

## Aspirina y nitroglicerina: una buena asociación para la mucosa gástrica

A. Lanás

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

El ácido acetilsalicílico, conocido mundialmente como «aspirina», es un fármaco ya centenario que parece incombustible. Todos hemos tomado a lo largo de nuestra vida aspirina por diferentes motivos que incluyen fiebre, «dolor de muelas», dolores musculares generalizados, gripe, catarro, dolor de cabeza, «agujetas», cansancio, dolor de espalda, jaqueca, indigestión, pirosis, ardor de estómago (Alka-seltzer®), menstruación, y un sinfín de situaciones que en muchas personas no tenían más justificación que la de «empezar el día bien». La aspirina, en sus 100 años de vida, ha resistido el embate de múltiples fármacos que han nacido como alternativas a ésta en el tratamiento de enfermedades reumáticas y que comúnmente denominamos antiinflamatorios no esteroides (AINE). Sola o asociada a otros productos sigue siendo el fármaco más vendido en España como medicamento OTC (*over the counter*, fármaco que se obtiene sin prescripción médica). Es obvio, no obstante, que la aspirina ha sido desplazada como tratamiento de las enfermedades reumáticas por los AINE, pero persiste su amplia utilización como fármaco analgésico OTC. De cualquier forma, es en la profilaxis de las enfermedades vasculares oclusivas donde la aspirina alcanza su máxima razón de ser en el momento actual y su utilización sigue aumentando año tras año.

En el mundo occidental más del 40% de las muertes se atribuyen a enfermedades de origen cardiovascular. Extensos estudios han demostrado que merced al efecto antiagregante de la aspirina a dosis bajas (75-325 mg/día), ésta reduce entre un sexto y un tercio el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, el riesgo de infarto de miocardio, el riesgo de angina inestable, el riesgo de accidentes trombóticos cerebrovasculares y el de los accidentes isquémicos transitorios<sup>1</sup>. La aspirina a dosis bajas es

también efectiva en una gama amplia de situaciones diversas que incluyen la angioplastia coronaria o el *bypass* aortocoronario. Muchas de estas indicaciones se hacen como profilaxis secundaria, pero hay también evidencias de su beneficio como profilaxis primaria en el paciente de riesgo. A otro nivel, el papel de la aspirina se está también investigando como fármaco capaz de reducir el riesgo de cáncer de colon u otros cánceres gastrointestinales. En el momento actual todavía se están descubriendo diferentes mecanismos de acción, como los asociados a la inhibición de factores de transcripción nucleares implicados en la inhibición de la apoptosis celular, tan implicados en la carcinogénesis<sup>2</sup>.

A los beneficios indudables de la aspirina para la salud se añaden, sin embargo, otros negativos que hacen que su utilización deba estar regulada bajo prescripción médica. De los efectos secundarios, los más conocidos y frecuentes son los de origen gastrointestinal. Es bien conocido entre la población que la aspirina produce epigastralgia y debe tomarse con precaución entre aquellos con historia de enfermedad ulcerosa. Los anuncios de televisión lo repiten de manera constante, y los pacientes con estos problemas debieran consultarlo con su gastroenterólogo. Éste es, al menos, quien debiera ejercer las pautas de actuación, basadas en las evidencias existentes en lo relativo a los riesgos y a las formas de las complicaciones, ya que la información existente es confusa y no fácilmente asimilable por alguien que no esté familiarizado con los conceptos relativos al tema de la «gastropatía por AINE».

Los estudios existentes señalan que la utilización de aspirina a dosis bajas se asocia a un incremento del riesgo de hemorragia digestiva. Aunque parezca paradójico, no ha sido hasta hace poco que este riesgo ha sido definido con más precisión. Globalmente podríamos considerar que el riesgo de hemorragia digestiva asociada a las dosis de aspirina comúnmente utilizadas en España se multiplica por un factor de entre 2 y 3<sup>3</sup>, valor similar al comunicado en otros estudios. Datos de origen inglés señalan que el riesgo podría ser dosis-dependiente, escalando desde 2,3 para 75 mg/día a 3,9 para 300 mg/día<sup>4</sup>. Esta dependencia de la dosis no ha sido confirmada en otros estudios que todavía

Correspondencia: Dr. A. Lanás.  
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario.  
San Juan Bosco 15. 50009 Zaragoza.  
Correo electrónico: alanas@posta.unizar.es

(*Gastroenterol Hepatol* 201; 24: 349-351)

no han sido publicados. En cualquier caso, parece claro que el riesgo con estas dosis de aspirina es tres veces menor que las encontradas con los AINE clásicos<sup>3</sup>. En términos absolutos, un 10-15% de los pacientes que acuden a los hospitales españoles con hemorragia digestiva están tomando aspirina a dosis bajas. Los datos más cercanos<sup>5</sup> señalan que las complicaciones se producen con una frecuencia de 1,2 acontecimientos/100 pacientes/año, cifra que es menor que la observada en otros estudios recientes en pacientes que toman AINE no específico (1,4 acontecimientos/100 pacientes/año), pero superior a la observada con los «coxib» (0,6 acontecimientos/100 pacientes/año)<sup>6,7</sup>. Este incremento del riesgo con aspirina a dosis bajas podría ser suficiente para reducir el beneficio de celecoxib sobre los AINE clásicos en lo que respecta al riesgo de complicaciones. El estudio CLASS<sup>7</sup> evidenció que, previsiblemente, la inclusión de pacientes en tratamiento con aspirina a dosis bajas redujo de manera global el beneficio (reducción del número de complicaciones gastrointestinales) de celecoxib frente a AINE clásico en pacientes con artrosis. De manera específica, el estudio no objetivó beneficio frente a AINE clásicos en los pacientes que tomaron aspirina a dosis bajas y sí en los que no tomaron aspirina. Dado que se trata de análisis secundarios, estos datos deben ser, no obstante, tomados con cautela.

Los datos referidos ponen claramente de manifiesto la necesidad de establecer medidas de protección gastrointestinal en determinados pacientes que toman aspirina a dosis bajas. Los primeros problemas aparecen al definir la población que precisa esa aproximación terapéutica ya que, de manera paradójica, los factores de riesgo para complicaciones están bien definidos para el paciente que toma AINE, pero no para el que toma aspirina a dosis bajas. Los escasos datos disponibles señalan que los factores de riesgo para esta población incluyen la presencia de historia ulcerosa o de complicación gastrointestinal y la toma concomitante de AINE<sup>5</sup>. Otros factores definidos para la toma de AINE clásicos no parecen estar presentes en esta población.

El siguiente problema aparece al definir la forma de ejercer la prevención. Los también escasos datos disponibles señalan que la prevención con inhibidores de la bomba de protones, específicamente omeprazol, o quizás la erradicación de *Helicobacter pylori* son efectivas<sup>8</sup>. Se desconoce la eficacia con otros fármacos gastroprotectores y cuál es la mejor aproximación terapéutica. En este sentido, desde hace ya algún tiempo se está trabajando en la eficacia y en la seguridad de la combinación de aspirina con óxido nítrico.

El óxido nítrico es un radical producido y liberado de manera natural por la mayor parte de las células del organismo, merced a la actividad enzimática de la óxido nítrico sintetasa de la que se conocen varias isoenzimas, una endotelial, otra neuronal y otra inducible. En el ámbito vascular es un factor clave en la regulación del flujo sanguíneo y posee, además, entre otros muchos efectos (algunos de ellos paradójicos dependiendo de la cantidad y de la situación local) efectos antiagregantes plaquetarios<sup>9</sup>. Los

primeros datos experimentales señalaron que el óxido nítrico desempeña un papel clave en la regulación del flujo mucoso gástrico. Los antiinflamatorios no esteroideos lesionan la mucosa gástrica a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, pero de manera concomitante, otros mecanismos como la disrupción mucosa motivada en parte por la marginación leucocitaria y la lesión de la pared vascular, parecen también claves<sup>10</sup>. Este efecto del flujo mucoso puede evitarse mediante la administración de donadores de óxido nítrico, que actúan como «repelentes» de esta actividad leucocitaria y provocan vasodilatación, aumentando el flujo mucoso y permitiendo así una mejor defensa ante la agresión. Los estudios experimentales permitieron demostrar que, tanto la administración por vía oral como por vía parenteral<sup>10,11</sup> de donadores de óxido nítrico, como nitroglicerina, reducían o eliminaban el efecto lesivo de diferentes antiinflamatorios no esteroideos en la mucosa gástrica de la rata. Estos datos llevaron a la síntesis de una nueva clase de antiinflamatorios no esteroideos, caracterizados por tener artificialmente adherido un radical óxido nítrico en su molécula, que se libera durante el proceso metabólico local. Los estudios experimentales, llevados a cabo fundamentalmente por el grupo de Wallace, demostraron no sólo que estos nuevos fármacos eran igual de efectivos como agentes antiinflamatorios que los compuestos originales, sino que no producían daño mucoso en la mucosa gastroduodenal o más abajo en el intestino distal. Además, eran capaces de acelerar la cicatrización de lesiones ulcerosas ya establecidas<sup>10</sup>.

Uno de los compuestos de esta clase que está alcanzando mayor desarrollo es la denominada nitroaspirina, una aspirina que libera radicales óxido nítrico. Diversos estudios han puesto de manifiesto no sólo que este compuesto no induce lesiones gastrointestinales, como era de esperar por lo observado con otros compuestos, sino que, además, tiene propiedades adicionales a la aspirina clásica. Así, uno de estos productos, el NCX 40<sup>16</sup>, incrementa la producción miocárdica de prostaciclina en el área infartada, es cardioprotector, ejerce una mayor inhibición plaquetaria y tiene mayor eficacia antitrombótica que la aspirina. Además, este producto se ha demostrado eficaz en la quimioprevención experimental del cáncer de colon y parece no afectar al funcionalismo renal<sup>11,12</sup>. La nitroaspirina eleva las concentraciones de nitratos en sangre durante 10 h y parece compartir caminos metabólicos similares a los nitratos orgánicos, por lo que se pueden esperar fenómenos de tolerancia cruzada entre ambos tipos de compuestos. Los mecanismos de acción de estos nitroantiinflamatorios no esteroideos se van dilucidando y hoy día se conoce que inhiben la adherencia leucocitaria al endotelio, inactivan mediadores proapoptóticos como las caspasas e inhiben la lesión celular mediada por TNF-alfa (un mediador de la lesión gástrica por AINE), al activar los mecanismos dependientes del GMPc<sup>13</sup>.

Los datos en humanos con estos compuestos son muy escasos, pero parecen confirmar los datos en animales<sup>14</sup>. Un estudio epidemiológico reciente apoya también de manera contundente la posibilidad de la administración de éstos u otros agentes liberadores de óxido nítrico como al-

ternativa gastroprotectora<sup>3</sup>. Este estudio epidemiológico llevado a cabo en España señala que la administración de nitrovasodilatadores en pacientes con enfermedad cardiovascular reduce entre un 40-70% el riesgo de hemorragia digestiva en enfermos que toman tanto aspirina a dosis bajas, como en los que toman aspirina a dosis analgésicas o los que toman AINE diferentes a la aspirina. En este estudio también se señala que la administración de anti-secretores, especialmente omeprazol, se asocia a una reducción del riesgo de hemorragia gastrointestinal. De manera más reciente éstos han sido confirmados con otros obtenidos en el Reino Unido<sup>15</sup>.

En conclusión, los datos disponibles en el momento actual señalan que el óxido nítrico parece una molécula clave en la defensa de la mucosa gástrica ante la agresión por AINE o aspirina. Experimentalmente, la adición de este radical, bien de manera independiente o asociado estructuralmente al antiinflamatorio, evita la lesión gástrica. Los datos epidemiológicos disponibles parecen confirmar también su potencial aplicación en el humano. El máximo beneficio para esta aplicación podría estar en el paciente cardiovascular, pues a los efectos propios de la aspirina se añadirían los efectos cardiovasculares beneficiosos del óxido nítrico y la ausencia de lesión de gastrointestinal. Esto, no obstante, debe ser confirmado con estudios en humanos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Antiplatelet Trialist' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
2. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 1960-1968.
3. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000; 343: 834-839.
4. Weil J, Colin Jones D, Langman MJS, Lawson D, Logan R, Murphy M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827-830.
5. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Bajador E, Serrano P, Sainz R. *Helicobacter pylori* increases the risk of gastrointestinal bleeding in patients taking low dose aspirin. *Gastroenterology* 2000; 118: A252.
6. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis D et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528.
7. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284: 1247-1255.
8. Chan FKL, Sung JJ, Suen BY, Wu JC, Leung VK, Lai MS et al. Prospective randomized trial of *H. pylori* eradication versus maintenance omeprazole to prevent recurrent upper gastrointestinal hemorrhage in high-risk aspirin and non-aspirin NSAID users [resumen]. *Gastroenterology* 2000; 118: 1228.
9. López-Belmonte J, Whittle BJR, Moncada S. The actions of nitric oxide donors in the prevention or induction of injury to the rat gastric mucosa. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 73-78.
10. Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology* 1997; 112: 1000-1016.
11. Barrachina MD, Calatayud S, Canet A, Bello R, Díaz de Rojas F, Guth PH et al. Transdermal nitroglycerin prevents gastric damage induced by nonsteroidal-antiinflammatory drugs and bile salts. *Eur J Pharmacol* 1995; 281: R3-R4.
12. Wallace JL, Muscara MN, McKnight W, Dicay M, Del Soldato P, Cirino G. In vivo antithrombotic effects of a nitric oxide-releasing aspirin derivative, NCX-4016. *Thromb Res* 1999; 93: 43-50.
13. Muscara MN, McKnight W, Lovren F, Triggler CR, Cirino G, Wallace JL. Antihypertensive properties of a nitric oxide-releasing naproxen derivative in two-kidney, one-clip rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H528-H535.
14. Donnelly MT, Stack WA, Courtauld EM, Garlick N, Del Soldato P, Hawkey CJ. Nitric oxide donating flurbiprofen (HCT 1026) causes less endoscopic damage in healthy volunteers than flurbiprofen. *Gastroenterology* 1998; 114: G0441.
15. García-Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. En prensa.