

## Gastroprotección y tratamiento con ácido acetilsalicílico a dosis bajas



Antònia Agustí-Escasany y Antonio Vallano-Ferraz

Fundació Institut Català de Farmacologia. Servicio de Farmacología Clínica.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

### Pregunta

¿Está indicado administrar gastroprotectores a los pacientes tratados con ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas?

### Respuesta

La eficacia del AAS a dosis bajas para prevenir los episodios tromboembólicos en distintas manifestaciones de la enfermedad cardiovascular está bien establecida<sup>1</sup>. En los últimos años, el número de pacientes en quienes el AAS a dosis bajas está indicado ha aumentado de forma importante. Sin embargo, su uso –incluso a dosis bajas– se asocia a un aumento del riesgo de complicaciones gastrointestinales<sup>2</sup>. En un metaanálisis de 24 ensayos clínicos (casi 66.000 pacientes), el tratamiento con AAS (de 50 a 1.500 mg al día) durante un tiempo medio de 28 meses se asoció a un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal de casi el doble en comparación con el grupo control con placebo o sin tratamiento (*odds ratio* [OR] = 1,68; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,51-1,88)<sup>3</sup>. En el subgrupo de 8 ensayos clínicos con dosis de AAS entre 50 y 162,5 mg al día (49.927 pacientes) también se observó un riesgo mayor: un 2,30% de los tratados con el fármaco presentó hemorragia gastrointestinal, frente a un 1,45% en el grupo control (OR = 1,59; IC del 95%, 1,40-1,81)<sup>3</sup>. En una revisión sistemática de 17 estudios epidemiológicos (3 estudios de cohortes y 14 de casos y controles, de los cuales 3 eran anidados), el riesgo de presentar una complicación gastrointestinal grave (hemorragia, perforación o úlcera) asociada al uso de AAS fue superior en los estudios de casos y controles no anidados (riesgo relativo [RR] = 3,1; IC del 95%, 2,8-3,3) que en los de cohortes o en los de casos y controles anidados (RR = 2,2; IC del 95%, 2,1-2,4)<sup>4</sup>. Los autores atribuyeron la diferencia de riesgos a que en los estudios de casos y controles anidados la información se obtuvo a partir de bases de datos computarizadas (no de entrevistas personales), donde, entre otros factores, se puede subestimar el consumo de AAS de especialidades sin receta médica. En 5 de los estudios incluidos en la revisión se evaluó el efecto de diferentes dosis de AAS sobre las complicaciones gastrointestinales: en todos ellos el riesgo fue mayor con dosis de AAS superiores a 300 mg al día, aunque con dosis inferiores el riesgo también era significativo<sup>2,5-8</sup>. Por otra parte, aunque en algún estudio se ha descrito que incluso para las dosis más bajas el riesgo de complicaciones gastrointestinales aumenta a medida que se incrementan las dosis (75 mg, OR = 2,3; 150 mg, OR = 3,2; 300 mg, OR = 3,9)<sup>9</sup>, esta relación no se ha observado en otros estudios<sup>3,4,8,10</sup>. Tampoco se han confirmado los datos iniciales que indicaban que los preparados de AAS con recubrimiento entérico o los tamponados

podían tolerarse mejor<sup>11</sup>. En un estudio de casos y controles, el RR de hemorragia gastrointestinal con dosis bajas ( $\leq 325$  mg al día) de AAS en la formulación habitual, con recubrimiento entérico o tamponada fue de 2,6 (IC del 95%, 1,7-4,0), 2,7 (IC del 95%, 1,3-4,3) y 3,1 (IC del 95%, 1,3-7,6), respectivamente<sup>7</sup>. Los resultados del metaanálisis de los diversos ensayos clínicos y de la revisión sistemática de los estudios epidemiológicos tampoco muestran menor riesgo gastrolesivo con estas formulaciones<sup>3,4</sup>.

En varios estudios los factores independientes asociados a un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal en los pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han sido la edad (especialmente a partir de los 75 años), el antecedente de hemorragia y de úlcera gastrointestinales, el tratamiento concomitante con antiagregantes o glucocorticoides y la insuficiencia cardíaca<sup>12,13</sup>. La información disponible sobre los factores que aumentan el riesgo en los tratados con dosis bajas de AAS es más limitada. En un estudio de casos y controles, los factores independientes que aumentaron el riesgo de hemorragia gastrointestinal en los tratados con dosis bajas de AAS ( $\leq 300$  mg al día) fueron el antecedente de úlcera (OR = 2,1; IC del 95%, 1,0-4,1) y de hemorragia gastrointestinal (OR = 6,5; IC del 95%, 2,0-21,2), y el tratamiento concomitante con AINE (OR = 3,8; IC del 95%, 1,8-7,8). En cambio, el tratamiento concomitante con nitratos y con fármacos antisecretores, especialmente con omeprazol, se asoció a un menor riesgo (OR = 0,5; IC del 95%, 0,2-0,9, y OR = 0,4; IC del 95%, 0,2-0,9, respectivamente)<sup>14</sup>; con los antagonistas de los receptores  $H_2$  de la histamina la reducción no alcanzó la significación estadística (OR = 0,5; IC del 95%, 0,2-1,2). La edad fue un factor independiente de hemorragia gastrointestinal en los pacientes tratados con AINE, pero no fue un factor de riesgo en los tratados con AAS a dosis bajas. De hecho, no se dispone de resultados de estudios que permitan confirmar que la edad avanzada es un factor de riesgo de gastrolesividad con dosis bajas de AAS. Por otro lado, en los ensayos clínicos que han evaluado el tratamiento con otros antiagregantes o con anticoagulantes orales añadido a dosis bajas de AAS se ha descrito un mayor número de pacientes con hemorragia gastrointestinal<sup>15,16</sup>. Sin embargo, el tratamiento con anticoagulantes orales, otros antiagregantes o con glucocorticoides no se ha evaluado como factor de riesgo independiente en los pacientes tratados con dosis bajas de AAS.

En un estudio de casos y controles, la infección por *Helicobacter pylori* se ha identificado como un factor de riesgo independiente de hemorragia digestiva en los tratados con dosis bajas de AAS ( $\leq 325$  mg al día)<sup>17</sup>. La asociación era positiva cuando la infección por *H. pylori* se detectaba con la prueba del aliento con urea <sup>13</sup>C, pero no cuando se diagnosticaba con pruebas de serología. Por otra parte, los resultados de un ensayo clínico indican que la frecuencia de lesiones gástricas con AAS a dosis bajas disminuye si antes de iniciar el tratamiento se diagnostica y se trata la infección por *H. pylori*<sup>18</sup>. Sin embargo, el número de pacientes incluidos en este estudio fue reducido (n = 32), el período de seguimiento, corto (4 meses), y el diagnóstico de las lesiones

Correspondencia: Dra. A. Agustí-Escasany.  
Fundació Institut Català de Farmacologia. Servicio de Farmacología Clínica.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron.  
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.

Recibido el 24-8-2005; aceptado para su publicación el 30-8-2005.

gastrointestinales fue endoscópico (puntuación de Lanza), no sintomático. Por lo tanto, con estos datos parece prematuro recomendar la detección y erradicación de la infección por *H. pylori* en todos los pacientes a los que se indique el tratamiento con dosis bajas de AAS.

Por otra parte, los resultados de un ensayo clínico señalan que, en los pacientes que presentan hemorragia digestiva con dosis bajas de AAS y en quienes se detecta infección por *H. pylori* (n = 250), si se reintroduce el tratamiento con AAS (80 mg al día), la probabilidad de presentar un nuevo episodio de hemorragia a los 6 meses es similar si se erradica la infección por *H. pylori* que si se administra tratamiento antisecreto con omeprazol (el 1,9 frente al 0,9%, diferencia absoluta del 1%; IC del 95%, -1,9 a 3,9%)<sup>19</sup>. En otro ensayo clínico en 123 pacientes que habían presentado una úlcera gastrointestinal complicada en tratamiento con AAS a dosis bajas y en quienes se había aislado *H. pylori*, si tras la cicatrización de la úlcera y la erradicación de la infección se reintroducía el tratamiento con AAS (100 mg al día), la frecuencia de recurrencias de la úlcera a los 12 meses era menor en los que se añadía tratamiento con lansoprazol que en los que se añadía placebo (el 1,6 frente al 14,8%; RR = 9,6; IC del 95%, 1,2-76,1)<sup>20</sup>. No obstante, para que estos resultados hubiesen demostrado de forma más definitiva los efectos de la infección por *H. pylori* en los pacientes tratados con dosis bajas de AAS, se debería haber incluido a un grupo control en el que no se erradicara la infección por *H. pylori*, pero la mayoría de autores considera que es necesario erradicar la infección por *H. pylori* en los pacientes que presentan úlcera o hemorragia gastrointestinal<sup>21</sup>. Además, los resultados del estudio muestran que, si se reintroduce el tratamiento con dosis bajas de AAS, también se debe administrar un inhibidor de la bomba de protones. Por otro lado, los resultados de un ensayo clínico reciente indican que, en los pacientes que presentan úlceras sangrantes con dosis bajas de AAS, tras la cicatrización de la úlcera es mejor reintroducir el tratamiento con AAS (80 mg al día) junto con un inhibidor de la bomba de protones (en el estudio se administró esomeprazol a dosis de 20 mg al día) que sustituir el AAS por clopidogrel<sup>22</sup>. Cabe mencionar que, en los pacientes incluidos en el estudio, la infección por *H. pylori* fue negativa y que la frecuencia de recurrencias de las úlceras sangrantes a los 12 meses fue reducida en ambos grupos de tratamiento (13 pacientes de los tratados con clopidogrel frente a uno de los tratados con AAS a dosis bajas y esomeprazol; p = 0,001).

## Conclusión

El tratamiento con AAS a dosis bajas incrementa de 2 a 3 veces el riesgo de complicaciones gastrointestinales. Aunque con dosis elevadas (> 300 mg al día) el riesgo parece superior que con dosis bajas (≤ 300 mg al día), la relación dosis-efecto con las dosis inferiores a 300 mg al día no se ha establecido de forma concluyente. Tampoco se ha demostrado que otras formulaciones de AAS distintas de la habitual, como la AAS con recubrimiento entérico o la tamponada, sean mejor toleradas.

La información disponible sobre los factores independientes que aumentan el riesgo de complicaciones gastrointestinales en los tratados con dosis bajas de AAS es limitada. El antecedente de hemorragia y de úlcera gastrointestinales y el tratamiento concomitante con AINE se han identificado como factores de riesgo. En cambio, hasta ahora, la edad avanzada no se ha confirmado como factor de riesgo independiente en los pacientes tratados con AAS a dosis bajas. El tratamiento concomitante con otros antiagregantes, anticoagulan-

tes orales o con glucocorticoides y la infección por *H. pylori* no se han evaluado o se han investigado de forma limitada.

A partir de las pruebas disponibles se puede recomendar erradicar la infección por *H. pylori* en los pacientes que presentan úlcera o hemorragia gastrointestinales con dosis bajas de AAS, aunque la erradicación no exime de añadir un inhibidor de la bomba de protones si se reintroduce el tratamiento con AAS. La opción de tratar con inhibidores de la bomba de protones parece preferible a la de sustituir el AAS por clopidogrel. En cambio, aunque la información es limitada, la detección y la erradicación de la infección por *H. pylori* en todos los pacientes tratados con dosis bajas de AAS no es recomendable.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ*. 1995;310:827-30.
3. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ*. 2000;321:1183-7.
4. 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.
5. Henry D, Dobson A, Truner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 1993;105:1078-88.
6. Savage R, Moller P, Ballantyne C, Wells J. Variation in the risk of peptic ulcer complications with nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Arthritis Rheum*. 1993;105:84-90.
7. Kelly JP, Kaufman DW, Jugelon JM, Sheehan JE, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*. 1996;348:1414-6.
8. De Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol*. 2001;1:1.
9. Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, Tonkin AM, Worsam B, Campion K. Adverse effects of low dose aspirin in healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54:84-9.
10. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Epidemiol*. 2004;159:23-31.
11. Lanza FL, Royer GL Jr, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Engl J Med*. 1980;303:136-8.
12. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1991;115:787-96.
13. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123:241-9.
14. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, et al. Nitrovasodiladores, low-dose aspirin. Other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2000;343:834-9.
15. The 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.
16. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969-74.
17. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sainz R. *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:779-86.
18. Giral A, Özdoğan O, Çelikel Ç, Tözün N, Ulusoy NB, Kalayci C. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on anti-thrombotic dose aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:773-7.
19. Chan FKL, Chung S, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VKS, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med*. 2001;344:967-73.
20. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BCY, Hui WM, Hu WHC, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of upper complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med*. 2002;346:2033-8.
21. Lanas A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:485-502.
22. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, Wong VWS, Leung VKS, Kung NNS, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med*. 2005;352:238-44.