



# Gastroenterología y Hepatología

[www.elsevier.es/gastroenterologia](http://www.elsevier.es/gastroenterologia)



## ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ÁCIDO

### Avances en patología gastrointestinal relacionada con el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y antiagregantes plaquetarios

Ángel Lanas Arbeloa

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario, Universidad de Zaragoza, I+CS, CIBERehd, Zaragoza, España

#### PALABRAS CLAVE

Antiinflamatorios no esteroideos;  
Ácido acetilsalicílico;  
Clopidogrel;  
Inhibidores de la bomba de protones;  
Celecoxib;  
Hemorragia gástrica

#### Resumen

La publicación del estudio CONDOR ha supuesto el avance más importante y reciente en el campo de las lesiones gastrointestinales por antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Este estudio señala que el tratamiento con celecoxib 200 mg/ 12 h se asocia a una menor frecuencia de efectos adversos clínicamente significativos que la combinación de diclofenaco 75 mg/ 12 h + omeprazol 20 mg/ día cuando se evalúa todo el tracto digestivo en pacientes con artritis y factores de riesgo gastrointestinal. Otros estudios de interés señalan que la mayor parte de los pacientes con artrosis presenta factores de riesgo gastrointestinal y cardiovascular, y que en el 50% de éstos la prescripción no se realiza de acuerdo a las recomendaciones actuales. Los estudios epidemiológicos más recientes confirman que el ácido acetilsalicílico (AAS), solo o combinado con otros agentes antiplaquetarios, aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal alta y baja, y que la asociación con inhibidores de la bomba de protones (IBP) reduce el riesgo de hemorragia digestiva alta. Los datos más recientes cuestionan una interacción negativa de IBP con clopidogrel, pero en general los estudios son todavía de calidad baja. En el campo de la innovación terapéutica destaca la aparición de nuevos agentes que reducen el riesgo de lesiones inducidas por AINE, como la cobipostrona, un activador local de los canales de cloro, o el nuevo compuesto que asocia AAS con fostatidilcolina, que induce menos lesiones gástricas con igual actividad antiplaquetaria que AAS sola.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### Advances in gastrointestinal diseases related to non-steroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet agents

#### Abstract

The most important and recent advance reported in the field of the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-associated gastrointestinal (GI) lesions is the CONDOR study. This study shows that treatment with celecoxib 200 mg/ 12 hours is associated with a

Correo electrónico: [alanas@unizar.es](mailto:alanas@unizar.es)

**KEYWORDS**

Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Aspirin; Celecoxib; Proton pump inhibitors; Clopidogrel; Gastrointestinal bleeding

lower frequency of clinically significant adverse effects throughout the GI tract when compared with treatment with diclofenac 75 mg/12 hours + omeprazole 20 mg/day in at-risk patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. Other studies of interest report that most arthritis patients requiring NSAIDs are at increased GI and cardiovascular risk and that more than 50% do not receive appropriate therapy based on current recommendations. Recent epidemiological studies confirm that aspirin use, alone or associated with other antiplatelet agents, is associated with increased risk of GI bleeding from either the upper or the lower GI tract, and that proton pump inhibitors (PPIs) reduce the risk of upper GI bleeding. The most recent data also question the negative interaction between PPI and clopidogrel, but the data are still generally of low quality. A notable new compound is cobiprostone, a local chloride channel activator. When combined with NSAIDs, this agent reduces the occurrence of gastric lesions. Another new agent that combines aspirin with phosphatidylcholine is associated with a lower degree of gastroduodenal mucosal damage than aspirin and has identical antiplatelet effect to aspirin alone.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Los avances en patología gastrointestinal (GI) relacionada con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o agentes antiplaquetarios, fundamentalmente el ácido acetilsalicílico (AAS), comunicados en el último congreso americano de gastroenterología (Digestive Disease Week) de 2010, se han centrado en 3 áreas fundamentales. La primera de ellas corresponde a los efectos de AINE y/o AAS en el trato digestivo superior, donde se han comunicado algunos aspectos interesantes que han cubierto algunas áreas deficientes en el conocimiento y, sobre todo, se han vislumbrado algunos nuevos agentes que podrían estar disponibles a medio plazo. La segunda de las áreas corresponde a los efectos secundarios de AINE y/o AAS en el trato GI inferior, dándose a conocer los resultados del estudio CONDOR, que constituyen por sí mismo los datos más relevantes en este campo comunicados en este congreso. Finalmente, el grupo más numeroso de comunicaciones se ha centrado en uno de los temas más candentes del momento actual, con importantes repercusiones en el mundo de la gastroenterología, como es el tema de las implicaciones del uso concomitante de clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones (IBP) y su impacto en la incidencia de complicaciones cardiovasculares (CV) y GI. Estas 3 áreas van a ser revisadas con detalle en este artículo.

### Avances en patología gastrointestinal relacionada con el uso de antiinflamatorios no esteroideos en el trato gastrointestinal superior

#### Riesgo de complicaciones

Es bien conocido que los AINE aumentan el riesgo de sufrir complicaciones GI por úlcera péptica<sup>1</sup>. Sin embargo, el riesgo asociado a los diferentes AINE y coxibs de manera individual está menos definido. Una revisión sistemática de estu-

dios observacionales de artículos publicados entre 2000 y 2008 ha evaluado esos riesgos y los ha relacionado con su selectividad para COX-2<sup>2</sup>. El riesgo relativo (RR) de hemorragia GI alta para AINE de manera global fue de 4,5 (intervalo de confianza [IC] del 95% 3,82-5,31) y de 1,9 (0,96-3,71) para coxibs. Los riesgos más bajos fueron observados para ibuprofeno 2,6 (2,17-3,33), rofecoxib 2,12 (1,59-2,84), aceclofenaco 1,4 (0,65-3,2) y celecoxib 1,4 (0,85-2,37), mientras que los más altos fueron para ketorolaco 145 (5,87-36,04) y piroxicam 9,9 (5,99-16,50). Otros fármacos tenían riesgos intermedios, como naproxen 5,6 (3,83-8,28), ketoprofeno 5,5 (3,94-7,87), indometacina 5,4 (4,16-7,00), meloxicam 4,1 (2,59-6,64) y diclofenaco 4,0 (3,36-4,72). El grado de inhibición de COX-1 mostrado por estos compuestos en sangre completa no se correlacionó con los RR, pero sí hubo una profunda y buena correlación entre el grado de inhibición (> 80% de ambas isoenzimas con el RR, así como con los AINE que presentaban una mayor vida media plasmática o los que tenían preparaciones de liberación lenta).

Un estudio de casos y controles utilizando una base de datos inglesa (The Health Improvement Network Database, THIN)<sup>3</sup>, evaluó el efecto de diferentes estrategias de prevención en el riesgo de hemorragia GI alta en pacientes que toman AINE o fármacos antitrombóticos. Los casos fueron 2.049 y los controles 20.000. El estudio demostró que, tomando como referencia la ausencia de uso de IBP, el uso reciente de éstos por más de 30 días se asoció, de manera global, a reducción del riesgo de hemorragia digestiva alta no varicosa (RR ajustado de 0,80; IC del 95% 0,66-0,95), mientras que no se observó efecto para los anti-H<sub>2</sub> y los nitratos. Los niveles de reducción del riesgo entre los pacientes que utilizaron IBP fue alto con todos los agentes gástricos analizados (tabla 1).

El mecanismo por el que los antisecretores ejercen su efecto beneficioso en la reducción de las lesiones por AINE, se cree consecuencia de la inhibición potente de la secreción gástrica. Un estudio llevado a cabo en pacientes con artrosis ha demostrado que lansoprazol y compuestos que contienen extractos de ginger ejercen también su acción a

**Tabla 1** Efecto de la asociación de inhibidores de la bomba de protones (IBP) a antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la COX-2 y agentes antiplaquetarios en el riesgo de hemorragia digestiva alta

Agentes	RR (IC del 95%)
IBP (todos los sujetos)	0,80 (0,68-0,95)
Clopidogrel	0,23 (0,05-1,01)
AAS	0,58 (0,4-0,8)
AAS + clopidogrel	0,21 (0,05-0,87)
AINE	0,48 (0,30-0,77)
Coxibs	0,50 (0,19-1,33)
Corticosteroides	0,67 (0,33-1,36)
Warfarina	0,48 (0,22-1,04)

AAS: ácido acetilsalicílico; IC: intervalo de confianza;

RR: riesgo relativo.

Valores por debajo de 1 indican reducción del riesgo. Si los IC superan el valor de 1 implican estimador estadísticamente no significativo.

Tomada de Lin et al<sup>3</sup>.

través del incremento de los valores mucosos de prostaglandinas, efecto que fue mediado, al menos en parte, por el incremento en los valores de gastrina<sup>4</sup>.

### Características de la prescripción y adecuación de la misma a los pacientes que precisan antiinflamatorios no esteroideos

Dos estudios españoles han definido las características de los pacientes con artrosis que reciben AINE. Uno de ellos<sup>5</sup> es un estudio observacional, multicéntrico y transversal, llevado a cabo en las consultas de 374 reumatólogos no seleccionados del sistema sanitario español. Se evaluó la presencia de factores de riesgo GI clásicos y el riesgo CV evaluado mediante la herramienta SCORE. Los niveles de riesgo fueron en ambos casos de bajo, intermedio o alto. De un total de 3.293 pacientes consecutivos reclutados que precisaban terapia con AINE, la mayor parte (86,6%) tenía riesgo GI aumentado (2.880/3.248), con un 22,3% que entraba dentro del riesgo GI alto. El riesgo CV fue alto nada menos que en el 44,2% de los pacientes (1.440/3.261). De ellos, sólo el 26,4% estaba tomado AAS a dosis bajas. De forma global, el 15,5% de los pacientes tenía un riesgo GI y CV alto, situación en la que las guías de práctica clínica no recomiendan prescribir ni AINE no selectivos ni inhibidores selectivos de la COX-2. El otro estudio español, con diseño similar<sup>6</sup>, evaluó los niveles de riesgo y el tipo de prescripción en pacientes con artrosis en el ámbito de la medicina primaria. El estudio recogió todos los pacientes con diagnóstico de artrosis que fueron visitados en 1 día por 1.760 médicos generalistas. De un total de 60.868 pacientes visitados, 17.105 fueron evaluables. La mayoría (93,4%) tenía ≥ 1 factor de riesgo GI y un 31,9% tenía historia de un episodio CV previo. Combinando los riesgos GI y CV, un 25,7% presentaba alto riesgo GI e historia previa CV. Los niveles de prescripción de IBP fueron altos de forma independiente del nivel de riesgo GI. Se prescribieron AINE o coxibs en el 68,9% de los pacien-

tes con historia CV. Igualmente, la mayor parte de los pacientes con hipertensión arterial no controlada recibió tratamiento con AINE o coxibs. El estudio confirma que la mayoría amplia de pacientes con artrosis que tienen indicación de AINE presenta incremento del riesgo GI o CV, y que en más del 50% de los casos el tipo de prescripción recibido no se sustentaba basándose en las guías actuales de práctica clínica.

Estos datos entroncan de alguna manera con un pequeño estudio endoscópico en Japón<sup>7</sup>, que observó cómo el 61,7% de los pacientes que tomaban regularmente AINE y el 51,6% de los que los tomaban a demanda, eran pacientes con riesgo GI, y que menos del 30% en los 2 tipos de pacientes eran adherentes al uso de gastroprotectores. Se observó también que la presencia de lesiones ulcerosas gástricas era más frecuente en los pacientes no adherentes a medicación gastroprotectora que en los que sí lo eran (el 29,6 frente al 4,0% p < 0,01).

Estos datos contrastan con un estudio más extenso relacionado con los niveles de adherencia a la prescripción de AINE o gastroprotectores (> 98% IBP) en pacientes con al menos un factor de riesgo GI, que se ha llevado a cabo recientemente en España<sup>8</sup>. De un total de 1.040 pacientes con patología osteomuscular que recibieron ambos tipos de fármacos evaluables, un 80,3% recibió prescripciones de AINE a dosis bajas. El tratamiento fue a corto plazo (menos de 1 mes) en el 70,4% de los casos. Mientras que el 92,5% de los pacientes inició la terapia con AINE, esto sólo ocurrió en el 72,9% de los que recibieron IBP. De manera global, el 71% de los pacientes reportó tomar la terapia con IBP más del 80% de los días prescritos, frente al 79,7% de los que lo hicieron así con AINE. Los efectos secundarios (en general menores) fueron más frecuentes entre los no adherentes a la terapia con IBP, comparado con los adherentes (el 8,9 frente al 2,2% p < 0,0001).

### Nuevos compuestos terapéuticos y herramientas diagnósticas

En la búsqueda de nuevos compuestos que reduzcan el daño gastroduodenal con AINE, un estudio analizó el efecto de la cobiprostona, un activador local de los canales de cloro con actividad potente en el tracto GI<sup>9</sup>. El efecto de este fármaco se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, en 124 pacientes con patología reumática que tomaban naproxeno 500 mg/12 h solo o asociado a cobiprostona 18 µg/1 vez al día, 2 veces al día, o 3 veces al día. Los pacientes que tomaron cobiprostona 3 veces al día junto a naproxeno tuvieron un 50% de reducción en la incidencia de úlcera gástrica frente a los que tomaron naproxeno solo. Globalmente, los pacientes que tomaron cobiprostona tuvieron menos erosiones de forma dependiente de la dosis y con una latencia temporal mayor en la aparición de éstas. El fármaco fue bien tolerado. Los resultados, en cualquier caso, no parecen especialmente brillantes como para competir en el mercado con otros fármacos actuales que muestran un mayor efecto protector.

El compuesto HZT-50, que combina en el mismo comprimido ibuprofeno 800 mg más famotidina a dosis de 26,6 mg, saldrá en breve al mercado con el objetivo de reducir el daño gastroduodenal por ibuprofeno al tiempo que elimina

la posibilidad de falta de adherencia a la medicación gastroprotectora<sup>10</sup>. Los datos comunicados en el reciente congreso señalan la existencia de bioequivalencia de la formulación comercial HZT-501 TT (*tablet-in-tablet*) respecto a ibuprofeno con la obtenida cuando ambos compuestos se administran de forma separada con/ sin comida acompañante.

Finalmente, merece la pena resaltar un test diagnóstico nuevo<sup>11</sup> basado en un test de aliento con naproxeno marcado con <sup>13</sup>C. Este test trata de predecir el nivel de daño gastroduodenal basado en la sospecha de que pacientes que son metabolizadores hepáticos lentos de fármacos (portadores de los alelos del CYP2C8 [CYP2C8\*3] o CYP2C9 [CYP2C9\*2 o CYP2C9\*3]) tienen un mayor riesgo de desarrollar lesiones gastroduodenales por AINE. Para ello testaron la hipótesis en 15 voluntarios sanos (CYP2C9\*1/ \*1, n = 13; CYP2C9\*1/ \*3, n = 2) negativos para *Helicobacter pylori* que ingirieron 300 mg de [<sup>13</sup>C]-naproxeno, y se recogieron tests de aliento durante 48 h, que se compararon con la presencia de lesiones en la endoscopia. Los voluntarios portadores de CYP2C9\*1/ \*3 mostraron niveles más altos de daño mucoso y tuvieron niveles del test de aliento (niveles delta del área bajo la curva 0-120 min), y niveles mucosos de PGE2 y TXB2 más bajos que los participantes portadores del genotipo CYP2C9\*1/ \*1. Los autores sugieren que este test puede ser útil en predecir niveles de daño gastroduodenal con naproxeno. Los datos son, desde luego, muy preliminares como para sacar conclusiones válidas con tan bajo número de pacientes.

### **Avances en patología gastrointestinal relacionada con el uso de antiinflamatorios no esteroideos/ácido acetilsalicílico en el tracto gastrointestinal inferior**

Que los AINE se asocian a daño en el tracto GI inferior es una evidencia ya conocida desde hace tiempo. Dos pequeños estudios con bastantes deficiencias metodológicas han confirmado que el uso de AINE se asocia a hemorragia colónica de origen diverticular<sup>12</sup> y colitis isquémica<sup>13</sup>. Menos conocido es que el uso de AAS se asocie también a toxicidad intestinal. Aunque nuestro grupo publicó evidencia de este efecto secundario hace ya tiempo<sup>14-16</sup>, un extenso estudio observacional prospectivo bien conocido, el Health Professionals Follow-up Study, ha investigado la asociación entre el uso de AAS y AINE en el riesgo de diverticulitis o hemorragia diverticular<sup>17</sup>. La investigación se llevó a cabo en 47.210 profesionales de la salud estadounidenses en una cohorte de varones de entre 40-75 años, libres de enfermedad diverticular o enfermedad inflamatoria intestinal en 1986. El rigor metodológico del estudio fue idéntico a otros estudios publicados con esta cohorte bien conocida. El uso regular de AAS ( $\geq 2$  veces por semana, 1 dosis = el equivalente de una tabletta de 325 mg) se asoció a un RR de 1,13 (IC del 95% 0,98-1,29) para diverticulitis y de 1,45 (IC del 95% 1,11-1,89) para hemorragia diverticular cuando se comparó a los que no tenían uso regular. Los RR aumentaron con la duración del uso y la dosis, pero el efecto de la dosis no se observó para diverticulitis. Resultados similares se observaron para AINE. El uso regular de AINE se asoció a un RR de

1,45 (IC del 95% 1,26-1,68) para diverticulitis y de 1,36 (IC del 95% 1,04-1,79) para hemorragia diverticular. La duración del uso se asoció con el riesgo de diverticulitis pero no para hemorragia.

Este mismo grupo reportó los datos de hemorragia digestiva asociada al uso de AAS, basados en otro conocido estudio de cohortes prospectivo en 87.680 mujeres enfermeras en Estados Unidos, que en el momento de la inclusión estaban libres del historial de hemorragia, úlcera o cáncer. Tras 24 años de seguimiento, frente a las mujeres que no utilizaron regularmente AAS, las que reportaron su uso regular ( $\geq 2$  tabletas de 325 mg por semana) presentaron un RR ajustado de hemorragia GI de 1,42 (IC del 95% 1,27-1,58); con un RR de 1,74 (IC del 95% 1,46-2,08) para hemorragia digestiva alta, y de 1,21 (IC del 95% 1,03-1,42) para hemorragia digestiva baja. El riesgo fue dependiente de la dosis y estuvo presente tanto en los que habían tomado AAS durante menos de 5 años como en los que su uso fue más prolongado.

Quizás el estudio más importante comunicado en el congreso americano de gastroenterología en 2010, fue la comunicación de los resultados del estudio CONDOR (celecoxib versus diclofenac and omeprazole: a randomized controlled trial comparing a composite outcome across the entire GI tract)<sup>19</sup>. Está bien establecido que las 2 estrategias recomendadas para prevenir complicaciones GI en el tracto digestivo superior (AINE no selectivo + IBP frente a coxib solo) han demostrado ser igual de eficaces. Sin embargo, si los AINE lesionan también el tracto GI inferior, lo razonable es evaluar ambas estrategias en todo el tracto GI. El estudio CONDOR testó precisamente esta hipótesis. Para ello, se diseñó un estudio internacional doble ciego, con triple enmascaramiento en 4.484 pacientes con artrosis o artritis reumatoide aleatorizados a tomar celecoxib 200 mg/ 12 h (n = 2.238) o diclofenaco 75 mg/ 12 h + omeprazol 20 mg/ día (n = 2.246) durante 6 meses. Los criterios de inclusión eran pacientes  $\geq 60$  años, *H. pylori* negativos o  $> 18$  años con historia ulcerosa previa. Los pacientes no debían tener indicación de uso de AAS u otros antiagregantes plaquetarios. El objetivo primario del análisis era la incidencia de eventos clínicos significativos en el tracto GI superior e inferior, e incluían complicaciones como hemorragia, perforación u obstrucción GI y la presencia de descensos significativos de hemoglobina (Hb)  $\geq 2$  g/ dl o  $\geq 10\%$  de hematocrito de origen GI, independientemente de si se pudo o no identificar la causa de éstos. Un comité independiente adjudicó de manera ciega los eventos. El estudio mostró que los pacientes tratados con celecoxib desarrollaron menos eventos clínicamente significativos (1,0% IC del 95% 0,54-1,47%) que los que tomaron diclofenaco y omeprazol (3,7% IC del 95% 2,78-4,56%). También hubo menos úlceras sintomáticas y menos abandonos por efectos secundarios GI, incluyendo dispepsia, en el grupo celecoxib que en el grupo diclofenaco + omeprazol, lo cual no deja de ser un resultado no esperado. El análisis de los eventos de manera individualizada (tabla 2) señala que las diferencias se dan básicamente en el número de pacientes que presenta descenso del nivel de Hb  $\geq 2$  g/ dl, tanto de origen definido (en su mayor parte por lesiones gastroduodenales) como indefinido (en su mayor parte originadas presumiblemente en intestino delgado). El estudio concluye la superioridad de celecoxib frente

**Tabla 2** Incidencia (n) de eventos adversos clínicamente significativos de manera individualizada en el estudio CONDOR

Variable	Celecoxib (n = 2.238)	Diclofenaco + omeprazol (n = 2.246)
Hemorragia gastroduodenal	3	3
Perforación gastroduodenal o intestinal	0	0
Hemorragia de intestino delgado	0	0
Hemorragia de intestino grueso	0	0
Anemia clínicamente significativa de origen definido	5	24*
Hemorragia aguda de origen desconocido, incluido presunto origen en intestino delgado	1	0
Anemia clínicamente significativa de origen desconocido, incluido presunto origen en intestino delgado	10	53*
Todas (endpoint compuesto)	20	81*

\* Diferencias estadísticamente significativas.

Tomada de Chan et al<sup>19</sup>.

a diclofenaco + omeprazol en términos de seguridad GI cuando se tiene en cuenta todo el tramo GI. Además, se ha de señalar que este importante estudio abre una puerta nueva a la investigación donde queda por definir el impacto y el significado clínico último de los descensos de hemoglobina por un lado y el origen de éste por otra.

### Tratamiento con antiagregantes plaquetarios y efectos secundarios gastrointestinales

Los estudios más numerosos, coincidiendo en gran medida con el debate actual sobre las interacciones de los IBP con clopidogrel, se dieron en el campo de la antiagregación plaquetaria y los efectos secundarios GI. De acuerdo a la base de datos inglesa THIN, en el período que va de 2000 a 2007 se ha observado un claro cambio en el tipo de prescripción de fármacos antiagregantes<sup>20</sup>. Así, en el período 2000-2001, el 87,2% (9.007/ 10.330) de los pacientes con prescripción de antiagregantes recibía AAS solo, mientras que en el período 2006-2007 esa proporción decreció al 56,4% (4.596/ 8.154). De forma contraria, la proporción de pacientes que recibieron AAS + clopidogrel pasó del 1,2% (126/ 10.330) al 15,3% (1.249/ 8.154). De igual manera, la proporción de pacientes que recibieron prescripción de AAS e IBP pasó del 11,2% (1.152/ 10.330) al 18,4% (1.502/ 8.154). Con todo, el mayor incremento se dio en la coprescripción

de AAS + clopidogrel + IBP, que pasó del 0,4% en 2000-2001 (45/ 10.330) al 9,9% en el período 2006-2007 (807/ 8.154).

### Riesgo de hemorragia gastrointestinal alta

En este congreso se han presentado 2 revisiones sistemáticas de la bibliografía disponible. En uno de ellos<sup>21</sup> se estimó que, basado en ensayos clínicos, en los pacientes tratados con AAS a dosis bajas, la tasa de hemorragia digestiva alta se sitúa en un rango entre 1-30 por 1.000 pacientes/año frente a 0-11 en los tratados con placebo. El número de casos extra de hemorragias digestivas asociadas a AAS estaba pues en el rango de 0,4-30 por 1.000 pacientes/año. La otra revisión sistemática<sup>22</sup> señaló que de 686 abstracts encontrados inicialmente, 49 hacían referencia a efectos adversos GI con AAS a dosis bajas (16 estudios caso-control, 18 estudios de cohorte y 15 ensayos clínicos). La mayor parte de los estudios de casos y controles señalaba un incremento del riesgo de hemorragia digestiva alta asociado al uso de AAS entre 1,5-3 veces (rango de RR/ odds ratio [OR] rango: 0,8-5,3). Los estudios de cohorte y ensayos clínicos reportaron RR más bajos, en general con estimadores por debajo de 2. Los estudios que reportaron estimadores para pacientes con factores de riesgo y uso de AAS fueron menores y de peor calidad. La coterapia de AAS con clopidogrel se asoció a RR de 4, mientras que los RR para las asociaciones ASA + anticoagulantes se situaban por encima de 6. Estimadores de riesgo más precisos se reportaron en un estudio de casos y controles basados en la base de datos THIN por el grupo de Luis García-Rodríguez<sup>23</sup> y pueden observarse en la tabla 3.

Varios estudios reportaron frecuencias de eventos adversos GI en pacientes que han recibido AAS al tiempo de la colocación de stents coronarios que liberan agentes antiplaquetarios. En uno de estos estudios<sup>24</sup>, que evaluó 656 pacientes consecutivos, se observó que el 20,3% de éstos presentaba síntomas GI. De ellos, un 53,8% presentaba úl-

**Tabla 3** Riesgos relativos (RR) de hemorragia digestiva asociada al uso de diferentes tratamientos con agentes antiplaquetarios

Fármaco	RR (IC del 95%)
No uso de AAS	Referencia
AAS	1,80 (1,59-2,03)
No uso de AAS + clopidogrel	Referencia
AAS + clopidogrel	3,71 (2,38-5,76)
No uso de AAS + warfarina	Referencia
AAS + warfarina	3,62 (2,04-6,25)
No uso de AAS + AINE	Referencia
AAS + AINE	4,9 (3,96-6,21)
No uso de AAS + corticosteroides	Referencia
AAS + dosis bajas-medias de corticoides	1,80 (1,03-3,15)
AAS + dosis altas de corticoides	7,87 (3,72-16,63)

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IC: intervalo de confianza.

Tomada de García-Rodríguez et al<sup>23</sup>.

ceras gastroduodenales. La frecuencia de hemorragia digestiva alta fue del 3,8% sin diferencias entre los 3 grupos de pacientes estudiados (AAS solo = 3,8% AAS + clopidogrel = 3,9% AAS + clopidogrel + otro agente antiplaquetario = 3,2%). Los pacientes con hemorragia tuvieron una estancia más prolongada y mayor mortalidad. No hubo recurrencia hemorrágica tras el reinicio de la terapia antiplaquetaria.

Según datos de la American Heart Association, 16,8 millones de americanos estadounidenses fueron diagnosticados de enfermedad coronaria en 2006. La administración de prevención CV se asocia a riesgo de hemorragia GI con un riesgo del 1,3% a los 30 días y un riesgo global del 3%. El problema está en que la interrupción de la terapia antiplaquetaria se asocia a riesgo de trombosis del *stent* del 29% con un 80% de mortalidad<sup>25</sup>. El manejo de este problema dista mucho de ser apropiado, tal y como refleja un estudio que evaluó la forma de manejar este problema entre residentes y médicos hospitalarios de medicina familiar y medicina interna. Sólo un 38,1% de los 581 encuestados que devolvieron el cuestionario tenía una respuesta correcta al caso planteado de un paciente de 55 años con un *stent* coronario colocado 3 meses antes con terapia doble antiagregante y que desarrolló una hemorragia GI, estando listo para su alta a 4 días tras el ingreso. La respuesta correcta era consultar a un cardiólogo o reiniciar el tratamiento con AAS o clopidogrel, pero la mayor parte optó por mantener al paciente sin terapia antiplaquetaria o eliminando uno de los 2 agentes.

La frecuencia de uso de inhibidores de receptores plaquetarios de glucoproteína 2b3a (G2b3a) en el manejo de pacientes con enfermedad coronaria que precisan antiagregación tras colocación de un *stent* está aumentando, habiéndose reportado una frecuencia de hemorragia GI de un 2,3%. Sin embargo, los estudios aún son limitados. Un estudio<sup>26</sup> revisó los datos de 390 pacientes que recibieron inhibidores del receptor plaquetario G2b3a (el 11% tenía historia previa de hemorragia GI). De los 390 pacientes, sólo 2 desarrollaron hemorragia GI (0,5%, uno por úlcera gástrica y otro por un pólipos colónico). Otro 0,5% desarrolló hemorragia GI dentro de los 30 días siguientes por lesiones gástricas. Todos los casos fueron tratados con terapia endoscópica sin complicaciones.

### **Prevención de hemorragia digestiva por agentes antiplaquetarios e inhibidores de la bomba de protones**

Siguiendo las indicaciones de los grupos de consenso americanos, los pacientes cardiovasculares con factores de riesgo GI tratados con AAS deben recibir prevención GI con IBP<sup>27</sup>. Estudios de nuestro grupo ya pusieron de manifiesto que la coterapia con IBP reduce ese riesgo en un 60-80%<sup>8,29</sup>. La potencial interacción del IBP con el metabolismo del clopidogrel y, por tanto, con la capacidad antiplaquetaria de éste, está siendo objeto de intenso debate<sup>30</sup> y se ha reflejado en el alto número de estudios al respecto presentados en el congreso americano de gastroenterología.

Un pequeño estudio endoscópico<sup>31</sup> evaluó el efecto preventivo de esomeprazol frente a placebo en 154 pacientes con doble antiagregación plaquetaria (AAS + clopidogrel). La incidencia de úlcera gástrica y úlcera duodenal a los 6

meses fue del 20,3 y el 12,7% respectivamente, en el grupo placebo frente al 5,3 y el 0% en el grupo de esomeprazol. No hubo diferencias entre los grupos en la incidencia de episodios CV (el 6,7 frente al 7,6%). Un metaanálisis<sup>32</sup> de los estudios disponibles que reportaban episodios CV en pacientes usando IBP y doble antiagregación concluyó que sólo se pudieron incluir 5 estudios, 2 de ellos con datos de resúmenes remitidos a congresos. Con los datos de los artículos publicados se concluyó que los datos no soportaban la hipótesis de que los IBP aumentaban la incidencia de episodios coronarios en pacientes con doble antiagregación de AAS + clopidogrel.

Dos estudios de casos y controles en Países Bajos han reportado resultados contradictorios. Uno de ellos<sup>33</sup> utilizó una base de datos de 4 millones de personas en la que se identificó a los pacientes que iniciaban terapia con clopidogrel y se evaluaban las frecuencias de episodios CV y GI (úlcera péptica). El estudio concluye que el uso de IBP se asocia no sólo a incremento del riesgo CV, sino a incremento del riesgo GI. Los casos con episodios presentaban mayor comorbilidad y factores de riesgo que los que no tuvieron episodios. Este estudio es un claro ejemplo de cómo los sesgos por indicación no controlados contribuyen tremadamente a la confusión. El otro estudio<sup>34</sup> evaluó otra base de datos que engloba a 2 millones de residentes en los Países Bajos. Entre los 9.077 pacientes que recibieron clopidogrel tras un episodio de infarto de miocardio agudo, 151 fueron readmitidos por reinfarto mientras utilizaban clopidogrel. El análisis multivariante mostró que el uso de IBP o agentes anti-H<sub>2</sub> no se asoció a incremento del riesgo de recurrencia de infarto de miocardio (OR: 1,30, IC del 95% 0,91-1,85, y OR: 1,00, IC del 95% 0,31-3,25, respectivamente) comparado con pacientes que nunca usaron IPB. De entre los IBP, pantoprazol fue el más frecuentemente utilizado (49,5%), seguido de omeprazol (28,1%). El estudio estratificado por IBP no arrojó diferencias entre ellos.

Otro estudio japonés<sup>35</sup>, de baja calidad, llega a similares conclusiones con rabeprazol. Desde una aproximación diferente, de 170 pacientes con tratamiento doble antiplaquetario, 37 fueron asignados a tratamiento con rabeprazol basándose en criterios clínicos. Los estudios de agregación plaquetaria en respuesta a clopidogrel no fueron diferentes entre los 2 grupos y tampoco hubo diferencias en episodios CV tras 1 año de seguimiento. Los autores señalan la menor interacción de rabeprazol con CYP2C19 in vitro.

La potencial interacción en el metabolismo del clopidogrel con IBP ha hecho evaluar alternativas de prevención con agentes anti-H<sub>2</sub> como famotidina<sup>36</sup>. Un pequeño estudio endoscópico japonés en voluntarios sanos<sup>37</sup> ha evidenciado que lansoprazol 15 mg/día fue más efectivo que famotidina 20 mg/12 h en la prevención de lesiones gastroduodenales por AAS, confirmado un estudio previo en prevención de episodios clínicos más significativos en pacientes con enfermedad coronaria<sup>38</sup>. La probabilidad de que el uso de anti-H<sub>2</sub> se asocie a menos efectos CV que los IBP por su interacción en el metabolismo con clopidogrel, ha sido cuestionada en un estudio poblacional retrospectivo llevado a cabo en Taiwán<sup>39</sup> en 6.552 pacientes que fueron dados de alta por síndrome agudo coronario. La incidencia anual de episodios CV fue de 26,8% (IC del 95% 21,5-33,0%) en el grupo clopi-

**Tabla 4** Principales avances en el campo de la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y agentes antiplaquetarios expuestos en este artículo, presentados en el último congreso americano de gastroenterología en 2010

Aportación	Referencias
Reporte de los RR para complicaciones GI altas para los diferentes AINE, coxibs y agentes antiplaquetarios de uso común en práctica clínica	2, 21, 22, 23, 26
Efecto del uso de IBP en la reducción del riesgo de hemorragia digestiva alta asociada a AINE, AASy otros agentes antiplaquetarios	3
Los pacientes con artrosis que precisan AINE presentan en su mayoría factores de riesgo GI y CV, y más del 50% recibe terapia inapropiada	5, 6
Tres nuevos agentes, la cobiprostone, el compuesto AASfostatil colina y la combinación de ibuprofeno y famotidina en la misma tableta han demostrado reducir las lesiones gástricas inducidas por naproxeno, AAS o ibuprofeno, respectivamente, en ensayos endoscópicos con pacientes o voluntarios sanos	9, 10, 40
AASy AINE inducen no sólo complicaciones del tracto GI superior, sino también del inferior	12, 13, 17, 18
Celecoxib es superior a la combinación de diclofenaco y omeprazol en la prevención de eventos clínicamente significativos de todo el tracto GI	19
Los niveles de adherencia al tratamiento gastroprotector continúan siendo bajos. Las actuaciones médicas en prevención GI y CV con los agentes antiplaquetarios son deficientes	7, 8, 25
Los IBP reducen el riesgo de gastrotoxicidad por agentes antiplaquetarios. Lo hacen con mayor eficacia que los anti-H <sub>2</sub>	2, 31, 37
La interacción CV negativa de IBP con clopidogrel es cuestionada	31, 32, 34, 35, 37

AAS: ácido acetilsalicílico; CV: cardiovascular; GI: gastrointestinal; IBP: inhibidores de la bomba de protones; RR: riesgo relativo.

dogrel + anti-H<sub>2</sub>, y de 33,2%(IC del 95% 27,8-39,4%) en el grupo clopidogrel + IBP, frente al 11,6%(IC del 95% 10,8-12,5%) en el grupo de clopidogrel solo ( $p < 0,0001$ ). El análisis multivariable señaló que el uso de anti-H<sub>2</sub> e IBP eran factores independientes asociados a incremento de riesgo CV (*hazard ratios* ajustados = 2,48 y 3,20, respectivamente, para anti-H<sub>2</sub> e IBP;  $p < 0,0001$ ).

## Nuevos compuestos

La búsqueda de agentes antiplaquetarios que se asocien a menor lesión GI continúa. Basados en los datos preclínicos y estudios pilotos que sugieren que el complejo fosfatidilcolina asociado a AAS, denominado PL2200, es menos ulcerogénico que AAS y tiene idénticos efectos antiplaquetarios, se ha llevado a cabo un ensayo endoscópico piloto en 204 pacientes con edades comprendidas entre los 50 y los 74 años. Los pacientes fueron tratados con PL2200 o AAS a dosis de 325 mg durante 7 días. La incidencia de úlceras/ erosiones fue del 22,2% con el compuesto PL2200 frente al 42,2% con AAS, no existiendo diferencias en términos de eficacia antiplaquetaria<sup>40</sup>. Este estudio preliminar se debe confirmar en estudios más extensos evaluando sólo úlceras gástricas o duodenales como objetivo primario del estudio.

La tabla 4 resume las principales aportaciones y avances en el campo de la gastropatía por AINE y agentes antiplaquetarios expuestos en este artículo.

## Conflicto de intereses

Advisory Boards o comités de estudios: Pfizer, AstraZeneca, Nicox, Bayer, Helsin. Becas de investigación: AstraZeneca, Pfizer. Honorarios por participar en simposios: AstraZeneca, Pfizer.

## Bibliografía

- Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut. 2006;55:1731-8.
- Massó-González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability of risk of upper gastrointestinal bleeding among nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterology. 2010; 138 Suppl 1:W1003.
- Lin K, Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Effect of anti-secretory medicines and nitrates on the risk of ulcer bleeding among users of clopidogrel, low-dose acetylsalicylic acid, corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and oral anticoagulants. Gastroenterology. 2010;138 Suppl 1:665.
- Kim VA, Drozdov V. Influence of famotidine, lansoprazole, misoprostol and drug containing ginger extract on prostaglandin generation in gastric mucosa and plasma gastrin release in patients taking diclofenac. Gastroenterology. 2010;138 Suppl 1:T1148.
- Lanas A, Tornero J, Zamorano JL, Armada B. over half of patients with osteoarthritis requiring NSAID therapy are at either high GI or CV risk T1138.
- Lanas A, Armada B. Gastrointestinal and cardiovascular risk profile of osteoarthritis patients receiving NSAID. The Jornada Study. Gastroenterology. 2010;138 Suppl 1:W1013.
- Tsumura H, Fujita T, Tamura I, Morita Y, Sanuki T, Yoshida M, et al. Adherence to evidenced-based guideline for the prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japanese patients. Gastroenterology. 2010;138 Suppl 1:W1021.
- Lanas A, Polo-Tomás M, Boncales P, Zapardiel J, González MA, Santos V. Type of prescription and levels of adherence to NSAIDs and gastroprotectors in at-risk GI patients. Gastroenterology. 2010;138 Suppl 1:776.

9. Cryer B, Scott CB, Joswick TR, Dolecek G, Ueno R. Cobiprostone demonstrates protective effects against non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastrointestinal injury. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:475f.
10. Grahn A, Jung D, Kramer W, Walbert TP, Sherman JW. HZT-50, a novel combination tablet of ibuprofen and famotidine, provides pharmacokinetics comparable to commercially available ibuprofen in a patient-friendly dosing form: evaluation in healthy subjects. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:T1137.
11. Kodaira C, Furuta T, Uotani T, Yamade M, Nishino M, Sugimoto M, et al. Usefulness of the [<sup>13</sup>C]-naproxen breath test in predicting naproxen-induced gastric mucosal injury. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:T1140.
12. Tsuruoka N, Tominaga N, Shirahama N, Nakano R, Shimoda R, Tsunada S, et al. NSAIDs accelerated a risk of colonic diverticular hemorrhage: a case-control study. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:T1048.
13. Monkemuller K, Hanus L, Zimmermann L, Lux A, Kuester D, Fry LC, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) increase the risk of ischemic colitis: a matched case-control study. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:T1060.
14. Lanas A, Sekar MC, Hirschowitz BI. Objective evidence of aspirin use in both ulcer and nonulcer upper and lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 1992;103:862-9.
15. Lanas A, Serrano P, Bajador E, Esteva F, Benito R, Sainz R. Evidence of aspirin use in both upper and lower gastrointestinal perforation. *Gastroenterology*. 1997;112:683-9.
16. Smecoul E, Pinto Sánchez MI, Suárez A, Argonz JE, Sugai E, Vázquez H, et al. Low-dose aspirin affects the small bowel mucosa: results of a pilot study with a multidimensional assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:524-9.
17. Strate LL, Liu Y, Huang ES, Giovannucci E, Chan AT. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of diverticular complications. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:W1007.
18. Huang E, Strate LL, Ho W, Lee SS, Chan AT. Long-term use of aspirin and the risk of gastrointestinal bleeding in a prospective, population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:475e.
19. Chan FK, Scheiman JM, Lanas A, Berger M, Li M, Goldstein JL. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole: a randomized controlled trial comparing a composite outcome across the entire GI tract (The Condor Trial). *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:110.
20. García Rodríguez LA, Soriano LC, Johansson S. Time trends in the prescription of low-dose acetylsalicylic acid, clopidogrel and proton pump inhibitors in UK primary care. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:W1004.
21. Kuipers EJ, Hill C, Van Zanten VS. Low-dose acetylsalicylic acid use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic literature analysis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:661.
22. Lanas A, Osenenko K, Medin J, Levy AR. A systematic review of the risk of upper gastrointestinal complications among patients on low-dose aspirin with additional risk factors. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:T1146.
23. García Rodríguez LA, Lin K, Hernández-Díaz S, Johansson S. Low-dose acetylsalicylic acid in combination with clopidogrel, warfarin, non-steroidal anti-inflammatory drugs or steroids: risk of upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:664.
24. Bae SE, Kim SE, Jung SE, Jung H, Shim KN, Kim TN, et al. The study of upper gastrointestinal hemorrhage on aspirin alone or aspirin plus additional antiplatelets therapy for drug-eluting cardiac stents. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S1103.
25. Caldera F, Mukherjee D, Macaulay T, Melguizo MS, Selby LA. Suboptimal utilization of antiplatelet therapy in the setting of treated peptic ulcer disease bleeding post coronary artery stenting. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S1098.
26. Saxena A, Scheiman JM, Anderson M. G2B3Ainhibitors are associated with low rates of gi bleeding and excellent outcomes with endoscopic management. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S1106.
27. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1502-17.
28. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2000;343:834-9.
29. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollón F, Forné M, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:507-15.
30. Lanas A. Proton pump inhibitors and clopidogrel in a patient with cardiovascular risk factors: cardiovascular versus gastrointestinal risk? *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:1-5.
31. Hsu PI, Lai HK. Esomeprazole prevents recurrent peptic ulcers in clopidogrel users with ulcer history. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:109.
32. Gerson L, McMahon D, Olkin I, Stave C, Rockson SG. Meta-analysis of interaction between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:W1108.
33. Van Boxel OS, Oijen MG, Hagenaars MP, Smout A, Sersema PD. New clopidogrel users on PPIs are at an increased risk of cardiovascular and gastrointestinal complications - results of a large Dutch cohort study. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:107.
34. Valkhoff VE, Van Soest EM, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Concomitant use of a proton pump inhibitor does not increase the risk of recurrent myocardial infarction among clopidogrel users. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:740.
35. Hokimoto S, Ogawa S. Is it safe to use a proton pump inhibitor with clopidogrel? A comparison of clopidogrel with or without rabeprazole in Japan. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:T1145.
36. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374:119-25.
37. Nishino M, Sugimoto M, Kodaira C, Yamade M, Uotani T, Ikuma M, et al. Preventive effect of lansoprazole and famotidine on gastric mucosal injury induced by low-dose aspirin in *H. pylori*-negative healthy volunteers. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:T1141.
38. Ng FH, Wong SY, Lam KF, Chu WM, Chan P, Ling YH, et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology*. 2010;138:82-8.
39. Wu CY, Chan FK, Wu MS, Kuo KN, Wang CB, Tsao CR, et al. Histamine-2-receptor antagonist as an alternative to proton pump inhibitor in patients receiving clopidogrel: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:T1041.
40. Cryer BL, Bhatt DL, Lanza F, Dong JI, Lichtenberger LM, Marathi U. Reduction of gastroduodenal ulceration with aspirin-phosphatidylcholine complex versus aspirin—potential importance of local mucosal injury. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:T1143.