedad gastroduodenal podría estar indicado realizar una evaluación endoscópica previa al inicio de tratamiento antiagregante.

En la actualidad, la mejor protección que se puede ofrecer a los pacientes que presentan factores de riesgo, probablemente la mayoría, es la asociación de un fármaco antisecretor IBP como omeprazol, lansoprazol o esomeprazol, dada su eficacia y el favorable perfil de seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dreser H. Pharmacologisches über aspirin (acetylsalicyl-säure). *Pflügers Arch* 1899;76:306-18.
2. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celeCOXib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-52.
3. Langman MJ, Cheng KK, Gilman EA, Lancashire RJ. Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: case-control study in general practice research database. *BMJ* 2000;320(7250):1642-6.
4. Mitchell JA, Warner TD. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *Br J Pharmacol* 1999;128:1121-32.
5. Loll PJ, Picot D, Garavoto TM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H₂ synthase. *Nat Struct Biol* 1995;2:637-43.
6. Lanás A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834-9.
7. Antithrombotic Trialists' Collaboration: collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
8. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.
9. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. *Circulation* 2002;106:388-91.
10. Cryer B, Feldman M. Effects of very low-dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandins levels and on mucosa injury in healthy humans. *Gastroenterology* 1999;117:17-25.
11. Chowdhury A, Gandguly G, Chow D, et al. Gastroduodenal mucosal changes associated with low-dose aspirin therapy: a prospective, endoscopic study. *Indian J Gastroenterol* 2001;20:227-9.
12. Yeomans ND, Lanás A, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:795-801.
13. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, De Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:563-71.
14. Stalnikowicz-Darvasi R. Gastrointestinal bleeding during low-dose aspirin administration for prevention of arterial occlusive events. A critical analysis. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:13-6.
15. Slattery J, Warlow CP, Shorrocks CJ, Langman MJ. Risks of gastrointestinal bleeding during secondary prevention of vascular events with aspirin: analysis of gastrointestinal bleeding during the UK-TIA trial. *Gut* 1995;37(4):509-11.
16. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-72.
17. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined anti-thrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333(7571):726.
18. Ng W, Wong WM, Chen WH, et al. Incidence and predictors of upper gastrointestinal bleeding in patients receiving low-dose aspirin for secondary prevention of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(18):2923-7.
19. Sorensen HT, Mellekjaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2218-24.
20. Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(2):235-42.
21. Weil J, Colin Jones D, Langman MJS, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310:827-30.
22. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996;348(9039):1413-6.
23. Serrano P, Lanás A, Arroyo MT, Ferreira IJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1945-53.
24. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Medicine* 2006;4:22.
25. Thomopoulos KC, Mimidis KP, Theocharis GJ, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy: endoscopic findings, clinical management and outcome. *World J Gastroenterol* 2005;11:1365-8.
26. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al., Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55(12):1731-8.
27. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006;199:624-38.
28. Storey F. The P2Y12 receptor as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Platelets* 2001;12:197-209.
29. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, Investigators FT. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000;102:624-9.
30. Elías M, Reichman N, Flatau E. Bone marrow aplasia associated with ticlopidine therapy. *Am J Hematol* 1993;44:289-90.
31. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682-7.
32. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
33. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-7.
34. CAPRIE Steering Group. A randomised, blinded, trial of clopidogrel vs. aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
35. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Clopidogrel for the reduction of events during observation: early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-20.
36. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-33.
37. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-32.
38. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-900.
39. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004;292:2096-104.
40. Fork FT, Lafolie P, Toth E, Lindgarde F. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel vs. 325 mg aspirin in healthy volunteers: a gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:464-9.
41. Ng FH, Wong SY, Chang CM, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:443-9.
42. CURE study investigators. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) trial programme. Rationale, design, and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J* 2000;21:2033-41.
43. Ma L, Elliott SN, Cirino G, Buret A, Ignarro LJ, Wallace JL. Platelets modulate gastric ulcer healing: role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6470-5.
44. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, et al. Clopidogrel vs. aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.
45. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
46. Cruz-Fernández JM, López-Bescós L, García-Dorado D, et al. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21(6):457-65.

47. Sánchez de Miguel L, Casado S, Farre J, et al. Comparison of *in vitro* effects of triflusal and acetylsalicylic acid on nitric oxide synthesis by human neutrophils. *Eur J Pharmacol* 1998;343(1):57-65.
48. Lanás A, Serrano P, Bajador E, Fuentes J, Sainz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(2):173-8.
49. Matías-Guiu J, Ferro J, Álvarez-Sabín J, Torres F. Triflusal vs. aspirin in secondary stroke prevention: results of TACIP study. *Stroke* 2001;32(1):329 [abstract 73].
50. Chan A, Ng FH, Chang C, et al. Prevalence and prediction of gastrointestinal events in patients receiving a combination of aspirin plus clopidogrel [comunicación oral]. *Digestive Diseases Week*; mayo 2007; Washington (DC).
51. De Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain an enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol* 2001;1:1.
52. Antman EM, DeMets D, Loscalzo J. Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk. *Circulation* 2005;112:759-70.
53. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
54. Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:665-74.
55. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119:8-21.
56. Kucher N, Castellanos LR, Quiroz R, Koo S, Fanikos J, Goldhaber SZ. Time trends in warfarin-associated hemorrhage. *Am J Cardiol* 2004;94:403-6.
57. Odén A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002;325:1073-5.
58. Chiquette E, Amato M, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care. Anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med* 1998;158:1641-7.
59. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-74.
60. Jonson WC, Williford WO. Department of Veterans Affairs Cooperative Study No 362. Benefits, morbidity and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2002;35:413-21.
61. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. *Lancet* 1998;351:233-41.
62. Gullow AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial fibrillation aspirin and anticoagulation. *Arch Intern Med* 1999;159:1322-8.
63. Hawkey CJ, Lanás AI. Doubt and certainty about non-steroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. *Am J Med* 2001;110:79-100.
64. Donnelly MT, Goddard AF, Filipowicz B, et al. Low-dose misoprostol for the prevention of low-dose aspirin-induced gastroduodenal injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:529-34.
65. Silverstein FE, Graham DY, Señor JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241-9.
66. Kitchingman GK, Prichard PJ, Daneshmend TK, et al. Enhance gastric mucosal bleeding with doses of aspirin used for prophylaxis and its reduction by ranitidine. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28:581-5.
67. Cole AT, Brundell S, Hudson N, et al. Ranitidine: differential effects on gastric bleeding and mucosal damage induced by aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:707-15.
68. Hudson N, Murray FE, Cole AT, et al. Ranitidine bismuth citrate and aspirin-induced gastric mucosal injury. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:515-21.
69. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associates with NSAIDs and anti-platelet agents. *Gastroenterology* 2006;130 Suppl 2:82[abstract 563].
70. Simon B, Elsner H, Muller P. Protective effect of omeprazole against low-dose acetylsalicylic acid. Endoscopy controlled double-blind study in healthy subjects. *Arzneimittelforschung* 1995;45:701-3.
71. Muller P, Fuchs W, Simon B. Studies on the protective effect of lansoprazole on human gastric mucosa against low-dose acetylsalicylic acid: an endoscopic controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1997;47:758-60.
72. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-8.
73. Lanás A, Rodrigo L, Márquez JL, et al., on behalf of the EMPHASYS study group: low frequency of upper gastrointestinal complications in a cohort of high-risk patients taking low-dose aspirin or NSAIDs and omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:693-700.
74. Godstein JL, Huang B, Amer F, Christopoulos NG. Ulcer recurrence in high-risk patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a *post hoc* subanalysis. *Clin Ther* 2004;26:1637-43.
75. Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Esomeprazole with aspirin vs. clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:860-5.
76. Saini SD, Fendrick M, Scheiman JM. The clinical and economical effects of proton-pump inhibitor co-therapy in patients on long-term low-dose aspirin [comunicación oral]. *Digestive Diseases Week*; mayo 2007; Washington (DC).

CASO CLÍNICO

Paciente de 54 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial y tabaquismo, que hace 4 meses presentó un síndrome coronario agudo. Tras confirmar la existencia de una estenosis irregular grave en la arteria coronaria descendente anterior, se practicó una angioplastia coronaria percutánea con colocación de un *stent* coronario, con buena repermeabilización del flujo. Una vez recuperado el episodio agudo, el paciente fue dado de alta con tratamiento con un β -bloqueante, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina y antiagregación dual con ácido acetilsalicílico (150 mg/d) y clopidogrel (75 mg/d).

En la actualidad acude por presentar 4 h antes de su ingreso una hematemesis de sangre fresca, acompañada de dos deposiciones melénicas, palidez, sudoración profusa y pérdida momentánea de consciencia. En la analítica de urgencia presentó hemoglobina: 8,5 g/dl, y hematocrito: 28%. Se efectuó una gastroscopia de urgencia que demostró la existencia de una hemorragia activa originada en una lesión ulcerada péptica de unos 6 mm, localizada en curvatura menor de antro gástrico. Ante la existencia de una hemorragia activa se practicó una esclerosis endoscópica que consiguió hemostasia primaria. El tratamiento se completó con dieta absoluta, fluidoterapia, ferrotterapia endovenosa y administración de omeprazol endovenoso. A las 24 h del control de la hemorragia se inició dieta oral y 48 h más tarde se suspendió la fluidoterapia y medicación endovenosa, pasando a administrarse lan-

soprazol a dosis de 30 mg/d por vía oral. La biopsia confirmó una úlcera péptica y la investigación de *Helicobacter pylori* fue negativa. A los 5 días del episodio hemorrágico el paciente fue dado de alta con lansoprazol oral (30 mg/d).

Tras la cicatrización de la lesión ulcerosa, comprobada por nueva gastroscopia realizada a la semana 4, se reinició el tratamiento antiagregante con AAS y clopidogrel bajo gastroprotección con lansoprazol 30 mg/d.

COMENTARIO

Se trata de una paciente de 54 años de edad, sin factores de riesgo gastrointestinal conocidos, pero que ha sido sometido a un tratamiento antiagregante intensivo con la asociación de AAS y clopidogrel. Esta asociación incrementa el riesgo de provocar complicaciones de tipo gastrointestinal al unir la capacidad gastroerosiva del AAS con el negativo efecto sobre los mecanismos de reparación de la lesión epitelial que provoca clopidogrel. Mientras que el riesgo relativo de complicación gastrointestinal del AAS se estima en torno a 2-2,5, el de la asociación AAS más clopidogrel es superior a 7. Por ello, cuando sea necesario utilizar tratamiento antiagregante doble es recomendable siempre administrar un inhibidor de la bomba de protones para minimizar el riesgo de hemorragia digestiva.