



¿QUÉ HACER CON LA ANTIAGREGACIÓN EN PACIENTES CON INDICACIÓN MAYOR PARA LA MISMA QUE PRESENTAN ULCUS PÉPTICO CON O SIN SANGRADO DIGESTIVO UNA VEZ RESUELTO?

Dra. Milagros M^a Peña Zemsch
R4 Servicio de Medicina Interna
Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
2. MÉTODOS DE BÚSQUEDA	3
3. CONCLUSIONES GENERALES	4
4. BIBLIOGRAFÍA	5

FICHA TÉCNICA

- Nombre: ¿Qué hacer con la antiagregación en pacientes con indicación mayor para la misma que presentan ulcus péptico con o sin sangrado digestivo una vez resuelto?
- Autores: Milagros M^a Peña Zemsch
- Extensión: 5 páginas
- Fecha de realización: abril de 2007



INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha generalizado el empleo de fármacos antiagregantes, puesto que mejoran el pronóstico en enfermedad coronaria estable, síndrome coronario agudo, tras colocación de stent coronario, ICTUS, o enfermedad arterial periférica. Su uso está limitado en muchas ocasiones por las complicaciones derivadas de su utilización, especialmente las gastrointestinales. Esta circunstancia ha generalizado del mismo modo el uso de fármacos gastroprotectores. A pesar de su amplia utilización, aún no están claras las actitudes a tomar en diversas circunstancias, que son comunes en la práctica clínica, como el desarrollo de un ulcus péptico o una hemorragia digestiva en enfermos que precisan la antiagregación de forma obligada. A este punto se remite esta revisión, referida al ácido acetilsalicílico y al clopidogrel, los antiagregantes más utilizados en la práctica diaria.

MÉTODO DE BÚSQUEDA

Bases de datos: PubMed y Cochrane 2000-2007

Términos de búsqueda: aspirin, clopidogrel, antiaggregation, peptic ulcer, gastrointestinal bleeding, Helicobacter. Pylori.

Tratamiento con aspirina:

El riesgo de resangrado en pacientes con antecedente de hemorragia digestiva por úlcera péptica que toman aspirina y que necesitan seguir tomándola una vez cicatrizada, esta en torno a un 15%. En estos pacientes el tratamiento con Lansoprazol redujo la tasa de recurrencias. Este estudio incluía a 123 pacientes con complicaciones ulcerosas después de utilizar dosis bajas de aspirina (<325 mg). Estos pacientes fueron randomizados a recibir: 100 mg de aspirina con 30 mg de Lansoprazol o 100 mg de aspirina con placebo. La tasa de recurrencias fue de 1.6 % y 14.8% respectivamente después de un año de tratamiento¹.

En otro estudio diseñado para determinar el riesgo de sangrado en pacientes que tomaban nitrovasodilatadores, dosis bajas de aspirina, u otros antiinflamatorios no esteroideos, el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) (omeprazol), se asoció con un descenso del riesgo de sangrado del 80% en los pacientes que tomaban dosis bajas de aspirina².

Por lo tanto la opción más adecuada para los pacientes con antecedente de úlcera péptica complicada o no, que precisan antiagregación, es la asociación de un IBP al tratamiento con aspirina.

Tratamiento con clopidogrel:

En un estudio retrospectivo realizado con 70 pacientes y donde se evaluó el riesgo de complicaciones gastrointestinales asociado a tratamiento con clopidogrel³, la hemorragia digestiva fue significativamente más frecuente en pacientes con historia previa de sangrado que en los pacientes con antecedente de úlcera sin sangrado digestivo. La historia previa de hemorragia fue el único predictor independiente de resangrado. Todas excepto una de las lesiones responsables de la hemorragia fueron idénticas a las lesiones previas, lo que podría indicar que el clopidogrel no induce nuevas úlceras pero puede causar resangrado. Por otro lado no se produjeron complicaciones en los pacientes que tomaban IBP. Por lo tanto el tratamiento con clopidogrel sólo podría no ser seguro en pacientes de alto riesgo, y debería considerarse la



PREGUNTAS CLÍNICAS Y EVIDENCIAS EN M.I.

¿Qué hacer con la antiagregación en pacientes con indicación mayor para la misma que presentan úlcus péptico con o sin sangrado digestivo una vez resuelto?

asociación con IBP. Este estudio tiene importantes limitaciones por ser un estudio retrospectivo en el que no se ha estandarizado la administración de IBP, el número de pacientes es pequeño y no se ha hecho con grupo control.

En otro estudio⁴ que incluye a 129 pacientes con úlcera péptica tratados con aspirina y que fueron randomizados a recibir clopidogrel o continuar con dosis bajas de aspirina asociado en ambos casos a omeprazol, la tasa de curación a las 8 semanas de la úlcera fue similar para los dos grupos. Durante el período de seguimiento no se produjo ningún resangrado ni perforación.

Por lo tanto el uso de un IBP en combinación con clopidogrel podría reducir la incidencia de efectos gastrointestinales en pacientes de alto riesgo.

Tratamiento combinado con aspirina y clopidogrel:

Existen varios estudios hechos con gran número de pacientes^{5,7}, que evalúan la eficacia de la terapia combinada sobre el riesgo de eventos cardiovasculares, aunque determinar el riesgo de sangrado no fue un objetivo principal en ninguno de ellos, se pudo demostrar que el uso concomitante de aspirina y clopidogrel aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal. Tampoco se ha evaluado el efecto de doble terapia en pacientes de alto riesgo (hemorragia gastrointestinal o úlcera péptica). En el análisis post-hoc del estudio CURE⁶ la tasa de sangrado digestivo fue menor para los pacientes que recibían terapia combinada que los que recibían aspirina sola a dosis superiores a 200 mg.

No existen ensayos que midan la eficacia del efecto de los IBP sobre el riesgo de sangrado en pacientes que reciben terapia combinada.

¿Sería adecuado sustituir la aspirina por clopidogrel en pacientes con antecedente de intolerancia gastrointestinal a la aspirina?

Para dar respuesta a esta pregunta hago referencia a un estudio⁸ cuyo objetivo fue valorar la seguridad digestiva de clopidogrel respecto a aspirina más esomeprazol en la prevención de hemorragia digestiva recurrente en pacientes con alto riesgo de resangrado. Se realizó asignación aleatoria de 320 pacientes con úlcus gástrico sangrante (una vez curado), y que tomaban aspirina a dos grupos: 75 mg de clopidogrel más placebo o 80 mg de aspirina más 20 mg de esomeprazol 2 veces al día. El seguimiento se hizo a 12 meses y el resultado principal fue la recurrencia de hemorragia que ocurrió en 8.6% de los pacientes del grupo del clopidogrel y 0.7% en el grupo de aspirina más esomeprazol. Concluye que los pacientes con historia de hemorragia por úlcera el tratamiento con aspirina y esomeprazol son superiores a clopidogrel en la prevención de recurrencia de hemorragia.

Estos hallazgos van en contra de las recomendaciones actuales de que los pacientes con intolerancia a la aspirina sean tratados con clopidogrel. Sin embargo el estudio tiene limitaciones importantes: se compara clopidogrel solo con aspirina más dosis máximas de IBP, las dosis de aspirina son inferiores a las utilizadas habitualmente en nuestra práctica clínica. Por lo tanto los resultados de este estudio deben ser tomados con mucha precaución.

¿ Cuanto tiempo debemos esperar para la reintroducción del tratamiento antiagregante?

La mayoría de los estudios introducen el tratamiento una vez cicatrizada la úlcera y erradicado el H. Pylori si este es positivo, pero en el resultado de la búsqueda no he encontrado estudios que hayan analizado cual es el tiempo de espera óptimo, parece razonable que en pacientes con alto riesgo de eventos trombóticos (ej: tras colocación de stent), debería reintroducirse



PREGUNTAS CLÍNICAS Y EVIDENCIAS EN M.I.

¿Qué hacer con la antiagregación en pacientes con indicación mayor para la misma que presentan ulcus péptico con o sin sangrado digestivo una vez resuelto?

cuanto antes, una vez resuelto el sangrado y teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente, sopesando el riesgo- beneficio en cada caso, y siempre bajo estricta monitorización.

CONCLUSIONES GENERALES

1. No existen recomendaciones acerca de cuando debe reintroducirse el tratamiento antiagregante en pacientes con antecedentes de sangrado y este dependerá por tanto de las características de cada paciente y del riesgo-beneficio en cada caso.
2. Tanto si se debe utilizar aspirina o clopidogrel parece razonable asociar al tratamiento un IBP.
3. En cuanto a la doble antiagregación no se ha demostrado el beneficio de asociar IBP, pero parece razonable que si se ha demostrado el beneficio de la asociación con ambos fármacos por separado, se obtendrá el mismo beneficio con la terapia combinada.
4. No existe evidencia suficiente para afirmar que es más seguro administrar IBP con aspirina que clopidogrel en pacientes con intolerancia gástrico a la aspirina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lai KC, Lam SK, Chu KM et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low dose aspirin use. *New Engl J Med* 2002; 346: 2033-2038.
2. Lanas A, Bajador E, Serrano P et al. Nitrovasodilatador, low dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *New Engl J Med* 2000; 343:834-839.
3. Ng FH, Wong SY, Chang CM et al. High incidence of clopidogrel associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:443-449.
4. Ng FH, Wong BCY, Wong SY et al. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re bleeding risk, a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:359-365.
5. 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. *New Engl J Med* 2001; 345:494-502.



PREGUNTAS CLÍNICAS Y EVIDENCIAS EN M.I.

¿Qué hacer con la antiagregación en pacientes con indicación mayor para la misma que presentan úlcus péptico con o sin sangrado digestivo una vez resuelto?

6. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1682-1687.
7. Diener H-C, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high risk patients: Randomised, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-337.
8. Chang FK, Ching JY, Hung LCT et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazol to prevent recurrent ulcer bleeding. *New Engl J Med* 2005; 352: 238-244.
9. Evangelos N, Liberopoulos, Moses S et al. Upper gastrointestinal haemorrhage complicating antiplatelet treatment with aspirin and/or clopidogrel: Where we are now? *Platelets* 2006; 17(1): 1-6.