

Expertos Invitados

TRATAMIENTO DEL SINDROME ASPIRATIVO RECURRENTE Y DEL REFLUJO GASTROESOFAGICO EN ENFERMOS CON PROCESOS RESPIRATORIOS DE REPETICION EN LA EDAD PEDIATRICA



Columnista Experto de SIIC
Dr. Antonio Salcedo Posadas

Jefe de la Sección de Neumología Pediátrica. Coordinador de la unidad de control y seguimiento de enfermedad pulmonar crónica secundaria a patología neonatal, Madrid, España

El síndrome aspirativo recurrente (SAR) y el reflujo gastroesofágico (RGE) asociados o no, son bastante más frecuentes en la edad pediátrica de lo que se cree. Estas entidades generan patología broncopulmonar crónica o recurrente muy difícil de tratar, debido a la errática respuesta al tratamiento en muchos casos. Los mecanismos protectores frente a las aspiraciones recurrentes son el reflejo laríngeo, el reflejo de la tos, el aclaramiento mucociliar y la acción de los macrófagos alveolares; cuando éstos fallan se produce el paso del contenido oral o esofagogástrico a las vías aéreas generando diferente tipo de patología, muy grave, en ocasiones. Los mecanismos de producción de patología respiratoria en el RGE son la aspiración, con efecto directo sobre la vía aérea, y el mecanismo reflejo por afección del esófago inferior o de la vía aérea con estímulo de diversos receptores. Por otro lado, las enfermedades respiratorias pueden a su vez favorecer el RGE debido a la hiperinsuflación con aplanamiento diafragmático y cambios en la presión intraabdominal o efectos secundarios a la fisioterapia respiratoria y medicación (teofilinas). Es importante tener en cuenta, por lo tanto, que la relación entre RGE y sintomatología respiratoria no necesariamente implica aspiración. La clínica de estos procesos puede ser muy abigarrada y, en muchas ocasiones, silente en individuos con ciertos factores predisponentes, aunque también puede tener lugar en niños sin patología previa. También complican la evaluación de estos procesos las situaciones de inmadurez para coordinar la succión, deglución y respiración que pueden aparecer en recién nacidos y sobre todo en prematuros o en enfermos neurológicos o neuromusculares, en los que la falta de coordinación de los músculos orofaríngeos permite la presencia de alteraciones deglutorias. Además, en este tipo de pacientes existe un aumento de la prevalencia de RGE como productor de microaspiraciones o de fenómenos reflejos hacia la vía aérea que favorecen la hiperreactividad bronquial y síntomas y signos de obstrucción bronquial crónica. Es esencial, por lo tanto, diseñar un protocolo terapéutico perfectamente estandarizado que minimice las importantes secuelas que en muchas ocasiones producen las microaspiraciones repetidas, el RGE o ambos en el aparato respiratorio, y que impida la realización de terapias sin fundamento.

Tratamiento

Lo más importante antes de decidir cualquier tipo de actitud terapéutica es diagnosticar la enfermedad de base y definir los factores predisponentes. De esta forma se podrá tratar la enfermedad subyacente con mayor o menor agresividad, según la intensidad y frecuencia de la sintomatología acompañante, y se podrán controlar los factores predisponentes. Otra cuestión fundamental es realizar una adecuada profilaxis manteniendo una buena higiene oral, medidas físicas, nutrición óptima y antibioticoterapia si existe sospecha de infección. La rehabilitación y el control y seguimiento a través de un grupo de trabajo multidisciplinario son también básicos para una buena evolución.

No debemos olvidar que existe en muchos lactantes inmadurez fisiológica con retraso en la adquisición del desarrollo neuromuscular normal de la deglución, que se resuelve hacia el año de vida. En muchos de estos casos no es necesario instaurar tratamiento, sino ser cautos y realizar una espera activa sin agresiones terapéuticas, si no existe sintomatología importante o si no ceden estos síntomas con la manipulación de la densidad y cantidad de alimento y con tratamiento postural.

La *disfunción leve de la deglución* se trata espesando la alimentación, reduciendo el volumen de la ingesta y con terapia postural.

La *disfunción moderada* que no cede con espesamiento de las comidas puede necesitar sonda nasogástrica o nasoyeyunal o gastrostomía, con retirada posterior cuando el estudio demuestre ausencia de alteración en la deglución mediante videofluoroscopia.

En el caso de *disfunción grave de la deglución*, tras falta de respuesta al tratamiento medicamentoso o debido a la presencia de alteraciones anatómicas, será necesario recurrir a la cirugía.

La *aspiración recurrente de saliva* se debe tratar con antimuscarínicos en los casos leves, recurriendo a la ligadura de glándulas salivales y con traqueotomía con cirugía de desviación laringotraqueal o epiglotoplastia en casos graves o que no respondan a tratamiento médico.

En cuanto al *reflujo gastroesofágico*,¹ y como se comentó previamente, en el lactante dicho reflujo es frecuente y autolimitado, siendo una variante fisiológica de lo normal; por ello no precisa tratamiento, sino asesoramiento y educación sanitaria a la familia sobre el problema en cuestión, ya que está demostrado fehacientemente que con el conocimiento de la enfermedad se mejora la actuación familiar a todos los niveles. En el caso de que el RGE se complique estará indicado un tratamiento más o menos agresivo según las circunstancias.

Existe evidencia de beneficio terapéutico de los antagonistas de los receptores H₂ o inhibidores de la bomba de protones sobre esofagitis por reflujo, aunque su efectividad en la mejoría de la afección respiratoria secundaria no está bien documentada.^{1,2}

Por otra parte, existen datos que evidencian que la terapia antirreflujo mejora la sintomatología del niño asmático y reduce la necesidad de medicación antiastmática pero no mejora la función pulmonar.³⁻⁷ Por el contrario, en una revisión sistemática realizada recientemente no se observó mejoría tras diversas terapias antirreflujo en pacientes con asma; aunque estos enfermos no fueron reclutados por síntomas respiratorios relacionados con RGE, lo que podría indicar que existen diferentes subgrupos de pacientes asmáticos que responden o que no responden a la terapia antirreflujo⁸. No obstante, se necesitan más estudios controlados que determinen qué tipo de pacientes con asma requieren medición del pH o gammagrafía y cuáles se beneficiarán con una terapia antirreflujo exclusivamente.^{9,10}

Aun así, en los pacientes con asma o síntomas respiratorios recurrentes y sospecha de RGE está indicada una terapia supresora de la acidez durante al menos tres meses. Hay autores que opinan que existe un mayor beneficio si se utilizan los inhibidores de la bomba de protones en dosis dobles.¹¹

Los antiácidos no deben ser utilizados crónicamente por sus efectos secundarios.

La terapia procinética –como el cisapride– se debe instaurar en pacientes seleccionados mayores de 2 años con asma, sin respuesta a terapias postural y antsecretora previas y con afección de la calidad de vida, con una adecuada monitorización (arritmias) y con dosis correcta (0.2 mg/kg/dosis 4 veces al día).¹ En cambio, para otros autores, no es aconsejable utilizar dicha medicación.¹² Se pueden emplear otros procinéticos diferentes si se considera conveniente.

Otros tratamientos sin evidencias serias de beneficio terapéutico, consisten en el cambio del estilo de vida con elevación de la cabecera de la cama (decúbito lateral izquierdo en niños y adolescentes), disminución del consumo de grasas, chocolate, alcohol, café, ajo y cebolla, dejar el tabaco y evitar el decúbito supino hasta tres horas luego de la ingesta.

Para otros grupos es conveniente ensayar una o dos semanas de terapia con fórmula hipoalérgica o espesar la leche o utilizar fórmulas especiales antirreflujo.¹³

El *broncoespasmo* por reflejo secundario a RGE mejora con el tratamiento con bloqueantes H₂. Sin embargo, en el broncoespasmo secundario a aspiración pura, el mejor tratamiento suele ser el quirúrgico.

La cirugía mejora espectacularmente los síntomas, aunque no hay estudios de índice riesgo-beneficio y costo-calidad de vida entre la terapia medicamentosa prolongada y el tratamiento quirúrgico.

La cirugía antirreflujo se puede realizar mediante laparoscopia,¹⁴ ya que es segura y efectiva en reducir el reflujo y la aspiración. Es más efectiva que el tratamiento médico para el control de los síntomas respiratorios asociados al reflujo.¹⁵ Se están investigando nuevas técnicas quirúrgicas endoscópicas que todavía deben ser consideradas experimentales.^{12,16,17}

En pacientes con *neumonía aspirativa de repetición* que no responde al tratamiento puede ser necesaria también traqueotomía con cirugía de desviación laringotraqueal o epiglotoplastia.¹⁸⁻²¹ Por lo tanto, se debe ser cuidadosos en la indicación de cirugía a todos estos pacientes, ya tengan SAR secundario a alteraciones en la deglución o por microaspiraciones, o tengan RGE. Este tipo de terapia se debe llevar a cabo en centros especializados, sobre enfermos seleccionados, cuando los síntomas respiratorios sean graves o en los que no responden a la terapia postural, dietética y farmacológica, tras una adecuada revisión de las pruebas diagnósticas realizadas (radiología, LBA, medición del pH y dinámica deglutoria). Muchos pacientes incluso con pH normal pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico, habiéndose observado que es más efectivo en niños que en adultos.^{22,23}

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

BIBLIOGRAFÍA

1. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al; North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 Suppl 2:S1-S31.
2. Richter JE. Medical management of patients with esophageal or supraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A:179S-187S.
3. Tucci F, Resti M, Fontana R, Novembre E, Lami CA, Vierucci A. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17:265-70.
4. Eid NS, Shepherd RW, Thomson MA. Persistent wheezing and gastroesophageal reflux in infants. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18:39-44.
5. Khoshoo V, Thao Le, Haydel RM Jr, Landry L, Nelson C. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest* 2003; 123:1008-13.
6. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. *Chest* 1998; 114:275-83.
7. Khoshoo V, Le T, Haydel RM Jr, Landry L, Nelson C. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest* 2003; 123:1008-13.
8. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*; 2003; (2); CD001496.
9. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999; 115:654-9.
10. Thomas EJ, Kumar R, Dasan JB, Kabra SK, Bal CS, Menon S, Malhotra A. Gastroesophageal reflux in asthmatic children not responding to asthma medication. A scintigraphic study in 126 patients with correlation between scintigraphic and clinical findings of reflux. *Clin Imaging* 2003; 27:333-6.
11. Kiljander TO. The role of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal reflux disease-related asthma and chronic cough. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A:65S-71S.
12. Moss SF, Armstrong D, Arnold R, Ferenci P, Fock KM, Holtmann G, et al. GERD 2003 - a consensus on the way ahead. *Digestion* 2003; 67:111-7.
13. Vanderhoof JA, Moran JR, Harris CL, Merkel KL, Orenstein SR. Efficacy of a pre-thickened infant formula: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled parallel group trial in 104 infants with symptomatic gastroesophageal reflux. *Clinical Pediatrics* 2003; 42: 483-95.
14. Powers CJ, Levitt MA, Tantoco J, Rossman J, Sarpel U, Brisseau G, et al. The respiratory advantage of laparoscopic Nissen fundoplication. *J Pediatr Surg* 2003; 38:886-91.
15. Oelschlager BK, Pellegrini CA. Surgical treatment of respiratory complications associated with gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A:72S-77S.
16. Oleynikov D, Oelschlager B. New alternatives in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg* 2003; 186:106-11.
17. Neuhauser B, Bonatti H, Hinder RA. Treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Chirurg* 2003; 74:617-25.
18. Yamana T, Kitano H, Hanamitsu M, Kitajima K. Clinical outcome of laryngotraqueal separation for intractable aspiration pneumonia. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001; 63:321-4.
19. Wang D, Dulguerov P. Laryngeal diversion and tracheotracheal speech fistula for chronic aspiration. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109:602-4.
20. Remacle M, Marza L, Lawson G. A new epiglotoplasty procedure for the treatment of intractable aspiration. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998; 255:64-7.
21. Takamizawa S, Tsugawa C, Nishijima E, Muraji T, Satoh S. Laryngotracheal separation for intractable aspiration pneumonia in neurologically impaired children: Experience with 11 cases. *J Pediatr Surg* 2003; 38:975-7.
22. Ahrens P, Heller K, Beyer P, Zielen S, Kühn C, Hofmann D, et al. Antireflux surgery in children suffering from reflux-associated respiratory diseases. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:89-93.
23. Allgood PC, Bachmann M. Medical or surgical treatment for chronic gastroesophageal reflux? A systematic review of published evidence of effectiveness. *Eur J Surg* 2000; 166:713-21.

ASPIRINA EN DOSIS BAJAS Y COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES



Columnista Experto de SIIC
Dr. Angel Lanas Arbeloa

Jefe de Sección Aparato Digestivo. Campo de Especialización Aparato Digestivo., Zaragoza, España

Introducción

A pesar de que su comercialización comenzó en 1899, el ácido acetil salicílico (AAS) o aspirina es una de las medicaciones más utilizadas, aunque apenas se lo utiliza como antiinflamatorio es –solo o en asociación con otros fármacos– una de las medicaciones más utilizadas como analgésico sin prescripción o de venta libre.

Asimismo, la eficacia de las dosis bajas (< 300 mg) en el tratamiento y prevención de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular ha supuesto un gran incremento de las ventas de dicha dosis durante la última década. Irónicamente, en los años '20 la aspirina era comercializada resaltando que no presentaba efectos a nivel cardíaco, al contrario de lo que sucedía con otros fármacos comercializados en aquella época.

La aspirina, al igual que otros fármacos con acción antiplaquetaria, ejerce una acción protectora en la mayor parte de los pacientes con alto riesgo de padecer fenómenos oclusivos vasculares a nivel cardíaco, cerebral y periférico.¹ Sin embargo, no se conoce si la adición de otros fármacos antiplaquetarios podría aportar beneficios adicionales en alguna situación clínica.

A pesar de la clara evidencia del beneficio de la aspirina en la prevención de eventos tromboembólicos y de que tiene un perfil riesgo-beneficio favorable, su uso sigue siendo todavía subóptimo en los pacientes de alto riesgo, probablemente debido al riesgo de efectos adversos gastrointestinales.^{2,3} A diferencia de lo que sucede con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la información disponible en cuanto a la toxicidad gastrointestinal asociada con el empleo de aspirina en dosis baja es más escasa. Si bien en términos relativos la magnitud del problema es inferior a la observada con otros AINE, todavía es sustancial en términos absolutos.

La búsqueda de nuevas indicaciones de la aspirina en dosis bajas es un campo de intensa investigación. Estudios epidemiológicos recientes sugieren que la aspirina puede ser efectiva en otras patologías como el cáncer gastrointestinal.⁴⁻⁶ También se la asocia con menor incidencia de enfermedad de Alzheimer.⁷ Dos estudios aleatorizados a doble ciego publicados recientemente demostraron que la aspirina reduce de manera significativa la incidencia de adenomas colorrectales en pacientes de alto riesgo.^{8,9} Sin embargo, estos resultados positivos difieren de los obtenidos en otro estudio reciente que comparó la incidencia de cáncer en 29 470 individuos que tomaban aspirina en dosis bajas. En dicho estudio no se observó efecto protector de la aspirina durante un período de 9 años.¹⁰

Estos efectos terapéuticos recientemente descritos implican que el abanico de enfermedades en las que la aspirina puede resultar beneficiosa se amplía progresivamente. A pesar de ello, no hay que olvidar que no existe evidencia científica a favor o en contra de la utilización de aspirina para disminuir la mortalidad en pacientes de bajo riesgo.¹¹

Lesiones originadas por bajas dosis de aspirina

La asociación entre la ingesta de AINE y aspirina y la aparición de lesiones en la mucosa gastroduodenal y complicaciones gastrointestinales es ampliamente conocida. Existen diferentes factores de riesgo de gastropatía por AINE entre los que se incluyen el tipo de AINE y la dosis. Las dosis de aspirina utilizadas en la prevención de enfermedades cardiovasculares oscilan entre 75 y 300 mg diarios, es decir, dosis relativamente bajas que pueden crear una "falsa" impresión de que son seguras. Sin embargo, diferentes estudios demostraron que la aspirina –incluso administrada a bajas dosis– induce lesiones gastrointestinales, de forma similar a lo observado con otros AINE, si bien la magnitud de dichas lesiones parece ser diferente.

Los estudios en los que se ha realizado un control endoscópico demuestran que la ingesta de 300 mg/día de ácido acetilsalicílico durante 14 días induce la formación de petequias, erosiones (< 3 mm de diámetro) o úlceras endoscópicas (\geq 3 mm de diámetro),^{12,13} que pueden estar presentes hasta en 60% de los pacientes al cabo de un mes de tratamiento.¹⁴ Valores similares se obtuvieron con 150 mg de aspirina.¹⁵ Otros estudios mostraron 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.^{16,17}

Observaciones indirectas, obtenidas de estudios prospectivos, a doble ciego y controlados con placebo, demostraron que el uso a largo plazo de aspirina en bajas dosis se asocia con mayor incidencia de úlceras gastroduodenales (10% frente a 2%).¹⁸ Cryer y Feldman¹⁹ hallaron que 10% de los pacientes que toman aspirina en bajas dosis (desde 10 a 300 mg/día) durante 12 semanas presentan úlceras gástricas demostradas endoscópicamente.

Sin embargo, las lesiones agudas tienen una relevancia clínica dudosa, cuando menos, ya que en la mayor parte de los casos no se asocian con síntomas y tampoco con lesiones más graves. Más importante desde el punto de vista clínico es la aparición de complicaciones como la hemorragia gastrointestinal, que puede poner en peligro la vida de los pacientes. Todos los estudios que evaluaron los beneficios de la administración de aspirina a bajas dosis en enfermedades vasculares oclusivas, demostraron un incremento significativo de la incidencia de hemorragia gastrointestinal. En cifras absolutas, el tratamiento con 100 mg/día de aspirina provocó hemorragia gastrointestinal evidente en 3% de los pacientes \geq 70 años frente a 0% en el grupo tratado con placebo.²⁰ De forma similar, un estudio de casos y controles que combinó los resultados de 9 estudios con aspirina en dosis entre 75 y 325 mg/día, demostró que la incidencia de hemorragia gastrointestinal era 1.5 veces mayor en el grupo de tratamiento con aspirina frente al grupo placebo,²¹ con una probabilidad mensual de hemorragia por 1 000 pacientes de 0-2.1.

En un estudio de cohortes llevado a cabo en nuestro medio, la incidencia de hemorragia digestiva tras el alta hospitalaria de pacientes con enfermedad cardiovascular fue de 1.2 casos por 100 pacientes/año a lo largo del seguimiento (que en este estudio fue de 45 ± 22 meses); lo que sitúa a la aspirina en un nivel inferior al visto con AINE clásicos, pero superior todavía al estimado con los nuevos inhibidores de la COX-2.²² En términos de riesgo relativo, la utilización de aspirina en las dosis más comúnmente prescritas en España hasta hace poco (200 mg/día) multiplicaba el riesgo de hemorragia digestiva alta por 2.4, riesgo 3 veces inferior al observado con AINE convencionales.²³

En un reciente metaanálisis que incluyó datos de 17 estudios epidemiológicos publicados entre 1990 y 2001 se confirmó que la aspirina aumenta el riesgo de complicaciones gastrointestinales. Dada la heterogeneidad existente entre los estudios analizados, los autores calcularon por separado el RR en estudios de cohortes, éste fue de 2.2 (95% IC: 2.1-2.4), y para los de casos y controles, en los que resultó de 3.1 (95% IC: 2.8-3.3).²⁴

Factores de riesgo

Durante la última década se publicaron numerosos estudios que han contribuido a esclarecer cuáles son los factores de riesgo que influyen en la aparición de gastropatía por AINE, y que son la edad $>$ 60 años, historia previa de úlcera o complicación, uso concomitante de dos AINE (incluyendo aspirina en dosis bajas), uso concomitante de corticoides o anticoagulantes, presencia de enfermedades concomitantes graves, etc. Paradójicamente, las evidencias disponibles acerca de qué factores son importantes en la aparición de complicaciones gastrointestinales en pacientes que consumen aspirina en dosis bajas son más limitadas.

Con los datos disponibles el principal factor de riesgo para la aparición de hemorragia digestiva alta (HDA) en pacientes en tratamiento con aspirina en dosis bajas es la historia de úlcera péptica o de HDA previa. Otro factor importante es el empleo concomitante de otro AINE. También se han propuesto otros factores como el consumo de alcohol, el empleo de antagonistas del canal del calcio, la edad o la presencia de enfermedades vasculares oclusivas, aunque se precisan más estudios que clarifiquen qué papel desempeñan.^{23,25,26} La infección por *Helicobacter pylori* es otro factor de riesgo importante, pero la magnitud de dicho riesgo todavía debe ser definida.^{23,26} La propia condición de padecer una enfermedad cardiovascular parece ser un factor de riesgo independiente para presentar hemorragia.²⁷

Como se mencionó, uno de los principales factores de riesgo de aparición de lesiones en el tracto GI en estos pacientes es el uso concomitante de otros AINE.

En un estudio epidemiológico se demostró que si se añade aspirina en dosis bajas en pacientes que toman AINE el riesgo basal aumenta por un factor adicional de 3.1.²⁶ También se debe tener en cuenta que no todas las asociaciones entre AINE y aspirina son beneficiosas desde el punto de vista terapéutico. De hecho, se demostró *in vitro* que entre ibuprofeno y aspirina existe una interacción en la función plaquetaria, la cual no se observa con rofecoxib, diclofenac o paracetamol. En esta línea, un estudio reciente demostró que entre los pacientes que tomaban ibuprofeno junto con aspirina en dosis profilácticas (en este estudio, $<$ 325 mg/día) la mortalidad por causas cardiovasculares fue significativamente mayor que en el grupo que sólo tomaba aspirina.²⁸

Un aspecto de interés fue conocer si todas las *dosis* se asocian con el mismo riesgo de hemorragia. Los datos obtenidos de estudios recientes señalan que no existe una escala de riesgo dependiente de la dosis, siendo el riesgo similar para todas las dosis utilizadas en la profilaxis cardiovascular,²⁹ sin que exista evidencia científica que apoye la reducción de las dosis de aspirina.³⁰ Estos datos difieren de los obtenidos en estudios más clásicos que sugerían 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 (OR: 75 mg = 2.3; 150 mg = 3.2; 300 mg = 3.9).³¹

Igualmente interesante es la constatación de que las *formulaciones* de aspirina tamponadas o con cubierta entérica, que poseen similar actividad antiplaquetaria,³² se asocian con una disminución de lesiones agudas de la mucosa gástrica, pero no con una reducción del riesgo de lesiones mucosas duodenales ni de hemorragia gastrointestinal,³³ que es el punto de mayor relevancia clínica. En un metaanálisis reciente se evaluó si existían diferencias en cuanto al riesgo según el tipo de presentación. Para la presentación normal de aspirina el RR de complicaciones gastrointestinales fue de 2.6 (95% IC: 2.3-2.9); de 5.3 (95% IC: 3.0-9.2) para aspirina tamponada (con acidez neutralizada), y de 2.4 (95% IC: 1.9-2.9) para aspirina con cubierta entérica.¹⁵ De forma similar, en un estudio de casos y controles se comprobó que el RR de complicaciones GI fue similar en pacientes que utilizaron aspirina con cubierta entérica (RR = 2.3; 95% IC: 1.6-3.2) que en los pacientes que utilizaron la presentación tradicional (RR = 1.9; 95% IC: 1.6- 2.3).²⁹ Asimismo, un metaanálisis analizó el efecto de presentaciones de liberación retardada (4 298 pacientes de 5 estudios diferentes con dosis entre 75 y 1 500 mg diarios) y halló que las diferencias en presentaciones no se traducen en una disminución significativa el riesgo de HDA (OR: 1.93; 95% IC: 1.15-3.23).³⁰

El papel que la infección por *H. pylori* ejerce en la aparición de complicaciones es todavía controvertido, aunque evidencias recientes sugieren que la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de daño de la mucosa gastroduodenal en pacientes que toman aspirina en dosis bajas (Tablas 1 y 2).^{14,19,26,34-39} Un estudio epidemiológico reciente específicamente diseñado para evaluar el papel que tiene la infección por *H.*

pylori en estos pacientes determinó que esta infección es un factor de riesgo independiente de hemorragia gastrointestinal (OR: 4.7; 95% IC: 2.0- 10.9).²⁶ En la misma línea, un reciente estudio de casos y controles que analizó la relación entre la infección por *H. pylori* y AI NE (incluyendo aspirina en dosis bajas) en la aparición de complicaciones ulcerosas, comprobó que los efectos de *H. pylori* (en dicho estudio únicamente se incluyeron cepas CagA +) y aspirina en dosis < 300 mg eran compatibles con un efecto aditivo de ambos factores.³⁴

Tabla 1: Estudios epidemiológicos y endoscópicos analizando el papel patogénico de *H. pylori* en pacientes que toman AAS a dosis bajas.

Tipo de estudio	Variable estudiada	Efecto de Hp en pacientes tomando AAS a bajas dosis	Pacientes tomando AINEs	Referencias
Epidemiológico	Hemorragia GI	↓ Riesgo de UG Sin efecto sobre UD	↓ Riesgo de UG Sin efecto sobre UD	40, 42
Epidemiológico	Hemorragia GI	↑ Riesgo en CagA+	↓ Riesgo en CagA+	48
Epidemiológico	Hemorragia GI	↑ Riesgo		33
Endoscópico	Lesión mucosa gastroduodenal	↑ Número de lesiones		13
Endoscópico	Lesión mucosa gastroduodenal	↓ Número de úlceras antrales (p=NS)		17

Abreviaturas: UG: úlcera gástrica; UD: úlcera duodenal.

Tabla 2: Estudios randomizados y controlados que estudiaron el efecto de la erradicación de Hp en las complicaciones

GI en pacientes tomando aspirina a dosis bajas.

Pacientes (n)	Variable estudiada	Duración	Resultados	Referencias
250	Prevención de HDA	6 meses	La erradicación de Hp fue similar a la terapia con omeprazol (1.9% vs. 0.9%; NS)	38
123	Riesgo de complicaciones (hemorragia, perforación u obstrucción)	12 meses	- La erradicación de Hp + Lansoprazol fue superior a erradicación de Hp + placebo (adjusted hazard ratio 9.6, p=0.008) - Efecto observado tras 6 meses de tratamiento. Recurrencia de Hp en algunos pacientes*	49
113	Riesgo de complicaciones (hemorragia o perforación)	24 meses	La erradicación de Hp reduce el riesgo en pacientes con historia de hemorragia ulcerosa	25

Hp = *Helicobacter pylori*; HAD: Hemorragia Digestiva Alta.

*Entre los 10 pacientes con recurrencia de complicaciones, 4 presentaron recurrencia de la infección por Hp y 2 habían tomado AINEs previamente a la aparición de la complicación.

Estudios aleatorizados también confirmaron que la erradicación de *H. pylori* se asociaba con una reducción en la aparición de complicaciones gastrointestinales (Tabla 2).^{35,40,41}

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 en bajas dosis.

Con las evidencias disponibles, se considera que el paciente que tenga uno o 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 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 en 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 antiseoretos y la eliminación de la infección por *Helicobacter pylori* podrían desempeñar también algún papel⁴²⁻⁴⁴ (Tabla 3).

Tabla 3 Riesgo relativo de complicaciones gastrointestinales altas (hemorragia y perforación) y sitio de sangrado en pacientes que toman AAS a dosis bajas

Variable estudiada y tipo de estudio		RR	95% CI
Complicaciones GI altas	Estudios de Cohortes y estudios caso-control nested	2.2	2.1-2.4
	Estudios caso-control Non-nested	3.1	2.8-3.3
Lugar de sangrado	Global	2.1	1.8-2.5
	Gástrico	2.9*	2.5-3.2
	Duodenal	2.6*	2.2-2.9

*No se encontraron diferencias entre localización gástrica y duodenal como origen del sangrado (referencia 24)

Prevención del daño mucoso agudo

En un estudio reciente se demostró que la administración de 100 µg/día de misoprostol reduce la aparición de erosiones originada por 300 mg diarios de AAS en voluntarios sanos (OR: 0.18, 95% IC: 0.07-0.48) sin apenas efectos adversos.⁴⁵ Sin embargo, no hay datos del efecto profiláctico del misoprostol en pacientes de alto riesgo.

Los inhibidores de la bomba de protones pueden darse de forma concomitante a la aspirina, de hecho, en voluntarios sanos el omeprazol no interfiere con la actividad biológica de la aspirina a dosis de 125 mg.⁴⁶ En un estudio endoscópico se comprobó que el omeprazol en dosis de 20 mg/día reduce de manera casi completa el daño de la mucosa gastroduodenal originado por la toma de 300 mg/día de aspirina durante 14 días.¹² En un estudio diseñado de manera muy similar, el lansoprazol a dosis de 15 mg/día ofrece una protección significativa en los pacientes que toman aspirina en dosis de 300 mg/día, hecho que no se lograba con ranitidina a 300 mg/día⁴⁷ (Tabla 4).

Tabla 4: Eficacia de los diferentes fármacos en la prevención de las lesiones y de la hemorragia gastrointestinal en pacientes que toman AAS a dosis bajas

	Dosis-intervención	Lesión aguda gastroduodenal	Úlcera Péptica	Hemorragia GI
Omeprazol	20 mgr/ día	+++ ^a	?	+++ ^a
Lansoprazol	15 mgr/ día	++ ^a	?	?
Ranitidina	150-300 mgr/ día	± ^a	?	?
Misoprostol	?	?	?	?
H. pylori	Erradicación	+ ^b	?	++ ^a

Eficacia: (±) controvertida; (+) ligeramente eficaz; (++) eficaz; (+++) muy eficaz; (?) desconocida.

Evidencia: ^aEstudios de intervención; ^bEstudios observacionales.

Los resultados obtenidos con anti-H2 son al menos contradictorios, ya que 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 redujo el daño mucoso inducido por aspirina.^{48,49}

Otra posibilidad de reducir las lesiones asociadas al consumo de AAS a dosis bajas es la de utilizar moléculas o presentaciones menos lesivas. Ya hemos comentado con anterioridad que tanto la

preparación tamponada como la aspirina con cubierta entérica presentan el mismo riesgo de complicaciones gastrointestinales que la presentación clásica. El NCX-4016 es un compuesto derivado de la aspirina que además libera óxido nítrico. Por ello, no sólo inhibe (*in vivo e in vitro*) las ciclooxigenasas 1 y 2 y, secundariamente la síntesis de prostanoïdes derivados de dicha actividad enzimática, sino que además ejerce otras acciones derivadas del óxido nítrico (NO). En esta línea, el beneficio que la liberación del óxido nítrico tiene en la reducción del riesgo de hemorragia digestiva en pacientes que consumen AINE (incluido AAS) ha sido previamente demostrado.²³ Asimismo, la liberación de NO tras la administración de este compuesto tiene importantes efectos antiescleróticos y antioxidantes en la pared arterial en un modelo experimental de hipercolesterolemia.⁵⁰

En un estudio reciente⁵¹ de grupos paralelos, aleatorizado y a doble ciego se evaluó la capacidad lesiva de la molécula NCX-4016 frente a la aspirina. En dicho estudio se evaluó la actividad antiplaquetaria de la molécula y las lesiones endoscópicas que originaba. Los resultados son francamente esperanzadores, ya que por un lado dicho fármaco mantiene las propiedades antiplaquetarias de la aspirina, dado que no se hallaron diferencias significativas entre ambos fármacos en la agregación plaquetaria ni los niveles de tromboxano B2 sérico pretratamiento y postratamiento. En segundo lugar, el daño mucoso endoscópico a los 7 días de tratamiento era significativamente mayor en el grupo de voluntarios tratados con AAS (dosis de 200 mg/12 h y 400 mg/12 h) que en los tratados con NCX-4016 (dosis de 400 mg/12 h y 800 mg/12 h), siendo en este último grupo similar al observado con placebo.

Son necesarios estudios que determinen si estos resultados se obtienen también en poblaciones de riesgo y cuál sería el costo del tratamiento, pero los resultados son alentadores.

Prevención de complicaciones

Desde el punto de vista clínico son mucho más importantes 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 el omeprazol reducía en un 80% el riesgo de hemorragia digestiva 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 nitritos²³ (Tabla 4). Un estudio español prospectivo, abierto, en pacientes de riesgo con historia reciente de hemorragia digestiva, mostró una frecuencia muy baja de recidiva de la hemorragia en pacientes que tomaban omeprazol en dosis de 20 mg/día y aspirina en dosis de 200 mg/día durante un año de tratamiento.⁴⁰

Tabla 4: Eficacia de los diferentes fármacos en la prevención de las lesiones y de la hemorragia gastrointestinal en pacientes que toman AAS a dosis bajas

	Dosis-intervención	Lesión aguda gastroduodenal	Úlcera Péptica	Hemorragia GI
Omeprazol	20 mgr/ día	+++ ^a	?	+++ ^a
Lansoprazol	15 mgr/ día	++ ^a	?	?
Ranitidina	150-300 mgr/ día	± ^a	?	?
Misoprostol	?	?	?	?
H. pylori	Erradicación	+ ^b	?	++ ^a

Eficacia: (±) controvertida; (+) ligeramente eficaz; (++) eficaz; (+++) muy eficaz; (?) desconocida.

Evidencia: ^aEstudios de intervención; ^bEstudios observacionales.

En un estudio de mayor impacto se pudo comprobar que, tras 6 meses de tratamiento con aspirina a dosis de 80 mg/día, la frecuencia de recidiva de hemorragia en pacientes de riesgo que habían padecido hemorragia ulcerosa previa fue similar entre aquellos que habían tomado 20 mg/día de omeprazol como tratamiento de mantenimiento (probabilidad de hemorragia de 0.9%) y los que habían recibido sólo terapia de erradicación de la infección por *H. pylori* durante una semana (probabilidad de hemorragia de 0.9% y 1.9% respectivamente, 95% IC para la diferencia: -1.9 a 3.9%; NS).³⁵ Los datos sugieren que la erradicación puede ser suficiente en el paciente de riesgo que

toma aspirina en esas dosis.

Esta conclusión ha sido recientemente puesta en tela de juicio en otro estudio a más largo plazo (12 meses). En ese 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 erradicación.³⁶ 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 del grupo control (0 frente a 13.8%, respectivamente; $p < 0.05$). No obstante, el análisis detallado de los datos señala que de entre los pacientes que tienen recidiva de hemorragia, la mayoría había tenido una recurrencia de la infección o había tomado AINE en forma concomitante.

De esta forma, parece que ambos estudios no son contradictorios, pero señalan que en el paciente de alto riesgo la erradicación y la toma de un IBP puede ser la forma más adecuada de prevención.

Conclusiones

La utilización de aspirina se asocia con un incremento significativo de hemorragia gastrointestinal. Dicho riesgo parece ser dependiente de la dosis y, aunque es menor que el observado para AINE clásicos, no parece existir una dosis libre de riesgo. Los factores de riesgo no están totalmente definidos, aunque la historia previa de úlcera o complicaciones y la infección por *H. pylori* parecen ser los más importantes. Si bien la información al respecto continúa siendo escasa debería ofrecerse profilaxis a aquellos pacientes con uno o más factores de riesgo o a aquellos pacientes que presentando mala salud requieran aspirina. Aunque la terapia profiláctica ideal está todavía por definir, la mejor opción para la profilaxis parece ser los inhibidores de la bomba de protones, especialmente beneficiosa en los pacientes de alto riesgo. La erradicación de la infección por *H. pylori* podría ser otra alternativa en la profilaxis, aunque son necesarios más estudios que aclaren su papel exacto y en qué población debe aplicarse.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

BIBLIOGRAFÍA

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. Stafford RS. Aspirin use is low among United States outpatients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101:1097-1101.
3. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2002; 162:2197-202.
4. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC: Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994; 121:241-246.
5. Langman MJ, Cheng KK, Gilman EA, Lancashire RJ. Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: case-control study in general practice research database. *BMJ* 2000; 320:1642-1646.
6. Thun MJ. Aspirin and gastrointestinal cancer *Adv Exp Med Biol* 1997; 400A:395-402.
7. Beard CM, Waring SC, O'Brien PC, Kurland LT, Kokmen E. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer's disease: a case-control study in Rochester, Minnesota, 1980 through 1984. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:951-5.
8. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, McKeown-Eyssen G, Summers RW, Rothstein R, Burke CA, Snover DC, Church TR, Allen JI, Beach M, Beck GJ, Bond JH, Byers T, Greenberg ER, Mandel JS, Marcon N, Mott LA, Pearson L, Saibil F, van Stolk RU. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348:891-9.
9. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, Petrelli N, Pipas JM, Karp DD, Loprinzi CL, Steinbach G, Schilsky R. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:883-90.
10. Friis S, Sorensen HT, McLaughlin JK, Johnsen SP, Blot WJ, Olsen JH. A population-based cohort study of the risk of colorectal and other cancers among users of low-dose aspirin. *Br J Cancer* 2003; 88:684-8
11. Boltri JM, Akerson MR, Vogel RL. Aspirin prophylaxis in patients at low risk for cardiovascular disease: a systematic review of all-cause mortality. *J Fam Pract* 2002; 51:700-4.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Chowdhury A, Ganguly G, Chowdhury D, Santra A, Gupta JD, Roy T. Gastro-duodenal mucosal changes associated with low-dose aspirin therapy: a prospective, endoscopic study. *Indian J Gastroenterol* 2001; 20:227-9.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Weil J, Colin-Jones D, Langman MJS, Lawson D, Logan R, Murphy M, Rawlins M, Vessey M, Wainwright P. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310:827-830.
22. Serrano P, Lanás 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.
23. Lanás A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, Sainz R. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000; 343:834-839.
24. 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.
25. Serrano P, Lanás A, Arroyo MT, Ferreira IJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin for the prevention of cardiovascular diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (11):1945-53.
26. Lanás 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.
27. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123:241- 249.
28. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361 (9357):573-4.
29. 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.
30. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000; 321 (7270):1183-7.
31. 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; 54:84-89.
32. Van Hecken A, Juliano ML, Depre M, De Lepeleire I, Arnout J, Dwyder A, Wildonger L, Petty KJ, Gottesdiener K, De Hoon JN. Effects of enteric-coated, low- dose aspirin on parameters of platelet function. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1683-8.
33. 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.
34. Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM, Logan RF, Hawkey CJ. Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:497-506.
35. Chan FKL, Chung SCS, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VKS, Wu JC, Lau JY, Hui Y, Lai MS, Chan HL, Sung JJ. 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.
36. Lai KM, Lam SK, Chu KM, Wong BCY, Hui WM, Hu WHC, Lau GKK, Wong WM, Yuen MF, Chan AOO, Lai CL, Wong J. Lansoprazole for the Prevention of Recurrences of Ulcer Complications from Long-Term Low-Dose Aspirin Use. *N Engl J Med* 2002; 346:2033-2038.
37. Bianchi Porro G, Parente F, Imbesi V, Montrone F, Caruso I. Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users. Response to omeprazole dual therapy. *Gut* 1996; 39:22-6.
38. Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, Reinholdt S, Krogfelt K, Lauritsen K. *Helicobacter pylori* and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti- inflammatory drugs: a case-control study. *Gastroenterology* 1999; 116:1305-9.
39. Santolaria S, Lanás A, Benito R, Perez-Aisa M, Montoro M, Sainz R. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1511-8.
40. Lanás 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.
41. Chan FKL, Wu JCY, Suen BY, et al. Eradication of *H. pylori* to prevent recurrent ulcer complications associated with low-dose aspirin: a long-term cohort study. *San Francisco DDW* 2002:A696.
42. Yeomans N, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, Van Rensburg CJ Swannell AJ, Hawkey CJ, 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.
43. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, Yeomans ND, 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.
44. Hawkey CJ, Lanás 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.
45. Donnelly MT, Goddard AF, Filipowicz B, Morant SV, Shield MJ, Hawkey CHJ. Low- dose misoprostol for the prevention of low-dose aspirin-induced gastroduodenal injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 (5):529-34.
46. Iñarra P, Esteva F, Cornudella R, Lanás A. Omeprazole does not interfere with the antiplatelet effect of low-dose aspirin in man. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:242-246.