

¿Deben administrarse protectores gástricos a los pacientes coronarios que toman dosis bajas de aspirina de forma crónica?

Ángel Lanas y Ángel Ferrández

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

El uso de la aspirina a dosis bajas (75-300 mg/día) se asocia a un incremento del riesgo de hemorragia gastrointestinal, que es menor que el observado con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) convencionales. Los factores de riesgo para el desarrollo de hemorragia digestiva en los pacientes que toman aspirina a dosis bajas no están bien definidos, pero aquellos enfermos con historia ulcerosa, toma simultánea de AINE o enfermedad grave concomitante deberían recibir protección gastroduodenal. De los fármacos disponibles, los inhibidores de la bomba de protones, solos o asociados a la eliminación de la infección por *Helicobacter pylori*, han demostrado poseer la máxima eficacia. La mejor estrategia coste-beneficio no ha sido todavía establecida.

Palabras clave: Cardiopatía isquémica. Aspirina. Gastroprotección.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1361-1364)

Should Coronary Patients Taking a Low-Dose of Aspirin Receive Gastroprotection?

The use of low-dose aspirin (75-300 mg/day) is associated with an increased risk of gastrointestinal bleeding, which is lower than that observed with common NSAIDs. Risk factors for the development of GI bleeding in patients taking low-dose aspirin are not well defined, although patients with a previous history of peptic ulcer, concomitant NSAID use and serious diseases should receive gastroprotection. Among the available drugs, proton pump inhibitors associated, when present, to *Helicobacter pylori* eradication, have shown the highest efficacy. The best cost-effectiveness treatment is still undefined.

Key words: Heart disease. Aspirin. Gastroprotection.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1361-1364)

La eficacia de la aspirina a bajas dosis en la prevención de enfermedades cardiovasculares está bien establecida y las dosis eficaces oscilan entre 75 y 300 mg/día^{1,2}. Estas dosis tan reducidas pueden crear la "falsa" impresión de que la aspirina a bajas dosis es segura y que apenas origina lesiones significativas en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, los datos disponibles señalan que, aun a estas dosis, la aspirina tiene un efecto tóxico sobre la mucosa gastrointestinal y que los pacientes que la utilizan presentan un riesgo más elevado de padecer complicaciones gastrointestinales, especialmente hemorragia digestiva³.

TIPOS DE LESIONES INDUCIDAS POR LA ASPIRINA A BAJAS DOSIS

La aspirina a bajas dosis induce lesiones gastrointestinales similares a las observadas con otros antiinflamatorios no esteroideos, si bien su magnitud parece

diferente. Los estudios en los que se ha realizado un control endoscópico demuestran que la ingesta de 300 mg/día de ácido acetilsalicílico (AAS) durante 14 días induce la formación de petequias, erosiones (< 3 mm de diámetro) o úlceras endoscópicas (≤ 3 mm de diámetro)^{4,5}, que pueden estar presentes hasta en un 60% de los pacientes al cabo de un mes de tratamiento⁶. En otros estudios se ha podido objetivar que la ingesta de 75 mg/día de aspirina induce hemorragia subclínica en la mucosa gástrica sin que se desarrollen fenómenos de adaptación mucosa (descenso de la lesión con el tiempo) al observar que las tasas de hemorragia subclínica, medidas como concentración de hemoglobina en los lavados gástricos, se mantenían elevadas aun transcurridos 30 días del inicio de la terapia^{7,8}. Observaciones indirectas, obtenidas de estudios prospectivos, doble ciego y controlados con placebo, han demostrado que el uso a largo plazo de aspirina a bajas dosis se asociaba con una mayor incidencia de úlceras gastroduodenales (10 frente a 2%)⁹. Cryer y Feldman¹⁰ han demostrado que un 10% de los pacientes que toman aspirina a bajas dosis (desde 10 a 300 mg/día) durante 12 semanas presentan úlceras gástricas objetivadas endoscópicamente.

Más importante que la presencia de lesiones agudas en la mucosa gástrica, cuya relevancia clínica es du-

Correspondencia: Dr. A. Lanas.
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza.
Correo electrónico: alanas@doyma.net.es

dosa (en la mayor parte de los casos no se asocia a síntomas y no progresa a lesiones más graves), es el desarrollo de complicaciones como la hemorragia gastrointestinal, que puede poner en peligro la vida de los pacientes. Los estudios realizados para evaluar los beneficios de la administración de aspirina a bajas dosis en enfermedades vasculares oclusivas han demostrado, sin excepción, un incremento significativo de la incidencia de hemorragia gastrointestinal. En cifras absolutas, un 3% de los pacientes ≥ 70 años que recibieron tratamiento durante 12 meses con aspirina a dosis de 100 mg/día presentaron hemorragia gastrointestinal evidente frente a un 0% en el grupo tratado con placebo¹¹. Los resultados combinados de 9 estudios en los que la aspirina se utilizaba a dosis que oscilaron entre 75 y 325 mg/día pusieron de manifiesto que la incidencia de hemorragia era 1,5 veces mayor en el grupo de tratamiento con aspirina cuando se comparaba frente a placebo¹⁴. La probabilidad mensual de presentar una hemorragia por 1.000 pacientes se encuentra en un rango de 0-2,1.

En un estudio de cohortes llevado a cabo en nuestro país, la incidencia de hemorragia digestiva tras el alta hospitalaria de pacientes con enfermedad cardiovascular fue de 1,2 casos por 100 pacientes y año, lo cual la sitúa en un nivel inferior al objetivado con AINE clásicos, pero superior todavía al estimado con los nuevos inhibidores de la COX-2¹³. En términos de riesgo relativo, la utilización de aspirina a las dosis más comúnmente prescritas en nuestro país hasta hace poco (200 mg/día) multiplicaba el riesgo de hemorragia digestiva alta por 2,4, pero ese riesgo era 3 veces inferior al objetivado con AINE convencionales¹⁴. Un aspecto de interés fue conocer si todas las dosis se asocian al mismo riesgo de hemorragia. Los datos más clásicos señalaban que todas las dosis utilizadas en enfermedades cardiovasculares se asociaban a un incremento del riesgo de hemorragia digestiva, aunque éste aumenta conforme se incrementa la dosis (*odds ratio*: 75 mg = 2,3; 150 mg = 3,2; 300 mg = 3,9)¹⁵. Sin embargo, datos más recientes han cuestionado esta afirmación al señalar que no existe esta escala de riesgos y que el riesgo es similar para todas las dosis utilizadas en la profilaxis cardiovascular¹⁶. Finalmente, otro aspecto de interés es la constatación de que las formulaciones de aspirina tamponadas o con cubierta entérica se asocian a una disminución de lesiones agudas de la mucosa gástrica, pero no a una reducción del riesgo de hemorragia gastrointestinal¹⁷, que es el punto de mayor relevancia clínica.

EVIDENCIAS DISPONIBLES EN LA PREVENCIÓN DE LA TOXICIDAD GASTROINTESTINAL INDUCIDA POR ASPIRINA A BAJAS DOSIS

La aspirina a dosis bajas es ampliamente utilizada en pacientes con enfermedades cardiovasculares y en

aquellos de edad avanzada, que constituyen, *a priori*, poblaciones bien definidas de mayor riesgo para sufrir complicaciones gastrointestinales con el uso de AINE convencionales. En consecuencia, y siguiendo los estándares habituales, esta población debería recibir gastroprotección. Sin embargo, por paradójico que parezca, los estudios disponibles que hacen referencia a la definición de los factores de riesgo y a las terapias para reducir las lesiones o las complicaciones son abundantes para los AINE clásicos, pero muy limitados para el uso de aspirina a bajas dosis.

Basándonos en la evidencia disponible, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de complicaciones es la presencia de historia ulcerosa o de hemorragia digestiva previa. Otros factores que parecen importantes son la toma concomitante de AINE o incluso la infección por *Helicobacter pylori*^{14,18}. La propia condición de padecer una enfermedad cardiovascular parece ser un factor de riesgo independiente para desarrollar hemorragia¹⁹. Bajo estas premisas, el paciente que tenga uno, o mejor, varios de los factores de riesgo mencionados debería recibir profilaxis. De igual manera, la existencia de enfermedad grave concomitante puede ser motivo suficiente para añadir profilaxis gastroduodenal, pues el desarrollo de una hemorragia, por leve que ésta fuera, podría poner en peligro la vida del enfermo.

La siguiente cuestión es definir cuál es la mejor estrategia para evitar complicaciones en los pacientes que toman aspirina a dosis bajas como profilaxis cardiovascular. Desafortunadamente, no existen estudios que hayan respondido esta cuestión de manera adecuada. Basados en los datos disponibles para AINE convencionales, los inhibidores de la bomba de protones y el misoprostol deberían ser terapias adecuadas para este cometido. Sin embargo, otros antisecretores y la eliminación de la infección por *Helicobacter pylori* podrían desempeñar también algún papel²⁰⁻²³ (tabla 1).

En un estudio endoscópico se comprobó que omeprazol a dosis de 20 mg/día reducía de manera casi completa el daño de la mucosa gastroduodenal originado por la toma de 300 mg/día de aspirina durante 14 días⁴. En un estudio diseñado de manera muy similar, lansoprazol a dosis de 15 mg/día conseguía ofrecer una protección significativa en los pacientes con aspirina a dosis de 300 mg/día, hecho que no se lograba con ranitidina a 300 mg/día (tabla 1)⁵. Sin embargo, en diferentes estudios no endoscópicos y en los que el daño de la mucosa gástrica se evaluó mediante la presencia de sangre en lavados gástricos, la administración de ranitidina a dosis de 150 mg/día conseguía reducir el daño mucoso inducido por aspirina^{8,24}.

Mucho más importantes son las evidencias disponibles que hacen relación a la eficacia de estos fármacos en la prevención de complicaciones. En un reciente estudio epidemiológico se comprobó que omeprazol reducía en un 80% el riesgo de hemorragia digestiva

TABLA 1. Resumen de los datos disponibles que señalan eficacia o ausencia de eficacia de diferentes fármacos en la prevención de lesiones o hemorragia digestiva en pacientes que toman aspirina a dosis bajas

Fármaco	Dosis	Daño mucoso agudo	Úlcera crónica	Hemorragia digestiva alta
Omeprazol	20 mg/día	+++ ^c	?	+++ ^c
Lansoprazol	15 mg/día	++ ^c	?	?
Ranitidina	150-300 mg/día	± ^c	?	?
Misoprostol	?	?	?	?
<i>Helicobacter pylori</i>	Erradicación	+ ^a	?	++ ^c

Efectividad: (±) controversia; (+) discretamente efectivo; (++) efectivo; (+++) muy efectivo, (?) desconocido.

Evidencia disponible: ^aestudios observacionales; ^bcaso-control; ^cestudios de intervención.

TABLA 2. Modificación del riesgo de hemorragia digestiva asociada a la ingesta de diferentes fármacos en pacientes que toman diferentes tipos de AINE, incluida aspirina a dosis bajas

Fármaco	Toda la población del estudio	Pacientes que utilizan AINE (no aspirina)	Pacientes que utilizan aspirina a dosis bajas
Nitrovasodilatadores transdérmicos	0,5 (0,3-0,9)	0,2 (0,1-1,2)	0,7 (0,3-1,5)
Nitrovasodilatador oral	0,5 (0,2-0,9)	0,5 (0,1-2,3)	0,5 (0,2-1,2)
Antiácidos	1,1 (0,6-1,9)	1,2 (0,2-5,9)	1,2 (0,2-5,9)
Antagonistas H2	0,6 (0,4-0,8)	0,4 (0,2-0,9)	0,5 (0,2-1,2)
Omeprazol	0,6 (0,4-0,9)	0,2 (0,1-0,7)	0,2 (0,1-0,9)

Los valores igual a 1 indican ausencia de modificación del riesgo. Los valores por debajo de 1 indican reducción del riesgo (p. ej., 0,2 = 80% reducción del riesgo). Los valores por encima de 1 indican incremento del riesgo. Nitrovasodilatador transdérmico incluye cualquier dosis de nitroglicerina (10 mg/día en el 71,8% de los casos). Nitrovasodilatadores orales incluye en el 99% de los casos mononitrato de isosorbida (40-60 mg/día). Antiácidos incluye almagato a diferentes dosis. Antagonistas de receptores H2 incluye ranitidina (150-300 mg/día) y famotidina (20-40 mg/día). Omeprazol incluye 20 mg/día. Tomada de Lanas A¹⁴.

asociada a la toma de aspirina. El grado de reducción obtenido con anti-H2 era menor y similar al observado con la toma concomitante de nitritos¹⁴ (tabla 2).

Un estudio español prospectivo, abierto, en pacientes de riesgo con historia reciente de hemorragia digestiva, ha demostrado una frecuencia muy baja de recidiva de la hemorragia en pacientes que tomaban omeprazol a dosis de 20 mg/día y aspirina a dosis de 200 mg/día durante un año de tratamiento²⁵. En un estudio de mayor impacto se pudo comprobar que, tras 6 meses de tratamiento con aspirina a dosis de 75 mg/día, la frecuencia de recidiva de hemorragia en pacientes de riesgo que habían padecido una hemorragia

ulcerosa previa fue similar entre aquellos que habían tomado 20 mg/día de omeprazol como tratamiento de mantenimiento y los que habían recibido sólo terapia de erradicación de la infección por *H. pylori* durante una semana²⁶, sugiriendo que la erradicación puede ser suficiente en el paciente de riesgo que toma aspirina a esas dosis. Esta conclusión ha sido recientemente puesta en tela de juicio en otro estudio a más largo plazo (12 meses). En este estudio se pretendía establecer si en los pacientes que consumían aspirina a bajas dosis la erradicación era suficiente para prevenir las complicaciones gastrointestinales o era preciso continuar tratamiento con inhibidores de la bomba de protones tras la erradicación²⁷. Para ello, se incluyeron 64 pacientes infectados por *H. pylori* con historia de complicaciones gastrointestinales asociadas al consumo de aspirina a bajas dosis y tras la erradicación fueron aleatorizados en 2 grupos, uno con tratamiento de mantenimiento con lansoprazol (30 mg/día) y otro con placebo. En los resultados obtenidos se observa una tendencia a la disminución de las complicaciones en el grupo tratado con lansoprazol respecto al grupo control (0 frente a 13,8%, respectivamente; $p < 0,05$).

CONCLUSIONES

1. La utilización de aspirina a dosis bajas se asocia a un significativo aumento de complicaciones gastrointestinales que inciden en una población de riesgo al padecer enfermedades cardiovasculares.

2. Los factores de riesgo para padecer complicaciones gastrointestinales en el paciente que toma aspirina a dosis bajas no están definidos, pero la existencia de historia ulcerosa, la toma concomitante de AINE y la infección por *Helicobacter pylori* parecen los más importantes.

3. Aquellos pacientes con factores de riesgo o enfermedad grave asociada deben recibir terapia preventiva que, según las evidencias actuales, debería combinar la erradicación de *H. pylori* y la prescripción de inhibidores de la bomba de protones. La mejor aproximación coste-beneficio está todavía por definir.

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. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: final report on the aspirin component of the ongoing Physician's Health Study. *N Engl J Med* 1989; 323: 1289-1298.
3. Lanas A. Current approaches to reducing gastrointestinal toxicity of low-dose aspirin. *Am J Med* 2001; 110: S70-S73.

4. Simon B, Elsner H, Muller P. Protective effect of omeprazole against low-dose acetylsalicylic acid. Endoscopic controlled double-blind study in healthy subjects. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 701-703.
5. 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: 758-760.
6. Kordecki H, Kurowski M, Kosik M, Pilecka D. Is *Helicobacter pylori* infection a risk or protective factor for mucosal lesions development in patients chronically treated with acetylsalicylic acid? *J Physiol Pharmacol* 1997; 48: 85-91.
7. Prichard PJ, Kitchingman GK, Walt RP, Daneshmend TK, Hawkey CJ. Human gastric mucosal bleeding induced by low dose aspirin, but not warfarin. *Br Med J* 1989; 298: 493-496.
8. Kitchingman GK, Prichard PJ, Daneshmend TK, Walt RP, Hawkey CJ. Enhanced gastric mucosal bleeding with doses of aspirin used for prophylaxis and its reduction by ranitidine. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 581-585.
9. Goldstein JL, Agrawal NM, Silverstein FE, Verburg KM, Burr AM, Hubbard RC et al. Influence of *H. pylori* (HP) infection and/or low dose aspirin (ASA) on gastroduodenal ulceration in patients treated with placebo, celecoxib or NSAIDs. *Gastroenterology* 1999; 116: A174.
10. Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology* 1999; 117: 17-25.
11. Slattery J, Warlow CP, Shorrock 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: 509-511.
12. Weil J, Colin Jones D, Langman MJS, Lawson D, Logan R, Murphy M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br Med J* 1995; 310: 827-830.
13. Serrano P, Lanas A, Arroyo M, Casanovas JA, Ferreira I. Risk stratification of upper gastrointestinal bleeding in cardiovascular patients on low dose aspirin: a cohort study. *Gastroenterology* 2000; 118: A194.
14. 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.
15. Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, Tonkin AM, Worsam B, Champion K. Adverse effects of low dose aspirin in healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 84-89.
16. 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.
17. 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; 34: 1413-1416.
18. 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.
19. 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-249.
20. Yeomans N, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, Van Rensburg CJ et al, for the Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-Associated ulcer treatment (ASTRONAUT). A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 719-726.
21. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ et al, for the Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998; 338: 727-734.
22. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1435-1439.
23. Hawkey CJ, Lanas A, on behalf of the Sardinia NSAID meeting participants. Doubt and certainty about NSAIDs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement. *Am J Med* 2001; 110: 79S-100S.
24. Hawkey CJ, Somerville KW, Marshall S. Prophylaxis of aspirin-induced gastric mucosal bleeding with ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1988; 2: 245-252.
25. Lanas A, on behalf of the EMPHASIS study group. Low frequency of upper gastrointestinal complications in the high risk patient taking low-dose aspirin and omeprazole. *Gastroenterology* 2001; 120: A596.
26. Chan FKL, Chung SCS, 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: 967-973.
27. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Hui WM, Wong CY, Hu W et al. *H. Pylori* eradication vs combined proton pump inhibitor and *H. Pylori* eradication in the prevention of recurrent ulcer complications in high-risk patients receiving low-dose aspirin. *Gastroenterology* 2001; 120 (Supl 1): 104.