



STVDIVM
GENERALE
CAESARAV-
GVSTANAE
CIVITATIS

COLECCIÓN PARANINFO
SAN BRAULIO 2014



Universidad Zaragoza

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO: LA DOBLE CARA DE JANO DE UN FÁRMACO CENTENARIO - ÁNGEL LANAS ARBELOA

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO:
LA DOBLE CARA DE JANO
DE UN FÁRMACO CENTENARIO

Ángel Lanas Arbeloa



STVDIVM
GENERALE
CAESARAV-
GVSTANAE
CIVITATIS



Prensas de la Universidad
Universidad Zaragoza

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO:
LA DOBLE CARA DE JANO
DE UN FÁRMACO CENTENARIO

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO:
LA DOBLE CARA DE JANO
DE UN FÁRMACO CENTENARIO

Ángel Lanas Arbeloa

PRENSAS DE LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

- © Ángel Lanas Arbeloa
© De la presente edición, Prensas de la Universidad de Zaragoza
1.ª edición, 2014

Prensas de la Universidad de Zaragoza
Edificio de Ciencias Geológicas
c/ Pedro Cerbuna, 12 • 50009 Zaragoza, España
Tel.: 976 761 330. Fax: 976 761 063
puz@unizar.es <http://puz.unizar.es>

Impreso en España
Imprime: Servicio de Publicaciones. Universidad de Zaragoza
ISBN: 978-84-16028-60-3
Depósito legal: Z 366-2014

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

En el presente estudio se utilizan indistintamente los términos ácido acetilsalicílico y aspirina.

AA	Ácido araquidónico
AAS	Ácido acetilsalicílico
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
CCR	Cáncer colorrectal
COX	Ciclooxigenasa
CV	Cardiovascular
GI	Gastrointestinal
IBP	Inhibidor de bomba de protones
PG	Prostaglandinas
RR	Riesgo relativo
TX	Tromboxano

1

RESUMEN

El ácido acetilsalicílico (AAS), muy comúnmente llamado y conocido a nivel mundial como «aspirina», fue sintetizado por Félix Hoffmann en 1897. Durante muchos años fue utilizado como antirreumático a dosis que hoy consideramos muy altas. No fue hasta sir John Vane, en la década de los setenta del siglo xx, cuando se descubrió que este compuesto actuaba a través de la inhibición de prostaglandinas y tromboxanos. John Vane ganó el Premio Nobel por estos trabajos en 1982.

El camino hasta el momento actual ha sido largo y excitante, ya que habiendo sido utilizado (y utilizándose todavía hoy) como agente antiinflamatorio, analgésico y antipirético, el descubrimiento de que a dosis diarias tan bajas como 80-100 mg previene accidentes cardiovasculares, gracias a su capacidad de inhibir de manera irreversible el tromboxano plaquetario, es, sin duda, su mayor contribución a la salud de la humanidad. Este beneficio indudable se ejerce a expensas de un aumento de la incidencia de hemorragias gastrointestinales entre otras. En este trabajo científico se describen los mecanismos de acción, la farmacocinética y farmacodinamia del AAS. Igualmente, se ofrecen recomendaciones específicas de

gestión para un uso adecuado del AAS en la práctica clínica, teniendo en cuenta los beneficios y los riesgos. El documento pone de relieve los aspectos prácticos relacionados con la terapia antiplaquetaria, incluyendo la dosis óptima, el tratamiento concomitante con otros AINE, y las estrategias de prevención de la toxicidad gastrointestinal. Específicamente, se revisan los beneficios y peligros en diferentes situaciones clínicas con objeto de ayudar en el proceso de toma de decisiones de los pacientes que tienen diferentes riesgos de eventos cardiovasculares y sangrado gastrointestinal. Se describen también los desarrollos recientes en el campo, con aplicaciones informáticas propias dirigidas a la evaluación del riesgo individualizado.

Mucho más recientemente, la aspirina ha demostrado ser un magnífico agente en la prevención del cáncer gastrointestinal, sobre todo del cáncer de colon y sus lesiones precursoras. Los mecanismos por los cuales este fármaco actúa a este nivel no se conocen bien, pero mecanísticamente su efecto bien podría deberse en gran medida a su actividad antiplaquetaria, lo cual también explicaría su capacidad para reducir las metástasis a distancia de este carcinoma. La investigación y las nuevas indicaciones de este fármaco siguen ampliándose y en plena actualidad ciento seis años después de su descubrimiento, lo cual hace de él mismo un fármaco singular y extraordinario.

INTRODUCCIÓN

En la mitología del Imperio romano, Jano (en latín *Janus*) era un dios que tenía dos caras mirando hacia ambos lados de su perfil. Jano era el dios de las puertas, del comienzo y del final. El mes de enero se consagró a él por ser el primero, y pasó del latín *ianuarius* a *janeiro*, *janero* y finalmente a *enero*. Según los romanos, este dios aseguraba buenos finales, pero claramente su imagen ofrece la visión de una doble cara así representada, por ejemplo, en una escultura de los Museos Vaticanos. Una doble funcionalidad, una dualidad del personaje entre el pasado y el futuro.

Por ello, este dios mitológico me recuerda lo que representa hoy el ácido acetilsalicílico (AAS), más comúnmente conocido como *aspirina* en nuestro ámbito popular y también en el mundo científico anglosajón. El AAS es un fármaco extraordinario, visto con frecuencia (como otros muchos) con una doble faceta que representa los efectos beneficiosos y los adversos o negativos. La visión para mí, y para otros, es la de un fármaco con un pasado y posiblemente un brillante futuro, además de un presente plenamente exitoso.

Hoy, el AAS es uno de los fármacos más ampliamente utilizados en el mundo. En España, el AAS ha sido el

remedio más comúnmente utilizado por nuestros padres y por nosotros mismos para tratar el dolor y la fiebre durante décadas, hasta que se priorizó por las autoridades (en parte por una especie de «mala prensa» debido a sus efectos secundarios gastrointestinales [GI]) el uso de paracetamol e ibuprofeno. En cualquier caso, su uso sigue siendo enorme a dosis analgésicas, pero mucho más a dosis bajas en prevención cardiovascular, superando de largo el 5 % entre la población adulta. Por ello, médicos y pacientes están en gran medida familiarizados con el uso a largo plazo del AAS para la prevención de enfermedades crónicas cardiovasculares. En otros países su uso supera con creces el nuestro; así, se ha señalado que más de un tercio de la población adulta de los Estados Unidos utiliza dosis bajas de AAS de forma regular (1). En Inglaterra, en el 2007, se prescribieron más de 30 millones de recetas en atención primaria (1). Hay que tener en cuenta que la enfermedad cardiovascular (CV) es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en el mundo (2). La rotura de una placa aterosclerótica puede conducir a una mayor deposición de plaquetas, y, en última instancia, a la formación de un trombo que puede precipitar un episodio CV clínico agudo. En este escenario, un fármaco con un efecto antitrombótico potente estaba destinado a tener un impacto significativo sobre la morbilidad y la mortalidad (3). Sintetizado a finales del siglo XIX como un agente analgésico, como posteriormente señalaremos, el AAS resultó ser el agente antiplaquetario de elección en el siglo XX y todavía lo es en el siglo XXI (3). Su eficacia como agente antitrombótico se ha evaluado en varias poblaciones, desde personas sanas con factores de riesgo CV, pero sin haber presentado todavía un accidente CV (prevención primaria), a pacientes de alto riesgo que presentan o han presentado un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular isquémico (prevención secundaria) (4).

En la práctica clínica, aspirina sola o en combinación con otros medicamentos antitrombóticos es cada vez más prescrita para la prevención primaria y secundaria. Los beneficios del AAS a dosis bajas (dosis de ≤ 325 mg diarios) en términos de reducción del número de eventos CV han sido cuestionados en la prevención primaria, ya que el riesgo de desarrollar complicaciones GI podría superar los beneficios netos CV. En la prevención secundaria de eventos CV, los beneficios del AAS son mucho más claros que en la prevención primaria.

RESEÑA HISTÓRICA

(Esta reseña histórica se ha tomado en parte de diversos artículos del libro titulado *Acetylsalicylic Acid*, editado por Karsten Schrör, en 2009 [Wiley-Blackwell; Wheinheim, Alemania] junto con otras reseñas obtenidas en internet de James Sur, profesor de Historia de la Medicina de la Universidad de Chicago, Estados Unidos).

Hipócrates, 400 años antes de Cristo, ya recomendaba una infusión hecha con hojas de sauce (*Cortex salicis*) para aliviar el dolor de ciertas enfermedades de los ojos y del parto. Cien años antes de Cristo, el cirujano Dioscórides sugiere administrar hojas del sauce molidas y mezcladas con un poco de pimienta y vino, para aliviar diversos dolores abdominales y la gota. Cayo Plinio Segundo (23-79 d. C.), en la Roma del siglo I, recomendaba también remedios con extractos del sauce para la ciática.

En 1633, un monje agustino que vivía en Perú describió cómo la corteza de un árbol llamado «árbol de la fiebre», que se cultivaba en América del Sur, transformada en polvo y dada como bebida curaba las fiebres altas. En 1638 este agustino utilizó dicho producto para tratar a la condesa de Chinchón, esposa del virrey de Perú, que cayó

enferma de malaria. Los jesuitas comenzaron a importar corteza de estos árboles a Europa, donde se conocía como «Perú», «corteza jesuita» o «Chinchona», y fue utilizada durante más de un siglo para tratar fiebres. Hoy sabemos que el principio activo finalmente aislado de este árbol era la quinina. Fue ese sabor amargo de la quinina (utilizada hoy en día en las aguas tónicas y *gintonicas*) lo que estaba buscando un clérigo inglés llamado Edward Stone, quien en 1758 decidió caminar a través de un pantano y empezar a degustar la corteza de los árboles. Este clérigo reconoció una similitud entre el sabor amargo de la quinina y la corteza del sauce blanco (*Salix alba*). El reverendo Stone, utilizando la doctrina de que el mejor lugar para encontrar la cura de las enfermedades se encuentra en el mismo lugar en que estas se producen, pensó que los frecuentes dolores reumáticos presentes en personas que vivían en ambientes húmedos podrían encontrar alivio con el amargo sabor de la corteza de sauce, un árbol que crecía en ambientes pantanosos y húmedos. En 1763, el reverendo Stone realizó una extracción de la corteza del sauce y la administró a 50 pacientes observando que era eficaz para reducir la fiebre. Los resultados los presentó al presidente de la Royal Society ese mismo año.

La historia continuó por esos derroteros, hasta que en 1828 Johann Buchner, profesor de Farmacia en la Universidad de Múnich, aisló una pequeña cantidad de cristales aciculares de color amarillo con el sabor amargo de esa corteza, a la que llamó *salicina*. Lo cierto es que dos italianos, Brugnatelli y Fontana, habían obtenido ya salicina en 1826, pero en una forma muy impura. En 1829, Henri Leroux había mejorado el procedimiento de extracción consiguiendo obtener aproximadamente 30 gr de 1,5 kg de corteza. En 1831 un suizo, Johann

Pagenstecher, obtuvo salicilaldehído destilando productos de la *Spiraea ulmaria* (reina de los prados de la campiña suiza) y lo envió a un químico alemán, Karl Lowig, quien en 1835 lo oxidó en un ácido que llamó *spirsauere* —y que en realidad era ácido salicílico—. Casi al mismo tiempo, en 1838, Raffaele Piria, que entonces trabajaba en la Sorbona de París, dividió la salicina en un azúcar y un componente aromático (salicilaldehído) que por hidrólisis y oxidación produjo ácido salicílico. La fabricación de este compuesto aumentó la demanda del cultivo de árboles de sauce blanco y *Spiraea ulmaria* con objeto de atender la demanda creciente de los pacientes que buscaban el alivio de la fiebre y el dolor. Desafortunadamente, esos compuestos se asociaban a efectos adversos como la irritación severa de la boca, del esófago y estómago, así como *tinnitus*. En 1853, el químico francés Charles Frédéric Gerhardt combina salicilato de sodio y cloruro de acetilo para obtener un compuesto totalmente nuevo: el acetilsalicílico. Su procedimiento era muy tedioso y complejo por lo que, lamentablemente, abandonó su investigación sobre el tema, pero podría decirse que fue quien primero dio con el compuesto objeto de este trabajo. Charles F. Gerhardt murió joven, a los 40 años, y no pudo volver a su trabajo.

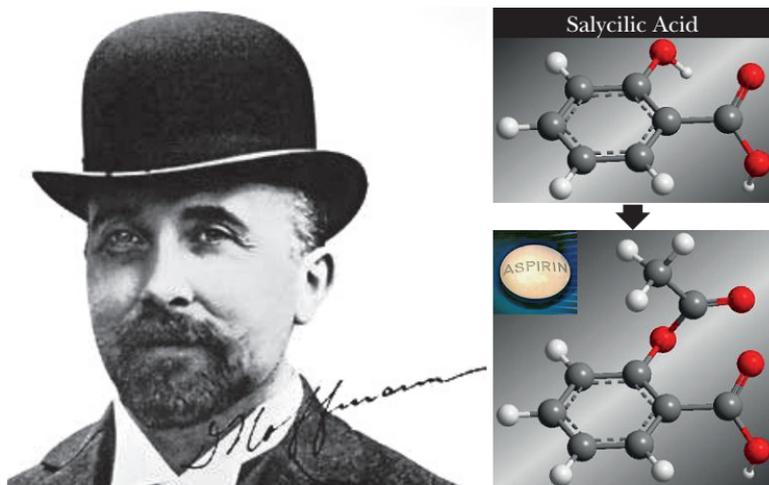
Félix Hoffmann (figura 1) nació en Ludwigsburg (Alemania) en 1868 y terminó sus estudios de Farmacia en la Universidad de Múnich con honores. Este joven químico que trabajaba para la empresa farmacéutica pionera Bayer estaba interesado en encontrar una alternativa a los salicilatos de entonces para reducir los intensos dolores de estómago de su padre, quien tomaba ácido salicílico para el reumatismo. Fue el 10 de agosto de 1897 cuando obtuvo la primera muestra de lo que hoy conocemos

como AAS. En 1899, Bayer lanzó al mercado el ácido acetilsalicílico en forma de polvo con propósitos medicinales y lo patentó en 1890. Hoffmann, sin embargo, no obtuvo reconocimiento de su gran aportación hasta su muerte el 8 de febrero de 1946.

La historia del descubrimiento del AAS tiene más recorrido si se hurga en la historia. Arthur Eichengrün era un científico judío de prestigio, acreditado por muchos otros descubrimientos relacionados con la acetilación, incluyendo, por ejemplo, la acetilcelulosa. Arthur Eichengrün era el jefe de Hoffmann en Bayer. Después de haber sido expulsado del servicio civil por el régimen nazi, estuvo en el campo de concentración de Theresienstadt durante catorce meses desde 1944. Su crédito científico no fue reconocido, tal y como él mismo señaló, ya que la idea de la acetilación del compuesto que finalmente emergió como AAS fue al parecer suya, y Hoffmann se

Figura 1

FÉLIX HOFFMANN Y LA ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA ASPIRINA



limitó a seguir sus instrucciones en el laboratorio. Eichengrün fue forzado al silencio por el régimen nazi y cuando Hoffmann murió, en 1946, este fue reconocido por su aspirina. En realidad, según James Sur, profesor de Historia de la Medicina de la Universidad de Chicago, de quien he recogido parte de estos datos históricos, el descubrimiento, por ejemplo, de la acetilcelulosa en el Salón de Honor (Sección Química) en el Museo Alemán de Múnich, permanece sin acreditar apropiadamente aún en nuestros días. En 1949, el año de la muerte de Arthur Eichengrün, se conoció la carta en la que describía esta historia, que se mantuvo en gran medida ignorada hasta la década de 1990, en que muchos de sus reclamados méritos científicos se verificaron.

La producción en masa de aspirina como tableta de 500 mg comprimidos se extendió por los Estados Unidos y Europa. En abril de 1899, el Dr. Kurt Wittauer presentó los primeros ensayos clínicos del AAS como un antipirético. Su uso es extenso. En 1917, Bayer perdió su patente de la aspirina en muchos países. Tras la Primera Guerra Mundial, en 1919, el nombre y las marcas registradas, incluyendo Aspirina[®], fueron subastados en los Estados Unidos al mejor postor. En 1953, el Dr. Lawrence Craven informó en el *Mississippi Valley Medical Journal* de que cerca de 400 de sus pacientes que tomaban aspirina no presentaban infarto de miocardio. En 1968, la aspirina acompañó a Armstrong y al Apolo 11 en su viaje a la Luna.

Fueron Smith y Willis, en 1971 en el Reino Unido, los primeros en demostrar las propiedades anticoagulantes de la AAS. Esta propiedad se basa en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en las plaquetas. El 23 de junio de 1971, sir John Vane, farmacólogo en el Royal College de Londres, publicó sus estudios sobre el modo de acción del AAS titulado «La inhibición de la prostaglandina.

Síntesis como mecanismo de acción de los medicamentos como aspirina» en la revista *Nature*. En 1982, el profesor Vane fue galardonado con el Premio Nobel por su trabajo, y en 1985 la FDA aprobó el uso del AAS para prevenir un nuevo infarto en pacientes con historia previa de infarto agudo de miocardio.

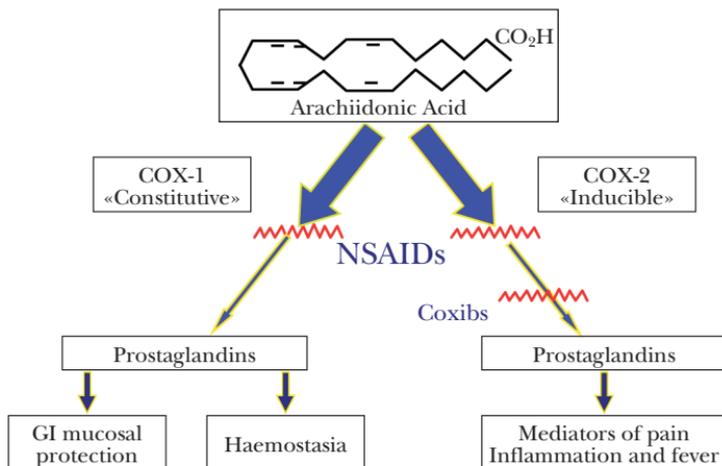
AINE, ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y CICLOXIGENASAS

El AAS pertenece a un grupo de fármacos que conocemos como antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que son un grupo heterogéneo de compuestos químicos que proporcionan beneficios significativos para la salud en el tratamiento del dolor y la inflamación (1). Sin embargo, su uso se asocia también con un mayor riesgo de efectos adversos diversos, de entre los que destacan los trastornos GI y CV, como luego veremos. Ambos efectos terapéuticos y adversos de los AINE son principalmente debidos a la inhibición de la biosíntesis de prostanoides (5). Los prostanoides (es decir, prostaglandina [PGE₂, PGD₂, PGF_{2a}], tromboxano [TX] A₂ y prostaciclina [PGI₂]) son segundos mensajeros con capacidad para cruzar la membrana celular, que difunden a través del espacio extracelular, e interactúan con alta afinidad en receptores G acoplados a proteínas situadas en la misma célula o en células vecinas (6). Los prostanoides juegan papeles importantes en muchas respuestas celulares y procesos fisiopatológicos, tales como la modulación de la reacción inflamatoria y su resolución, la citoprotección GI, la ulceración, la angiogénesis, el cáncer, la hemostasia, la trombosis, la homeostasis renal y la progresión de la enfermedad renal, así como en la aterosclerosis (7).

Los prostanoïdes son generados intracelularmente a partir de ácido araquidónico (AA), que en las células en reposo es almacenado dentro de la membrana celular, esterificados en glicerol y fosfolípidos. Un estímulo dependiente del receptor inicia la hidrólisis de fosfolípidos, sobre todo a través de la actividad de la fosfolipasa A2. Una vez liberado, el AA libre intracelular se transforma en PGH2 por la actividad de las prostaglandinas H sintetasas (dos isoenzimas ciclooxigenasa llamadas COX-1 y COX-2). A continuación, el PGH2 se metaboliza en prostanoïdes por las diferentes sintetasas expresadas de una manera específica en los tejidos (6). La COX-1 y la COX-2 comparten las mismas actividades; sin embargo, están reguladas catalíticamente de manera diferente, transcripcional y postranscripcionalmente. La enzima COX-2 requiere niveles considerablemente más bajos de AA para iniciar la catálisis de la ciclooxigenasa que la COX-1. El gen de la COX-1 tiene las características estructurales de un gen *housekeeping*, y se expresa constitutivamente en casi todos los tejidos. En contraste, COX-2 es un gen de respuesta inmediata (8,9) y su expresión está controlada a nivel transcripcional y postranscripcional. La activación transcripcional de la COX-2 se produce rápida y transitoriamente en respuesta a una amplia gama de estímulos, incluidos los agentes patógenos, citocinas, óxido nítrico, irradiación, factores de crecimiento y diversos ligandos extracelulares (6). Sin embargo, los cambios en la estabilidad del ARNm de la COX-2 juegan un papel importante en la extensión y duración de la respuesta COX-2, y, en consecuencia, en la biosíntesis de prostanoïdes en una célula (6). En general, los prostanoïdes dependientes de la COX-1 tienen un papel esencial en la homeostasis fisiológica y sus funciones tales como la citoprotección GI, la agregación plaquetaria y el tono del músculo liso vascular (10), mientras que los prostanoïdes dependientes de la

Figura 2
MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINE (NSAIDS EN SUS SIGLAS EN INGLÉS)

Mechanisms of action of NSAIDs



COX-2 tienen un papel dominante en procesos patológicos tales como la inflamación o el cáncer, pero también en procesos fisiológicos como la vasoprotección endotelial (6,10).

Los AINE se agrupan sobre la base de sus características farmacodinámicas, y selectividad por la COX-1/COX-2 (10). Los AINE no son medicamentos específicos contra uno u otro isoenzima COX, pero son fármacos selectivos que afectan a una o ambas isoformas dependiendo de la dosis administrada (11). El grado de la selectividad para COX de los AINE viene definido por su potencia para inhibir en un 50 % la COX-1 y COX-2 *in vitro*. Entre los AINE, podemos agrupar a los fármacos más selectivos *in vitro* para la COX-1, tales como naproxeno e ibuprofeno, y los más selectivos para la COX-2, que son la

mayoría de los AINE (11) (figura 2). Entre los AINE más potentes para inhibir la COX-2 están algunos clásicos y tradicionales como el diclofenaco, y otros más nuevos «selectivos para inhibir la COX-2» denominados *coxibs* como celecoxib, rofecoxib, etoricoxib o lumiracoxib. Sin embargo, se ha de señalar que el grado de selectividad depende de la dosis, si bien en estos últimos casos para alcanzar la inhibición dual (COX-1 y COX-2) se precisan dosis supraterapéuticas (11). En el caso del AAS, las dosis bajas, menores de 300 mg/día, se consideran selectivas para inhibir solo la COX-1 (3). Por último, un importante determinante de los efectos clínicos de los fármacos *in vivo* (tanto para los efectos terapéuticos como para los tóxicos) es su farmacocinética. Características de los diferentes fármacos como la vida media y la formulación (liberación lenta, rápida, normal) pueden influir en el alcance, la duración de la exposición a la inhibición de la/s isoenzima/s COX en el paciente y, por tanto, en sus efectos beneficiosos o adversos.

EL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO COMO AGENTE ANALGÉSICO Y ANTIPIRÉTICO

El AAS a dosis igual o superiores a 500 mg se utiliza para el tratamiento del dolor, la fiebre y los resfriados, y es uno de los fármacos más utilizados y dispensados sin prescripción en todo el mundo (1,12). La dosis recomendada de venta libre para estas indicaciones varía según el país, pero en general es de 500-1000 mg en una sola dosis hasta un máximo de 3000 a 4000 mg/día. Estudios de mercado indican que el tratamiento para el dolor agudo por lo general es de corta duración, lo que sugiere que la mayoría de las personas toman 1-2 tabletas en un día (12). A estas dosis, el AAS puede ser considerado como un AINE tradicional, que, como se ha señalado, están asociados con un mayor riesgo de efectos secundarios, y aquellos originados en el tracto GI se encuentran entre los reportados con mayor frecuencia (1).

A partir de los numerosos estudios disponibles, está claro que incluso una sola dosis de AAS posee la capacidad para aliviar, suprimir y, a veces, eliminar completamente el dolor de una variedad larga de tipos y niveles de gravedad (13). También reduce la fiebre y alivia muchos de los síntomas que acompañan a la gripe y el resfriado común, y lo hace en una medida comparable a dosis similares de otros productos como paracetamol o ibuprofeno

(12,13,14). La eficacia en el alivio de la migraña y el dolor de cabeza parece ser generalmente subestimada, pero a partir de los estudios disponibles es tan eficaz como el sumatriptan, que es más caro. Las evidencias que demuestran su efectividad para el alivio del dolor son muy importantes, pero, aunque hay menos estudios, su efectividad para tratar la fiebre y los síntomas asociados al resfriado y la gripe son también notables. Una limitación de esos estudios es que los datos derivan principalmente de pacientes mayores de 18 años. Esto se debe posiblemente a la sospecha generalizada de que el AAS pueda estar implicado en la patogénesis del síndrome de Reye en la población pediátrica, a pesar de que la causalidad no ha sido demostrada. Las formulaciones del AAS son múltiples (comprimidos efervescentes, gránulos secos, comprimidos masticables, cápsulas o tabletas de calcio, etc.); sin embargo, no está claro que ninguna de ellas tenga ventaja clínica alguna significativa sobre los comprimidos habituales. Del mismo modo, hay poca información sobre el valor de su uso a corto plazo o en combinación con otros fármacos, como la metoclopramida, la pseudoefedrina, la lidocaína, el dextrometorfano, la vitamina C o la cafeína, todas las cuales se venden libremente sin prescripción.

En lo que respecta a la seguridad gastrointestinal relacionada con el uso del AAS a corto plazo para el tratamiento de diversas afecciones agudas como las anteriormente mencionadas, los datos están emergiendo ahora a pesar de décadas de uso. Los estudios observacionales han señalado que los riesgos de hemorragia digestiva alta asociados al uso de AAS por encima de los 500 mg/día son similares a los de otros AINE, pero la información sobre dosis, duración del tratamiento, tipo de uso e indicación es a menudo limitada o inexistente. Además, los

datos relativos a los efectos secundarios gastrointestinales más frecuentemente asociados con el uso de AINE tales como la dispepsia rara vez se han reseñado en la literatura. Otros efectos secundarios asociados con el uso del AAS incluyen la hemorragia intracraneal, otras hemorragias no GI, zumbido de oídos, mareos, dolor de cabeza, problemas de audición, reacciones de hipersensibilidad y confusión mental, entre otros (12,13,14). Raramente se han recogido datos sobre la incidencia de estos efectos secundarios durante el uso del AAS a corto plazo.

Con objeto de investigar estos eventos adversos, dos reciente metanálisis han evaluado el perfil de seguridad del uso de la aspirina a corto plazo, a las dosis recomendadas para diversas indicaciones que no precisan prescripción. De acuerdo con los datos de 67 estudios facilitados por Bayer HealthCare, realizamos un metanálisis con los datos individuales de los pacientes de esos estudios. Los principales criterios de evaluación fueron los efectos adversos GI, mientras que los criterios de valoración secundarios fueron los efectos adversos no localizados en el tracto GI. Se incluyeron 6181 pacientes tratados con aspirina, 3515 con placebo, 1145 con paracetamol y 754 con ibuprofeno. La exposición a la aspirina fue de corta duración (el 82,5 % de los pacientes habían tomado una sola dosis). Los efectos adversos GI fueron más frecuentes con aspirina (9,9 %) que con placebo (9,0 %) (OR: 1,3, 95 % IC: 1,1 a 1,5). Los síntomas dispépticos fueron poco frecuentes (4,6 % en pacientes tratados con placebo) y los riesgos relativos para este efecto adverso con aspirina fueron de 1,3 (95 % IC: 1,1-1,06) frente a placebo, de 1,55 (IC: 0,7 a 3,3) frente a ibuprofeno y de 1,04 (IC: 0,8-1,4) frente a paracetamol. Hubo muy pocas complicaciones serias gastrointestinales (1 caso con aspirina; 3 casos con placebo). Finalmente, no se encontraron diferencias

para los efectos adversos no-GI y no hubo casos de hemorragia cerebral. El estudio concluyó que la administración a corto plazo, de dosis única sobre todo, de aspirina para el tratamiento del dolor, fiebre o resfriado se asociaba con un aumento pequeño, pero significativo, en el riesgo de sufrir dispepsia en relación con el placebo (12).

6

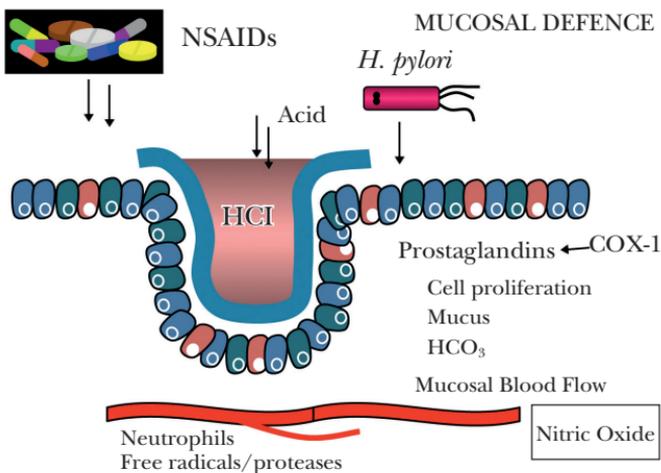
EFECTOS ADVERSOS
EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL
DE AINE Y ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
A DOSIS ALTAS (>500 mg)

Mecanismos

La rotura de la barrera epitelial del tracto gastrointestinal por la toma de AINE o AAS es casi universal, pero por lo general se repara rápidamente a través de un proceso que se llama «restitución» (15), que ocurre rápidamente sin necesidad de división celular. Esta acción requiere que la membrana basal esté intacta para que las células puedan migrar. Cuando el daño penetra más profundamente en la mucosa, pero no afecta a la muscular de la mucosa, la reparación se puede lograr dentro de uno a tres días mediante proliferación y restablecimiento de la arquitectura glandular. Cuando se forma una úlcera y la lesión alcanza la submucosa, la reparación puede llevar de semanas a meses, pues necesita el restablecimiento de la vasculatura con nuevos vasos sanguíneos. Un número de factores de crecimiento incluyendo el factor de crecimiento epidérmico y endotelial vascular están involucrados en el proceso de reparación de la úlcera (6). Las plaquetas parecen desempeñar un papel importante en la cicatrización de la úlcera fuera de su contribución a la homeostasis (16). Los mecanismos responsables de las lesiones ulcerosas inducidas por

AINE en el tracto GI no son todavía completamente entendidos, particularmente con respecto a las lesiones en el intestino delgado y grueso. Se entiende que, en general, los mecanismos asociados son de dos tipos, unos locales por acción tóxica sobre la mucosa y otros generales por los efectos sistémicos relacionados con la inhibición de prostaglandinas de la mucosa derivada de la inhibición de la COX-1 (figura 3).

Figura 3
MECANISMOS DE LESIÓN DE LOS AINE EN LA MUCOSA GASTRODUODENAL



Los efectos sistémicos de los AINE parecen tener un papel predominante. Este efecto sistémico puede ser la razón por la cual el uso de preparados de aspirina con cubierta entérica o administrados por vía parenteral o rectal produce úlceras gastroduodenales y sus complicaciones (6). Los nuevos AINE selectivos para inhibir la COX-2 (coxibs), cuyo uso se asocia a una menor incidencia de lesiones gastrointestinales, son una prueba de concepto que destaca la importancia de la inhibición de

COX-1 en el tracto gastrointestinal, y posiblemente en las plaquetas, en el daño y complicaciones por AINE y AAS (17). De hecho, la COX-1 se expresa constitutivamente en el estómago y plaquetas (6), mientras que la COX-2 no parece que se expresa o se expresa en niveles muy bajos. Datos experimentales señalan, sin embargo, que la COX-2 juega un papel importante en la curación de las úlceras ya establecidas (6). Así, la COX-2 aparece y se expresa rápidamente en respuesta a factores de crecimiento y citoquinas tras el daño tisular digestivo, y señalan que las prostaglandinas (PG) de ambas iso-enzimas de la COX son una fuente de prostanoides citoprotectoras. Los prostanoides (principalmente PGE2 y prostaciclina) tienen un papel importante para proteger la mucosa GI, estimulando la síntesis y la secreción de moco y bicarbonato, aumentando el flujo sanguíneo de la mucosa y la proliferación epitelial. El ácido y la infección por *H. pylori* pueden desempeñar un papel clave en la patogénesis de la lesión de la mucosa gastroduodenal, pero la bilis y las bacterias parecen los agentes intraluminales clave en la patogénesis de la lesión de la mucosa intestinal (18). La inhibición de la síntesis de prostanoides en la mucosa también da lugar a cambios importantes en la microcirculación GI, que parece desempeñar un papel crucial en la patogénesis de la úlcera (19). Además, la inhibición de la COX-1 bloquea la producción de TXA2, lo que aumenta el sangrado cuando la rotura de la mucosa alcanza un vaso de cierta significación. Las PG derivadas de la COX-2 se pueden generar en el margen de la úlcera y parecen jugar un papel importante en su cicatrización a través de la activación de la proliferación celular, la promoción de la angiogénesis y la restauración de la integridad de la mucosa (20). El flujo de sangre en la superficie luminal del estómago es esencial para la integridad de la mucosa.

Si el flujo de sangre disminuye, la mucosa se vuelve más susceptible a los ácidos y a la lesión inducida por pepsina. Los AINE y AAS disminuyen el flujo sanguíneo de la mucosa en el tracto GI superior. La inhibición de la síntesis de PGE2 y PGI2, que son vasodilatadores, inducida por AINE y AAS es probable que sea la causa subyacente de la isquemia focal producida por estos agentes. Los inhibidores selectivos de la COX-2 no reducen el flujo mucoso de sangre. Adicionalmente, los AINE también pueden estimular los leucocitos, sobre todo los neutrófilos, que se adhieren al endotelio vascular en la microcirculación GI lesionándolo (6,19,20). Los neutrófilos desempeñan un papel importante en la patogénesis de la lesión de la mucosa por AINE iniciando el daño de la mucosa vascular.

A nivel tópico, algunos de los AINE, en particular aquellos que son ácidos débiles, producen daño epitelial en los sitios de contacto con la mucosa GI (21). En los puntos donde el ácido está en contacto con la superficie de la mucosa, los AINE (incluyendo el AAS), que son ácidos débiles, permanecen en su forma no-ionizada y son lipofílicos en un entorno gástrico altamente ácido. Estas condiciones favorecen la migración y la entrada en las células epiteliales, donde, en un entorno no ácido de pH 7,4, los AINE se disocian en la forma ionizada con la captación subsecuente de hidrogeniones, lo cual origina lesión celular. Los AINE también pueden causar daño a la mucosa mediante la disminución de la hidrofobicidad del moco gástrico, permitiendo de esta manera al ácido gástrico y la pepsina endógena dañar al epitelio de la superficie (6). Además, se puede producir lesión de la mucosa como consecuencia de mecanismos indirectos a través de la lesión inducida por la bilis y el reflujo duodenogástrico (6,17,18). Los AINE pueden también desacoplar la respiración mitocondrial, lo que lleva a la

muerte celular (18). La lesión tóxica parece estar relacionada con el tiempo de contacto del fármaco. A nivel intestinal la circulación enterohepática de muchos AINE aumenta la exposición del epitelio intestinal a estos fármacos. Una vez que la permeabilidad de la mucosa aumenta, la bilis, el contenido enzimático intestinal y las bacterias penetran aumentando el daño mediante la inducción de inflamación. El aumento de la permeabilidad de la mucosa y la inflamación de la mucosa son a menudo silenciosas, y justifican efectos secundarios como la anemia, las hemorragias ocultas, la malabsorción y pérdidas de proteínas. Como era de esperar, los fármacos antiseoretos de ácido, sobre todo mediante la inhibición potente del mismo con inhibidores de la bomba de protones (IBP), reducen el daño tisular de la mucosa gastroduodenal, pero no ofrecen protección al intestino distal (22).

Efectos clínicos

El tratamiento con AINE se asocia a efectos secundarios en diversos órganos y sistemas, destacando de entre ellos las complicaciones del tubo digestivo. Son bien conocidas las complicaciones ulcerosas del tracto digestivo superior, pero no se debe olvidar que hoy existe evidencia para señalar que los AINE también se asocian a complicaciones del tramo digestivo inferior (23). Los estudios endoscópicos, que a menudo se centran en los marcadores subclínicos como petequia o erosiones, son abundantes, pero la relevancia clínica no está clara, ya que las lesiones endoscópicas son comunes, pero rara vez se correlacionan con los síntomas o los resultados clínicos graves (1,17). A pesar de que los eventos clínicos graves y sobre todo el desenlace fatal de un sangrado gastrointestinal o

perforación son relativamente poco frecuentes, el manejo clínico de los pacientes que necesitan medicamentos antiinflamatorios está guiado por estos efectos adversos gastrointestinales clínicamente relevantes. Por lo general, los pacientes que toman AINE se quejan de dispepsia (a menudo sin relación con la presencia de lesiones de la mucosa). En el tracto digestivo superior, un 1-1,5 %, y año de los pacientes tratados con AINE desarrollarán complicaciones graves como hemorragia y perforación, mientras que un 30 % desarrollarán úlceras gastroduodenales. Muchas de estas úlceras son asintomáticas, ignorando su significado clínico, pero se considera que algunas de ellas desarrollarán las complicaciones anteriormente reseñadas (1,17).

Las lesiones endoscópicas y las complicaciones del tracto GI superior con los inhibidores selectivos de la COX-2 son significativamente menores. Así, se han indicado tasas en los pacientes tratados con celecoxib de 0,1/100 pacientes-año en comparación con los AINE no selectivos de 0,8/100 pacientes-año. Un metanálisis y otros muchos estudios similares así lo atestiguan (1,17,24). Estudios epidemiológicos recientes han confirmado que el uso de coxib se asocia con un pequeño o ningún aumento en el riesgo relativo (RR) de hemorragia digestiva alta (25). El uso concomitante de AAS a dosis bajas y AINE o coxib se asocia a incremento del riesgo de un evento adverso GI en el tracto gastroduodenal. Este efecto se ha visto tanto en ensayos clínicos como epidemiológicos (24,25,26).

A nivel del tracto GI inferior ya se ha señalado que los AINE aumentan la permeabilidad de la mucosa e inducen inflamación. Se pueden producir sangrado GI clínicamente significativo y perforación, diarrea, ulceración de la mucosa, enfermedad diverticular sintomática y estenosis debido a los diafragmas fibrosos (23). La frecuencia

de estos eventos no ha sido bien estudiada, pero las estimaciones sugieren que las complicaciones gastrointestinales más allá del duodeno representan el 25-50% de todas las complicaciones gastrointestinales asociadas a AINE (23). Dos estudios epidemiológicos han demostrado que la aspirina en dosis regulares y bajas se asoció con un aumento de complicaciones del tracto gastrointestinal inferior (27,28). Por último, se debe señalar que los AINE pueden inducir un brote de la enfermedad inflamatoria intestinal (29).

Los coxibs han mostrado, en general, un mejor perfil de seguridad en el tracto GI inferior en comparación con los AINE no selectivos (24). Los estudios realizados con cápsula endoscópica compararon la incidencia de las lesiones del intestino delgado con AINE no selectivos más un IBP frente a celecoxib, indicando un mejor perfil de seguridad con este último (30). Los datos obtenidos de diferentes estudios han demostrado que el celecoxib se asocia con una reducción del riesgo y una menor proporción de la anemia que los AINE tradicionales (23). Un análisis *post-hoc* del ensayo VIGOR reveló una menor incidencia de eventos serios del tracto GI inferior con rofecoxib en comparación con naproxeno (0,41 vs. 0,89 % pacientes-año; RR 0,46; 95 % IC 0,22-0,93) (31). El estudio MEDAL, por su parte, señaló que en términos de complicaciones del tracto GI superior e inferior no hubo diferencias entre diclofenaco y etoricoxib, si bien se ha de señalar que diclofenaco es el AINE tradicional con un perfil de mayor selectividad para COX-2 (32). El estudio más reciente (el estudio CONDOR) ha señalado que celecoxib, a dosis de 200 mg dos veces al día, se asocia a una menor frecuencia de complicaciones del tracto GI en su conjunto, incluyendo sobre todo descensos de hemoglobina $\geq 2\text{gr/dL}$, frente a diclofenaco 75 mg/12 horas más

omeprazol 20 mg/día (33). Los estudios existentes señalan que la frecuencia de complicaciones o de efectos adversos de relevancia clínica localizados en el tramo digestivo inferior podrían suponer hasta el 50 % de todas las complicaciones digestivas por AINE, pero la magnitud de este efecto secundario dista de estar claro. Un reciente estudio español señala que el 5 % de todos los pacientes que desarrollan hemorragias digestivas altas o bajas y casi el 30 % de los que desarrollan perforación gastrointestinal asociadas a AINE fallecen, lo cual determina que al menos 15 de cada 100 000 personas que toman AINE o aspirina durante > 30 días por año fallecen como consecuencia de las complicaciones gastrointestinales (34).

No todos los pacientes que toman AINE sufren complicaciones con igual frecuencia. Los factores de riesgo para complicaciones gastrointestinales por AINE están bien determinados e incluyen la edad (> 65 años), la existencia de historia previa o de complicación ulcerosa, la utilización concomitante de 2 AINE, incluido ácido acetilsalicílico, la administración simultánea de corticosteroides o de anti-coagulantes y la coexistencia de enfermedad grave. La historia previa de hemorragia digestiva alta por úlcera se considera el factor más importante. Finalmente, como ya se ha señalado, no todos los AINE presentan el mismo riesgo de complicaciones gastrointestinales (tabla 1).

Tabla 1
EVALUACIÓN DEL RIESGO GASTROINTESTINAL

Alto	Antecedente de úlcera péptica complicada. Empleo de anticoagulantes. O combinación de > 2 factores de riesgo descritos abajo.
Medio	Pacientes no anticoagulados ni con antecedentes de úlcera complicada, pero que presentan algún factor de riesgo aislado, como edad superior a 65 años, historia de úlcera no complicada, coterapia con AAS, corticoide, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, comorbilidad grave.
Bajo	Pacientes sin factores de riesgo.

EFECTOS CARDIOVASCULARES DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico en el sistema cardiovascular

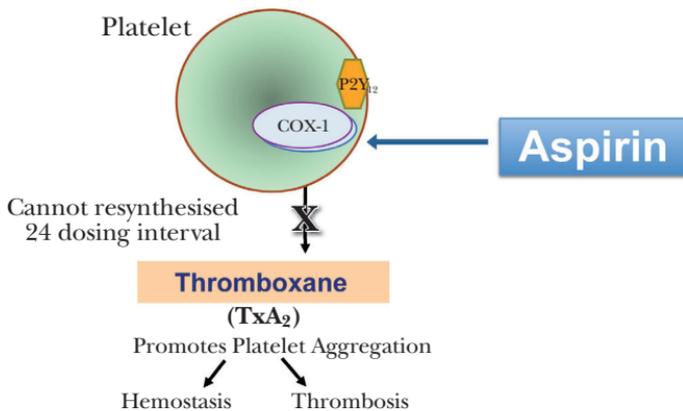
Las plaquetas juegan un papel clave en el proceso de aterotrombosis y, sobre todo, en su acción procoagulante con formación del trombo vascular en el momento de la ruptura de la placa de ateroma dentro del sistema circulatorio. La aspirina induce un defecto funcional permanente en las plaquetas, debido a la inactivación irreversible de la actividad de la COX-1. El mecanismo de inactivación permanente de la actividad de COX por la aspirina se ejecuta a través del bloqueo del canal de la COX por acetilación de un residuo de serina crítico (Ser529 en la COX-1), e impedir el acceso del sustrato (AA) al sitio catalítico de la enzima (35).

La administración de aspirina una vez al día es suficiente para inhibir la función y la actividad plaquetaria dependiente de la COX-1 (36) para la vida completa de la misma, ya que al carecer de núcleo no puede resintetizar nueva enzima. La inactivación de COX-1 por la aspirina tiene implicaciones clínicas importantes. El fármaco se absorbe rápidamente en el estómago y el intestino supe-

rior. Los niveles plasmáticos máximos se producen 30 minutos después de la ingestión de la aspirina, y la inhibición de la función plaquetaria de TXA₂ dependiente se logra en una hora, siempre y cuando su administración sea en forma de tableta sin cubierta entérica. La farmacocinética y farmacodinamia de este compuesto son totalmente diferentes si se administra con cubierta entérica (p. ej., Adiro®), como luego veremos. La biodisponibilidad oral de los comprimidos regulares de aspirina es de aproximadamente el 40-50 % y la recuperación de la función plaquetaria es rápida tras la interrupción del fármaco y ocurre al cabo de unos 3 días (37) (figura 4). Otros fármacos como los AINE tienen capacidad para inactivar la COX-1, pero no lo hacen de manera irreversible. Dado que los AINE clásicos inhiben al mismo tiempo la actividad COX-2 responsable de la producción de prostaciclina por parte del endotelio vascular, pueden resultar efectos protrombóticos y ser cardiotóxicos (38).

Ensayos aleatorizados controlados con placebo han demostrado que la aspirina es un agente antitrombótico eficaz cuando se usa a largo plazo en dosis que varían entre 30, 50 y 100 mg una vez al día (39). Los efectos clínicos de diferentes dosis de aspirina se han comparado directamente en un número relativamente pequeño de ensayos aleatorizados. Un estudio en el Reino Unido-TIA (40) (300 vs. 1200 mg diarios) y el Trial Study TIA holandés (30 vs. 283 mg al día) (41) no encontraron ninguna diferencia significativa en la eficacia entre estos regímenes. Por otra parte, dado que se conoce bien que los efectos adversos en el tracto gastrointestinal son dosis dependientes, a día de hoy se ha extendido de manera notable el uso de dosis bajas para esta indicación de profilaxis cardiovascular (42). En resumen, la saturabilidad del efecto antiplaquetario de la aspirina a dosis bajas, la falta

Figura 4
MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ASPIRINA EN LA PLAQUETA



de una relación dosis-respuesta y la dependencia de la dosis de sus efectos secundarios apoyan el uso de la dosis más baja de aspirina (50-100 mg al día) en tratamientos a largo plazo. Este enfoque es actualmente la estrategia más adecuada para maximizar su eficacia y minimizar su toxicidad (3). Se han descrito pacientes resistentes a la acción de la aspirina, principalmente relacionados con la incapacidad de la aspirina para proteger a los individuos de las complicaciones trombóticas. Cabe señalar que el hecho de que algunos pacientes pueden experimentar episodios vasculares recurrentes a pesar de la terapia con aspirina debiera referirse más bien como «fracaso del tratamiento», en lugar de la resistencia a la aspirina (43). Esta situación clínica encierra posiblemente situaciones clínicas diversas, y la falta de evaluación bioquímica de cumplimiento adecuado de la prescripción puede ser uno de los problemas de la falta de respuesta. Por otro lado, el uso de algunos AINE, como ibuprofeno o naproxeno, puede limitar los efectos antiplaquetarios de la

aspirina y contribuir a muchos casos de la llamada resistencia a la aspirina. Esto es debido a la competencia de un sitio de acoplamiento común dentro del canal de la COX-1 entre ambos fármacos (43,44).

Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular

La eficacia y seguridad de la aspirina están documentadas a partir del análisis de aproximadamente 70 ensayos clínicos aleatorios que incluyeron a más de 115 000 pacientes en riesgo (45). La eficacia de la aspirina ha sido probada tanto en individuos de bajo riesgo, aparentemente sanos, hasta en pacientes de alto riesgo que han presentado un infarto agudo de miocardio o un accidente cerebrovascular isquémico agudo previo. Los ensayos han sido de duración variable desde algunas semanas hasta los diez años. Aunque el AAS ha demostrado ser eficaz en la prevención de eventos vasculares fatales y/o no fatales, principalmente en los ensayos de prevención secundaria, tanto el tamaño de los efectos proporcionales como los beneficios absolutos de la terapia antiplaquetaria son diferentes. En los seis ensayos de prevención primaria que englobaron a 95 000 individuos de bajo riesgo (660 000 personas-año, 3554 eventos vasculares graves) (4), la aspirina produjo una reducción significativa en los eventos vasculares graves (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte vascular) partiendo de una tasa anual del 0,57 % hasta el 0,51 %. Este efecto protector se debió principalmente a una reducción en el infarto de miocardio no fatal, del 0,23 % al 0,18 % anual. No hubo una reducción en la mortalidad vascular y derrame cerebral. Como efecto contrapuesto, el tratamiento con aspirina aumentó la tasa de hemorragia GI desde un

0,07 % sin tratamiento (placebo) a 0,1 % por año (4,5). La publicación más reciente de la colaboración trialista antitrombótica (ATT) mostró que en la prevención primaria y sin patología previa la aspirina es de valor neto incierto en cuanto a la reducción en los eventos oclusivos (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte vascular), por lo que el tratamiento debe ser balanceado frente al aumento de eventos hemorrágicos mayores, sobre todo GI. Se demostró que los factores de riesgo para eventos coronarios también son factores de riesgo de sangrado digestivo (4,5). Por todas estas razones, los resultados de los ensayos actualmente disponibles no parecen justificar las directrices generales que señalan el uso rutinario de aspirina en individuos sanos por encima de un nivel moderado de riesgo coronario, a menos que los beneficios adicionales a largo plazo de la terapia con aspirina se asienten sólidamente (45-49).

Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular

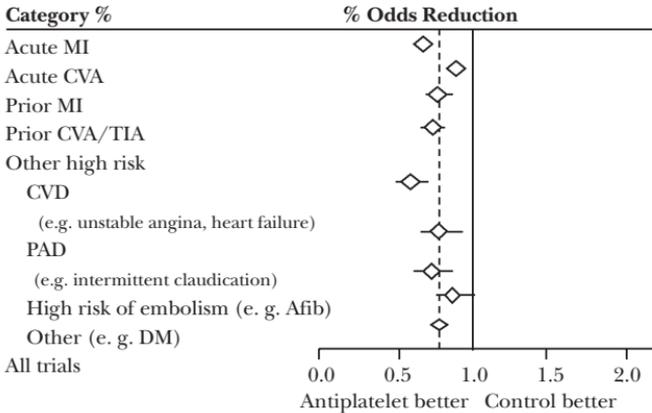
Aspirina representa la primera opción para la prevención secundaria de eventos vasculares recurrentes en pacientes que han sufrido previamente un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular isquémico. Aspirina sigue siendo la piedra angular del tratamiento antiplaquetario en pacientes con síndrome coronario agudo y el infarto agudo de miocardio, tal y como han demostrado 16 ensayos de prevención secundaria (17 000 personas, 3306 eventos vasculares) (4,5) (figura 5). La reducción absoluta del riesgo es claramente superior en prevención secundaria que en prevención primaria (beneficios absolutos de 1 % y año en prevención secundaria frente al 0,06 % anual en prevención primaria), a pesar

Figura 5

EFFECTOS DE LA ASPIRINA EN LA PREVENCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

Aspirin Evidence: Secondary Prevention

Effect of antiplatelet treatment* on vascular events**



* Aspirin was the predominant antiplatelet agent studied.

** Include MI, stroke, or death.

Antithrombotic Trialist Collaboration. *BMJ* 2002;324:71-86.

MI = Infarto de miocardio; CVA = Cerebro vascular agudo; TIA = Accidente isquémico transitorio cerebral; CVD = Enfermedad cardiovascular; DM = Diabetes mellitus; PAD = Enfermedad arterial periférica.

de que proporcionalmente la reducción del riesgo es similar en ambos contextos (5). En el accidente cerebrovascular isquémico agudo, el tratamiento con aspirina dentro de las 48 h del inicio de los síntomas hasta 2-4 semanas de terapia obtiene un beneficio tangible cuantificado en términos absolutos con nueve muertes menos o accidentes cerebrovasculares no fatales por cada 1000 pacientes en el primer mes de la terapia con aspirina (45). En términos de eventos vasculares mayores, los efectos protectores de aspirina se traducen en evitar 36 eventos por cada 1000 pacientes con infarto de miocardio previo, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transi-

torio, tratados durante aproximadamente 30 meses, y en 50 eventos por cada 1000 pacientes con angina inestable tratados durante 6 meses (5,45).

Terapia combinada en prevención secundaria

El ensayo CURE estudió los efectos de clopidogrel, además de aspirina, en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. El ensayo demostró que la terapia antiplaquetaria dual tiene efectos beneficiosos, si bien el riesgo de hemorragia mayor también se incrementó (50). El ensayo PLATO evaluó los efectos de ticagrelor o clopidogrel en la adicción a la aspirina en pacientes con síndrome coronario agudo reciente. A los 12 meses de seguimiento, el ticagrelor redujo significativamente la mortalidad vascular y el infarto de miocardio. Aunque el estudio no logró demostrar o excluir un efecto sobre el ictus no mortal, la tasa de muerte por cualquier causa se redujo también significativamente. El tratamiento con este fármaco también se asoció con una mayor tasa de hemorragia grave (51). El ensayo TRITON-TIMI evaluó prasugrel frente a clopidogrel como co-terapia asociada a aspirina en pacientes con síndrome coronario agudo, sometidos a una intervención coronaria percutánea. Prasugrel redujo significativamente la incidencia de infarto agudo de miocardio, a expensas de un aumento de las hemorragias graves. El ensayo no logró demostrar o excluir un efecto beneficioso sobre el ictus no fatal (52,53).

8

EFECTOS ADVERSOS
EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL
DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
A DOSIS CARDIOVASCULARES

El factor principal que limita el uso generalizado de la aspirina es la preocupación por el desarrollo de complicaciones gastrointestinales, sobre todo hemorragias. El AAS o aspirina se ha asociado también con perforación gastrointestinal, pero este es un evento raro y la gran mayoría de las complicaciones son hemorragias localizadas en el tracto gastrointestinal superior (esófago, estómago y duodeno).

**Daño gastrointestinal superior
relacionado con la aspirina**

La terapia con aspirina se ha asociado con un amplio espectro de lesiones y una variedad de eventos adversos en el tracto gastrointestinal superior, desde lesiones menores tales como erosiones o petequias a daños más graves, incluyendo úlceras, complicaciones (hemorragia o perforación) e incluso muerte (54). Los síntomas gastrointestinales son frecuentes, pero a menudo son mal interpretados o pasan desapercibidos o son atribuidos a otras patologías. El reflujo gastroesofágico (pirosis y/o regurgitación) y los síntomas de dispepsia (incluyendo

malestar epigástrico, eructos, distensión abdominal, saciedad temprana y náuseas posprandial) son los más prevalentes, y pueden estar presentes en hasta el 15-20 % de los pacientes tratados con aspirina (55,56).

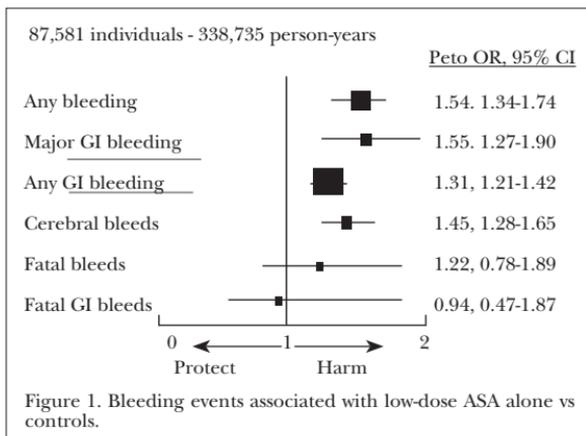
Un problema importante asociado a la presencia de síntomas GI superiores es que estos pueden condicionar una mala adherencia o la interrupción de la terapia. Algunos autores han señalado tasas de interrupción de alrededor del 50 % en los usuarios de aspirina (57,58). Por otra parte, la interrupción del tratamiento con aspirina ha demostrado ser un predictor independiente de un aumento en las tasas de mortalidad después del síndrome coronario agudo (59). Una revisión sistemática de la evidencia publicada previamente señala que la interrupción del tratamiento con aspirina se asoció a un aumento de tres veces en el riesgo de sufrir efectos cardiovasculares (60). En prevención secundaria, la interrupción de la aspirina se asoció con un aumento del 40 % en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico/accidente isquémico transitorio (61). Por lo general, la presencia de los síntomas GI superiores está poco correlacionada con la presencia de daño de la mucosa (62). Los estudios endoscópicos han demostrado una alta prevalencia de erosiones (60 %) en la mucosa gastroduodenal en pacientes tratados con aspirina, si bien su relevancia clínica, como ya se ha señalado, es dudosa. Aunque menos frecuente, el uso de aspirina también puede asociarse a úlceras gastroduodenales. Dos estudios (55,63) hallaron una prevalencia similar de úlcera péptica gastroduodenal del 11 % (95 % IC, 6,3 a 15,1 %), mientras que la incidencia de úlcera péptica en un periodo de 3 meses fue del 7 % (95 % IC, 2,4 a 11,8 %) en los pacientes que toman aspirina sin gastroprotectores. La gran mayoría de úlceras gastroduodenales asociadas a aspirina suelen ser asintomáticas,

son razonablemente pequeñas, y probablemente curan en un periodo de semanas a 1-2 meses tras la interrupción del tratamiento. Un reciente metanálisis de 64 ensayos aleatorizados controlados (46) estimó que el riesgo medido en forma de Odds ratio para hemorragia digestiva grave en los usuarios de aspirina fue del 1,55 (95 % IC: 1,27 a 1,90) (figura 6). El exceso de riesgo medio estimado para úlcera sintomática o complicada relacionada con aspirina fue de 5 casos por cada 1000 usuarios y año (65).

Figura 6

METANÁLISIS DE ESTUDIOS DE PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR
VALUANDO EL RIESGO DE COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

Meta-analysis RCTs in CV studies with ASA



Lanas et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Sep;9(9):762-8

La perforación de úlcera péptica gastroduodenal es una complicación menos frecuente que el sangrado. La incidencia y la mortalidad por perforación asociada a úlcera péptica se relacionan con la vejez y la comorbilidad

asociada (66). La muerte es, obviamente, el peor efecto de las complicaciones gastrointestinales. Sin embargo, la mortalidad relacionada con la aspirina es escasa. Un estudio de mortalidad recopiló información sobre las complicaciones GI y muertes atribuidas al uso de AINE/aspirina en 197 hospitales del sistema sanitario español (34). En 2001, el año al que hace referencia el estudio, alrededor del 5 % de los pacientes españoles tomaban aspirina en prevención secundaria cardiovascular. Las complicaciones del tracto gastrointestinal superior predominaron sobre las del tracto GI inferior. El estudio señaló que entre el 8,2 y el 12,2 % de los pacientes hospitalizados que desarrollaron una úlcera sangrante confirmada por endoscopia y que posteriormente murieron se asociaron al tratamiento con aspirina. En este escenario y extrapolando estos datos, en España cada año hay 321 sangrados graves (hospitalizados) gastrointestinales y 18 muertes por cada 100 000 de usuarios de aspirina a dosis bajas (34).

Daño en el tracto GI inferior relacionados con aspirina

Hay evidencia de que los AINE y/o aspirina se asocian con complicaciones del tracto GI inferior desde principios de los noventa. La evidencia reciente indica que la aspirina puede dañar el tracto GI por debajo del ángulo de Treitz. El tratamiento con aspirina a largo plazo puede asociarse a pérdida de proteínas y hemorragia intestinal oculta que podrían contribuir al desarrollo de hipoalbuminemia y anemia por deficiencia de hierro (67). Los datos actuales sugieren que el uso de AINE aumenta el riesgo de hemorragia digestiva baja y perforación en una medida similar a la observada en el tracto gastrointestinal superior (32). Una revisión sistemática encontró un

pequeño aumento de pérdida de sangre en heces (0,5 a 1,5 ml por día) en usuarios de aspirina a dosis bajas (68). Un estudio realizado en voluntarios sanos demostró que aspirina con cubierta entérica, incluso en dosis bajas, se asocia con daño en el 50 % de los voluntarios, y algunos de ellos desarrollaron úlcera en su intestino delgado (69). Un estudio reciente (*Health Professionals Follow-up Study*) ha investigado la relación entre el uso de aspirina y el desarrollo de diverticulitis y sangrado diverticular riesgo. El estudio llegó a la conclusión de que el uso de aspirina se asoció con un aumento significativo de los dos eventos (70).

Factores de riesgo asociados con la hemorragia digestiva en los usuarios de aspirina a dosis cardiovasculares

Hay algunos factores clínicos que exponen a los pacientes en tratamiento con aspirina a un mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales superiores. Los factores de riesgo asociados con la hemorragia digestiva alta se han descrito en la literatura, no son muy diferentes a los de los AINE y están recogidos en la tabla 1 (54,71). Otros factores de riesgo reportados incluyen el uso de la terapia dual antiplaquetaria, antecedentes de alcoholismo activo, el uso concomitante de anticoagulantes (New York Heart Association clase III o IV), diabetes, insuficiencia renal y raza no blanca (72). Un estudio reciente realizado en pacientes tratados con aspirina señaló que los portadores del alelo IL-1beta-511 T se asociaron con úlcera péptica. Otros estudios en marcha están buscando polimorfismos genéticos que confieran aumento del riesgo de complicaciones gastrointestinales asociadas a la toma de AINE o aspirina (73). Obviamente, se precisan muchos más estudios en esta área para poder sugerir que dicha línea puede tener implicaciones clínicas.

Otras complicaciones hemorrágicas

El aumento de riesgo para otras hemorragias importantes con el uso de AAS se centra fundamentalmente en ictus hemorrágicos u otras hemorragias extracraneales graves (en la mayoría de los estudios definidas como hemorragias que requieren transfusión o resultado de muerte). En cualquier caso, es importante señalar que los episodios de hemorragia extracraneal son reportados de manera no bien definida en la mayoría de los ensayos, ya que en solo cinco de los ensayos de prevención secundaria se analizaron estos eventos.

Implicaciones económicas del uso de aspirina a dosis bajas

El uso eficiente de los recursos de atención en salud a través de la promoción de terapias cardiovasculares con índices favorables de rentabilidad es de particular importancia, dado el gran número de pacientes a los que se podrían aplicar estas terapias. Las implicaciones económicas de los tratamientos para la enfermedad de la arteria coronaria es cada vez más importante a nivel mundial y los costes anuales asociados enormes. El coste-efectividad de los tratamientos antiagregantes estándar depende del equilibrio entre cuatro factores: riesgos de episodios isquémicos, complicaciones hemorrágicas, el impacto sobre la eficacia clínica y los costes (53). Los cambios en el coste comercial de un medicamento influyen claramente en la evaluación de la rentabilidad. La disponibilidad de fármacos baratos como aspirina o clopidogrel genéricos solo fortalece perfiles favorables de coste-efectividad si los efectos beneficiosos superan claramente los efectos adversos.

En prevención primaria se recomienda aspirina a dosis bajas en las guías clínicas en pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria y con bajo riesgo de hemorragia gastrointestinal (74). La aspirina aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal, y, por tanto, su beneficio neto depende de la magnitud de ambos riesgos cardiovasculares y sangrado GI. Aunque la aspirina es un fármaco de bajo coste, el número de pacientes que necesitan ser tratados para prevenir un evento isquémico es alto y varía mucho según el riesgo inicial. El resultado de un análisis de coste-efectividad de aspirina a dosis bajas para la prevención primaria realizada en cuatro países europeos demostró un ahorro de costes en comparación con la ausencia de tratamiento en pacientes con riesgo moderado de infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. El resultado fue favorable económicamente para la aspirina en todos los países cuando el riesgo anual de un paciente fue $> 1\%$ (75). En cualquier caso, debido a las diferencias en los resultados clínicos de los ensayos de prevención primaria con aspirina en cuanto al género, los análisis de coste-efectividad deben efectuarse por separado para hombres y mujeres. Un análisis basado en modelos para varones en los EE.UU. señaló que la terapia con aspirina es coste-efectiva frente a no tratamiento en los mayores de 45 años de edad cuando el riesgo a 10 años de desarrollar enfermedad cardiovascular fue $> 7,5\%$ (76). La aspirina parece, pues, ser coste-efectiva en pacientes en los que el riesgo de eventos isquémicos es moderadamente alto y el riesgo de eventos de sangrado bajo (menos de 2,5 casos de hemorragia gastrointestinal por cada 1000 pacientes por año) (77). Un análisis de coste-utilidad mostró que el uso de aspirina parece tener un resultado positivo para las mujeres de edad avanzada con riesgo cardiovascular moderado. Esta conclusión se ve

limitada por la evidencia disponible, que procede solamente del estudio de la cohorte americana denominada Women's Health Study (78). Con todos estos datos, es correcto afirmar que la aspirina está indicada para las mujeres en mayor riesgo de accidente cerebrovascular, pero no debería ser prescrita a mujeres de bajo riesgo, incluidas las mujeres más jóvenes.

En la prevención secundaria los agentes antiplaquetarios con diferente mecanismo de acción son el tratamiento fundamental en este contexto. Los análisis de coste-efectividad se han basado en los datos de algunos estudios en población general con eventos previos y en el subgrupo de pacientes sometidos a tratamiento coronario percutáneo tras presentar un accidente vascular coronario (53). Varios análisis realizados han demostrado que el clopidogrel más aspirina es una estrategia de tratamiento rentable en comparación con la aspirina sola (79-82). En los pacientes con enfermedad coronaria establecida, un metanálisis de 16 ensayos clínicos con aspirina demostró una reducción absoluta del 1,5 % anual y la reducción relativa del 20 % en eventos cardiovasculares frente a placebo (4). La aspirina es siempre una estrategia económicamente dominante frente a no tratamiento. La asociación de nuevos agentes antiplaquetarios con aspirina se ha comparado también con el tratamiento estándar en este contexto. La terapia antiplaquetaria dual de prasugrel con aspirina se comparó con aspirina más clopidogrel (83). Prasugrel demostró ser clínica y económicamente favorable en comparación con clopidogrel en pacientes que recibieron un *stent*. La monoterapia con clopidogrel se comparó frente a aspirina en el ensayo CAPRIE en pacientes con infarto de miocardio reciente, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica sintomática (84). El tratamiento con clopidogrel no fue favo-

rable para los pacientes con infarto de miocardio previo, y la aspirina se encontró que era a la vez más eficaz y menos costosa que el clopidogrel. En un estudio de coste-efectividad basado en el modelo del estudio CAPRIE limitado a pacientes con accidente cerebrovascular previo, clopidogrel fue más rentable frente a aspirina (85). Con todos estos datos, se puede señalar que la aspirina ha demostrado ser coste-efectiva y ahorra costes en la prevención y en la terapia combinada con otros agentes antiplaquetarios en la prevención secundaria tras un síndrome coronario agudo. Debido al creciente número de pacientes con enfermedad cardiovascular, la eficacia de nuevos agentes antiplaquetarios debe ser evaluada tomando en consideración las consecuencias económicas para garantizar un uso eficiente de los recursos sanitarios, que no son ilimitados.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL

Factores de riesgo modificables

Como se ha descrito anteriormente, algunos factores de riesgo para eventos coronarios son también factores de riesgo de hemorragia. La evaluación del riesgo individual CV y GI con diferentes herramientas disponibles y la reducción del riesgo con medidas modificables como un estilo de vida saludable, dejar de fumar, reducir la obesidad o el tratamiento con estatinas, entre otras medidas, son obligatorios en la prevención primaria y secundaria de eventos CV.

Para evitar el riesgo de complicaciones gastrointestinales, se recomienda (53,54):

a) utilizar la dosis más baja eficaz (≤ 100 mg/día) (la toxicidad es dosis dependiente); *b)* coterapia con fármaco gastroprotector en pacientes con antecedentes de úlcera péptica o que reciban tratamiento con AINE no selectivos o COX-2 selectivos u otro agente antitrombótico; *c)* la erradicación de *Helicubacter pylori* en el caso de historia de la úlcera péptica gastroduodenal; *d)* evitar el uso concomitante de otros inhibidores reversibles de la COX-1, tales como el naproxeno o ibuprofeno. Se ha sugerido que la interacción entre el naproxeno y la aspirina es menor al dar naproxeno dos horas después de la aspirina, pero los datos son inciertos al respecto.

Estrategias de prevención de la hemorragia gastrointestinal con agentes antisecretores

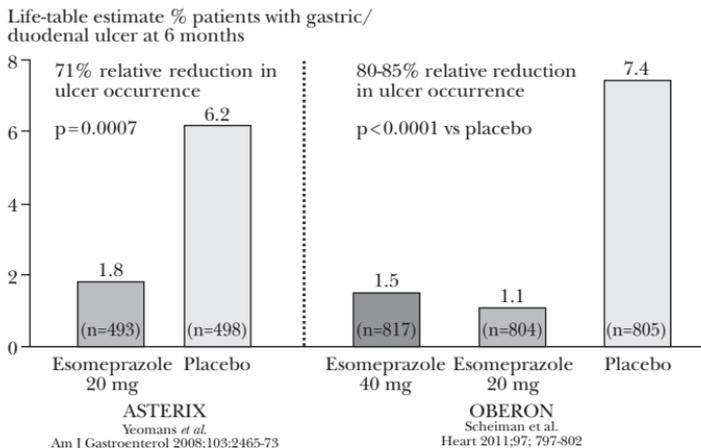
Todos los usuarios de aspirina deben ser evaluados por su médico para detectar la presencia de uno o más factores de riesgo de hemorragia por úlcera péptica. Las principales estrategias propuestas para reducir la hemorragia digestiva alta en los usuarios de aspirina de alto riesgo incluyen la reducción de los factores modificables de riesgo (apartado anterior), el uso de un agente antiplaquetario alternativo (como clopidogrel), o, mejor, la coterapia con un agente de protección gástrica y en su caso la erradicación de *H. pylori*. La coterapia con IBP es actualmente la estrategia más utilizada para reducir las complicaciones gastrointestinales relacionadas con la aspirina en pacientes de alto riesgo. Las dosis utilizadas son habitualmente omeprazol 20 mg/día o dosis equivalente de otros IBP. Otros agentes protectores gástricos, como son los antagonistas de los receptores H₂ de histamina o el misoprostol, también se han considerado, pero su eficacia es menor.

Sobre la base de los estudios epidemiológicos, estudios endoscópicos y los ensayos clínicos en pacientes de alto riesgo, un consenso de expertos de varias sociedades científicas recomienda el uso de IBP para prevenir complicaciones gastrointestinales asociadas al uso de aspirina a dosis bajas (86) (figura 7). La utilización de inhibidores plaquetarios alternativos como clopidogrel es también recomendada por las guías clínicas internacionales actuales para pacientes que no pueden tomar aspirina debido a su intolerancia GI. Esta no parece hoy una estrategia tan clara.

El estudio CAPRIE referido anteriormente (84) reveló que clopidogrel se asoció significativamente con una menor incidencia de la dispepsia que la aspirina (15,01 % vs. 17,06 %), con un menor sangrado en el tracto gastrointes-

Figura 7
EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE UN IBP (ESOMEPRAZOL)
EN LA INCIDENCIA DE ÚLCERA GASTRODUODENAL
EN PACIENTES QUE TOMAN ASPIRINA

Ulcer incidence in low-dose ASA-treated patients



tinal. Por otra parte, un estudio aleatorizado doble ciego con ácido acetilsalicílico más esomeprazol frente a clopidogrel solo y un seguimiento de 12 meses en pacientes con pruebas negativas para *H. pylori* e historia de úlcera sangrante anterior observó hemorragia por úlcera péptica recurrente en el 0,7 % de los pacientes en el grupo de aspirina más esomeprazol, frente al 8,6 % en el grupo de clopidogrel solo (87). Otros dos estudios de casos y controles han informado que el tratamiento con clopidogrel se asoció con un mismo riesgo relativo de hemorragia por úlcera que aspirina a dosis bajas (88,89). Sobre la base de estos datos, un consenso de expertos señaló que la sustitución de la aspirina por clopidogrel no es una estrategia recomendada para reducir el riesgo de hemorragia por úlcera recurrente en pacientes de alto riesgo y es inferior a la combinación de aspirina más IBP (86).

Erradicación de *Helicobacter pylori*

Aunque *H. pylori* es un factor de riesgo conocido frecuentemente por hemorragia digestiva alta en los usuarios de aspirina, el efecto real de la erradicación del *H. pylori* para reducir el riesgo de sangrado sigue siendo poco clara. Un estudio concluyó que, en los pacientes de alto riesgo, el riesgo de recurrencia de hemorragia por úlcera péptica tras 6 meses de tratamiento fue similar entre los pacientes que recibieron las dosis estándar de omeprazol (20 mg/día) en comparación con los que recibieron el tratamiento para erradicar la infección por *H. pylori* solo (90). Por el contrario, otro estudio con un solo año de seguimiento mostró una alta recurrencia de úlcera péptica sangrante en los pacientes que recibieron solo el tratamiento de erradicación del *H. pylori* en comparación con aquellos que recibieron tratamiento de erradicación del *H. pylori* más IBP (91). En un reciente esfuerzo por responder a esta pregunta, una revisión sistemática de la literatura señaló que los datos actualmente disponibles no son suficientes para determinar la influencia real de la infección por *H. pylori* en la hemorragia digestiva alta en los usuarios de aspirina y también que la creencia actual de que *H. pylori* es un factor de riesgo para la hemorragia digestiva alta en pacientes que están en terapia con AAS no está respaldada por la muy limitada evidencia disponible (92). Recientemente se han publicado los datos del seguimiento a 10 años de una cohorte de pacientes con antecedentes de hemorragia por úlcera péptica en tratamiento con aspirina a dosis bajas después de la erradicación de *H. pylori*. Los niveles de recurrencia de hemorragia en esta cohorte fueron similares a los de la población general, de similar edad en tratamiento con aspirina. Debe tenerse en

cuenta que el estudio no fue aleatorizado (93) y que se necesitan más estudios para confirmar si la estrategia de erradicación de *H. pylori* es una terapia coste-efectiva para la reducción de úlcera sangrante en usuarios de aspirina de alto riesgo. Sobre la base de los datos disponibles, en mi opinión, un IBP parece necesario para reducir las complicaciones de úlceras en pacientes de alto riesgo que toman AAS a dosis bajas.

Cambio del ácido acetilsalicílico por otro agente antiplaquetario

La aspirina está relativamente contraindicada en pacientes con alergia conocida a AINE y en pacientes con el síndrome de asma, rinitis y pólipos nasales. En este contexto, la administración de clopidogrel sigue siendo una opción razonable. El clopidogrel inhibe la agregación plaquetaria a través de la inhibición selectiva e irreversible del receptor P2Y₁₂ de difosfato de adenosina y se metaboliza en el metabolito activo por las enzimas del sistema del citocromo P450, principalmente CYP2C19 (53). Otros fármacos que se metabolizan por el CYP2C19 podrían competir, inhibir la enzima y afectar el metabolismo de clopidogrel. Los estudios observacionales han sugerido que el uso de un IBP en combinación con clopidogrel podría estar asociado con un mayor riesgo relativo de eventos CV adversos. Los análisis *post-hoc*, sin embargo, no han demostrado una interacción clínicamente significativa (94). El estudio COGENT (95) fue un ensayo clínico controlado aleatorio comparando un fármaco que combinaba clopidogrel/omeprazol frente a clopidogrel solo. El estudio señaló que no hubo diferencia en la incidencia de acontecimientos cardiovasculares entre los dos grupos, pero la adición de omeprazol redujo significativa-

mente los eventos GI, lo que sugiere un beneficio neto sustancial. Este estudio se detuvo antes de tiempo debido a los problemas financieros, pero esto es poco probable que haya influido en los resultados más allá de un intervalo de confianza relativamente amplio.

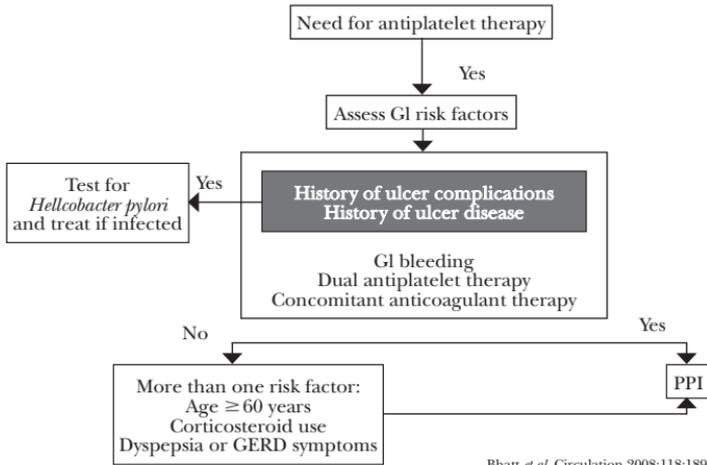
Interrupción de los agentes antiplaquetarios en el caso de una hemorragia aguda

Cuando se produce el sangrado, los médicos tenemos la tentación de interrumpir la terapia con aspirina, pero la retirada de la inhibición de plaquetas puede tener consecuencias perjudiciales para el paciente. Además, la inestabilidad y los cambios hemostáticos y hemodinámicos inducidos por la hemorragia aguda pueden aumentar aún más el riesgo de trombosis en ausencia del tratamiento antiplaquetario. Un ensayo aleatorizado (96) evaluó el efecto de la reintroducción temprana de aspirina frente a placebo en 156 pacientes con enfermedades cardiovasculares que presentaron úlceras pépticas sangrantes. Los pacientes que recibieron aspirina tuvieron tasas de mortalidad más bajas que los pacientes que recibieron placebo (1,3 % vs. 12,9 %). Esta diferencia se debió principalmente a menores tasas de mortalidad atribuibles a eventos cardiovasculares o cerebrovascular en comparación con los pacientes en el grupo placebo (1,3 % vs. 10,3 %). Cabe señalar que la hemorragia recurrente por úlcera dentro de los 30 días siguientes al episodio fue del 10,3 % en el grupo de aspirina y 5,4 % en el grupo placebo, pero esto no afectó a la mortalidad. Aunque hay una clara falta de estudios en este campo, una estrecha colaboración entre el gastroenterólogo y el cardiólogo debe evaluar los riesgos adecuadamente en cada paciente para obtener el máximo beneficio (figura 8).

Figura 8

ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN DE SANGRADO GASTROINTESTINAL ALTO
EN PACIENTES QUE TOMAN ASPIRINA

Evidence-based treatment algorithm for minimising GI
problems in low-dose ASA users



Bhatt *et al.* Circulation 2008;118:1894-909

EVALUACIÓN DEL RIESGO/BENEFICIO DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO A DOSIS CV

Todos los medicamentos tienen efectos favorables e indeseables, y las decisiones de tratamiento deben basarse en si el beneficio potencial supera al daño. El efecto inducido por la aspirina en la hemostasia primaria no puede ser separado de su efecto antitrombótico y su efecto favorecedor del sangrado. Los beneficios de la aspirina a dosis bajas, en términos de reducción del número de eventos CV, son claros en la prevención secundaria como ya se ha señalado. Por el contrario, para la prevención primaria de eventos CV, los beneficios netos de la aspirina a dosis bajas se han cuestionado, ya que el riesgo de desarrollar complicaciones GI podría superar los beneficios netos CV. Además, el riesgo de hemorragia digestiva alta no es uniforme en los pacientes que requieren terapia con aspirina y depende de la presencia de factores de riesgo. Los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de la terapia concomitante con IBP son los que tienen un riesgo excesivo de sangrado gastrointestinal. En caso de hemorragia, entre el 5 y el 12% de los pacientes morirá eventualmente debido a la hemorragia no controlada o más probablemente debido a las comorbilidades que se agravan durante el sangrado (97,98).

Para ilustrar esta idea se pueden construir escenarios clínicos específicos. Por ejemplo, una cohorte de 1000 varones de 75 años de edad con niveles de colesterol total de 225 mg/dL y una presión arterial normal alta presenta un riesgo de desarrollar enfermedad de la arteria coronaria del 21 % (210 eventos/1000 pacientes/10 años), según el *score* de Framingham. La adición de aspirina evitará 42 eventos en la cohorte de 1000 pacientes. Según los datos epidemiológicos, la probabilidad de desarrollar una complicación GI será de 45 eventos para esa misma cohorte. Este valor asciende a 90 eventos bajo tratamiento con aspirina. Si esta cohorte de pacientes toma aspirina, el riesgo CV se reducirá hasta los 168 eventos por 1000 pacientes en 10 años. Como se ha informado, el uso de IBP disminuirá la incidencia de una complicación GI entre el 60 y 80 % (= 18-56 eventos/1000 pacientes/10 años). Basado en este ejemplo, el beneficio neto del AAS asociado con PPI se inclina claramente en favor del uso de ambos fármacos.

La evaluación de los riesgos tanto gastrointestinales como de los beneficios cardiovasculares de la aspirina para cualquier paciente individual puede ser difícil de determinar en la práctica clínica. Para superar estos problemas, se necesitan herramientas para estimar ambos riesgos CV y GI en pacientes individuales con el fin de facilitar el proceso de toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica habitual. Con objeto de facilitararlo a nivel clínico hemos creado una herramienta (calculadora) *on-line* que a partir de los datos individuales de cada paciente y de la evidencia disponible señala los valores de riesgo y beneficio que hay en ese paciente individual y realiza la recomendación más precisa desde el punto de vista clínico. Esta herramienta se ha publicado recientemente (99) y se basa en estimadores de riesgo y algoritmos obtenidos después de una revisión sistemática de la literatura (figura 9).

Figura 9
 IMAGEN WEB DE LA CALCULADORA DE RIESGOS CV Y GI
 EN PACIENTES QUE PRECISEN ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

The CV/GI risk Calculator for ASA users

| Home | Load last record of this session | Clean fields |

Coronary heart disease risk using risk factor categories

Age	65
Sex	<input checked="" type="radio"/> Male <input type="radio"/> Female
Cholesterol	250 mg/dl
HDL-Chol	40 mg/dl
Blood pressure	High-Normal (SBP 130-139)/(DBP 85-89)
Diabetes	No
Smoking	Yes

Upper GI bleeding risk

GI Risk factors	Uncomplicated ulcer
NSAID use	No

CV Treatment

ASA	Yes
Clopidogrel	No
Warfarin	No

©2014 University of Zaragoza. IIS of Aragón. CIBERehd (Zaragoza), Spain

En el contexto actual, el desafío de combinar nuevos anticoagulantes y los agentes antiplaquetarios (inhibidores P2Y₁₂, inhibidores de la fosfodiesterasa, bloqueadores de GPIIb/IIIa, antagonistas de los receptores de la trombina y el tromboxano) en diferentes entornos clínicos (enfermedad coronaria, fibrilación auricular, etc.) requerirá herramientas más sofisticadas para evaluar los beneficios y los riesgos de cada paciente. Esto será útil tanto para el médico como para el paciente en un futuro próximo. La perspectiva de una elección personalizada y ajustada de dosis a medida para cualquier terapia anti-trombótica en el paciente individual parece realista en ese futuro.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE COLON Y OTROS CÁNCERES GASTROINTESTINALES

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común en todo el mundo, representa el 9,8% de todos los nuevos casos de cáncer (1,2 millones de casos al año) y el 8,1% de toda la mortalidad por cáncer (100). Hoy en día es bien sabido que el cribado reduce la mortalidad por CCR y se recomienda a partir de los 50 años para las personas de riesgo medio (no antecedentes familiares y no cáncer hereditario), aunque el cumplimiento está lejos de ser suficiente y no están ampliamente disponibles en los entornos con pocos recursos. Por lo tanto, el desarrollo de estrategias de prevención primaria para reducir el riesgo de desarrollar CCR sigue siendo muy necesario, especialmente a causa de las limitaciones de los programas de prevención secundaria basados en la detección y eliminación de los adenomas.

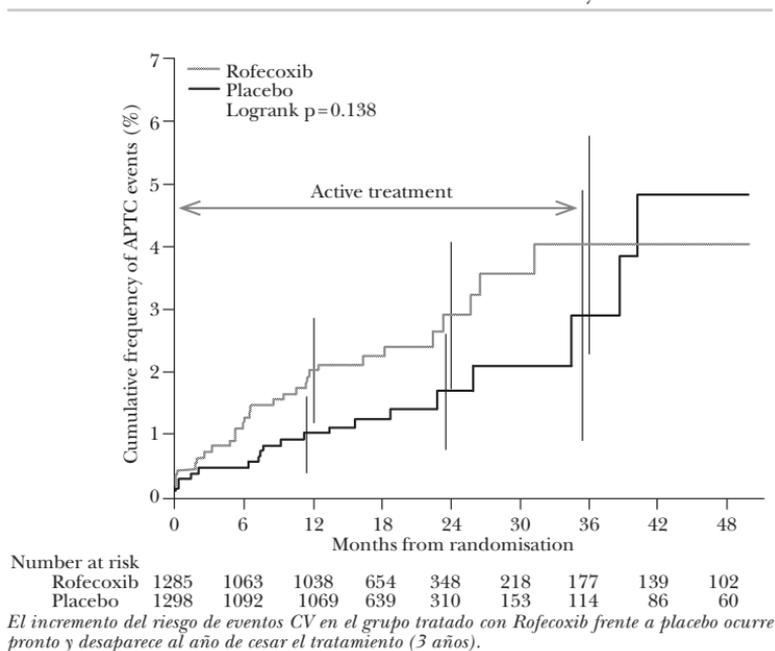
Dada la existencia de datos experimentales, epidemiológicos y ensayos clínicos que señalaban la inhibición de la actividad COX-2 como una diana terapéutica en la prevención de los pólipos precursores de cáncer y del propio cáncer, se desarrollaron estudios a largo plazo con inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibs) por tener un perfil de seguridad GI superior al de los AINE clásicos.

Desafortunadamente, esos ensayos clínicos mostraron que el tratamiento con coxibs aumentaba el riesgo cardiovascular (101,102,103). Estos hallazgos interrumpieron drásticamente los estudios de prevención con AINE y coxibs y motivaron una restricción del uso general así como la investigación con estos compuestos y para esta indicación (figura 10).

Figura 10

GRÁFICA QUE EXPRESA LOS RESULTADOS FINALES DEL ESTUDIO APPROVE EN RELACIÓN CON LA INCIDENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES

CV risk and coxis use –APPROVe study–



La aspirina, como se ha señalado anteriormente, ha demostrado, sin embargo, ampliamente su eficacia en el contexto de la prevención de la enfermedad cardio-

vascular. Además, CCR y enfermedad CV comparten algunos factores de riesgo, tales como edad avanzada, el sobrepeso/obesidad y la inactividad física. Hoy en día un cuerpo creciente de evidencia clínica y experimental indica que la aspirina puede proteger de diferentes tipos de cáncer, en particular los de tipo gastrointestinal y sobre todo el CCR. En este contexto, las dosis antiplaquetarias de aspirina pueden ser suficientes y claves, aspecto este apoyado por varias evidencias.

Efectos clínicos de la aspirina sobre el CCR esporádico

Evidencia derivada de estudios epidemiológicos

La mayoría de los estudios de casos y controles y estudios de cohortes han encontrado que el uso regular de la aspirina se asocia con un menor riesgo de CCR. Una revisión sistemática de estudios de casos y controles publicado en 2012 mostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo a largo plazo de desarrollar CCR (OR 0,62, IC 95 %: 0,58-0,67) en los usuarios habituales de aspirina frente al «no uso». Igualmente, se observó una reducción significativa de la proporción de los cánceres con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (OR 0,69, IC 95 %: 0,57-0,83) (104) (tabla 2).

Un análisis de 662 424 hombres y mujeres que participaron en la cohorte del «Cancer Prevention Study II» mostró que el uso diario de aspirina, al menos durante 5 años, se asoció con un 32 % de menor riesgo de CCR (105). Dos estudios de cohortes de profesionales de la salud de los Estados Unidos (47 363 hombres y 82 911 mujeres) demostraron que los usuarios de aspirina (≥ 2 veces/semana) tenían un riesgo de entre un 21 % y un 23 % menor de sufrir CCR, respectivamente, en 18 y 20 años de seguimiento (106,107). Por otra parte, en un análisis

Tabla 2
RESUMEN DE LA ASOCIACIÓN ENCONTRADA ENTRE EL USO REGULAR DE LA ASPIRINA
Y EL RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL EN ESTUDIOS DE CASOS
Y CONTROLES Y DE COHORTES

Tipo de estudio	N AAS	Controles	OR (95% CI)	Valor P
Case-control				
Cualquier uso AAS	26 10 464/25618	28 300/47 834	0.67 (0.60-0.74)	p<0.0001
Máximo reportado	17 1551/12 659	2664/18 153	0.62 (0.58-0.67)	p<0.0001
AAS ≥ 5 años	10 971/7682	1534/10 029	0.68 (0.63-0.75)	p<0.0001
AAS diario	4 165/1254	349/1523	0.49 (0.40-0.60)	p<0.0001
AAS diario ≥ 5 a.	1 66/1668	121/1973	0.63 (0.46-0.86)	p=0.004
Cohorte estándar				
Cualquier uso AAS	11 3791/2 764 414	3623/2 514 652	0.85 (0.82-0.89)	p<0.0001
Máximo reportado	8 661/664 475	1858/1 374 905	0.78 (0.71-0.84)	p<0.0001
AAS ≥ 5 años	4 889/1 022 192	1311/1 304 760	0.76 (0.70-0.82)	p<0.0001
AAS diario	5 741/658 536	1115/819 288	0.80 (0.73-0.88)	p<0.0001
AAS diario ≥ 5 a.	1 60/38 302	420/232 116	0.68 (0.52-0.90)	p=0.006
Caso-control anidado				
Cualquier uso AAS	6 2215/8926	65 099/109 526	0.87 (0.75-1.00)	p=0.07
Máximo reportado	5 206/4457	8302/40 948	0.67 (0.58-0.77)	p<0.0001
AAS ≥ 5 años	1 116/228	23704/37 935	0.62 (0.48-0.81)	p<0.0001
AAS diario	1 53/165	8744/22 975	0.77 (0.55-1.07)	p=0.14
AAS diario ≥ 5 a.	1 29/141	7274/21 505	0.51 (0.34-0.76)	p=0.012

Las estimaciones de los estudios de cohorte estándar se basan en los resultados ajustados por edad y otras características clínicas basales. N = Número de estudios. OR = Odds ratio.

separado del Women's Health Study, el uso regular de aspirina también redujo el riesgo de muerte por CCR en un 28% y el riesgo de muerte por cualquier tipo de cáncer en un 12% (108). Otros muchos estudios epidemiológicos más recientes confirman estos datos tanto en el uso de AAS como de AINE.

Evidencia derivada de ensayos clínicos

En 2010, Rothwell y colaboradores publicaron datos sobre incidencia de cáncer obtenidos del seguimiento a largo plazo de cuatro ensayos aleatorios de aspirina, que originalmente fueron diseñados para evaluar el efecto de la aspirina en la prevención de las enfermedades cardiovasculares (109) (tabla 2). Estos ensayos estudiaron poblaciones diversas, incluyendo hombres con bajo riesgo

CV (n = 10 224) y hombres y mujeres con alto riesgo CV (n = 3809). Las dosis de aspirina tuvieron un rango amplio que iba desde los 75 a los 1200 mg/día, la duración media del tratamiento fue de 6 años y la media de seguimiento de 18,3 años. El tratamiento con aspirina (dosis entre 75 y 500 mg/día) redujo el riesgo de CCR en un 24 % tras 20 años de seguimiento y la mortalidad asociada por CCR en un 35 %. El beneficio aumentó con la mayor duración del tratamiento y pareció ser más evidente para CCR proximal en comparación con CCR distal. Se observó una reducción absoluta del 1,76 % en el riesgo de muerte por CCR después de 5 años de tratamiento diario con aspirina (75-300 mg). Posteriormente, los mismos autores publicaron un estudio que examinó los efectos de la aspirina diaria sobre el riesgo a largo plazo de muerte por todos los cánceres. Los autores incluyeron datos de ocho ensayos aleatorizados (25 570 pacientes y 674 muertes por cáncer) y llegaron a la conclusión de que la aspirina redujo la muerte debida a cáncer, pero el beneficio era solo aparente después de 5 años de seguimiento (Odds ratio de 0,79; p = 0,003). La reducción absoluta en el riesgo de muerte por cáncer tras 20 años de seguimiento máximo alcanzó el 7 % a la edad de 65 años. En los tres ensayos con datos referidos sobre la localización específica del cáncer, se pudo confirmar una reducción estadísticamente significativa del 40 % (HR: 0,60; 95 % IC, 0,45-0,81) en el riesgo de la muerte a los 20 años debido al CCR (110). La cuestión de la duración del tratamiento con aspirina necesaria para obtener beneficio es un tema todavía abierto y bien pudiera ocurrir en circunstancias clínicas concretas con menores tiempos de uso.

En cualquier caso, aunque estos datos son convincentes, debe tenerse en cuenta que son el resultado de análisis secundarios de ensayos diseñados para prevención CV

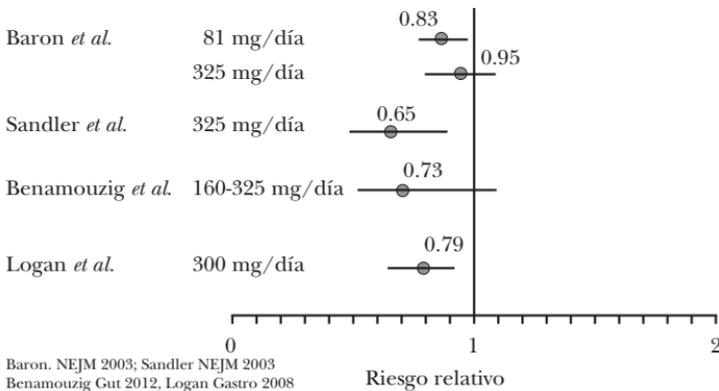
y, por lo tanto, no fueron originalmente diseñados para examinar la incidencia o la mortalidad por CCR. Además, hay dos grandes ensayos aleatorios de tratamiento con aspirina en días alternos en sujetos sanos, el Physician Health Study (PHS) (111) y el Women's Health Study (WHS) que no mostraron ningún efecto de la aspirina sobre la incidencia de CCR tras 10 años de seguimiento (112). El PHS determinó el efecto de la aspirina a dosis de 325 mg/a días alternos sobre la enfermedad CV en 22 071 médicos varones sanos. En este estudio, el riesgo relativo de CCR con más de 10 años de seguimiento fue de 1,03 (95 % IC, 0,83-1,28). El WHS examinó el efecto de 100 mg/día por término medio en 39876 mujeres. El riesgo relativo de CCR fue de 0,97 (95 % IC, 0,77-1,24). Hay varias razones posibles para explicar la divergencia entre estos resultados y los de los metanálisis realizados por Rothwell. En primer lugar, los estudios PHS y WHS utilizaron regímenes de uso de aspirina a días alternos, en contraste con la dosis diaria utilizada en los estudios incluidos en los dos metanálisis. En segundo lugar, en los estudios PHS y WHS la duración del seguimiento fue más corta y podría ser insuficiente para detectar el efecto de la aspirina. Por último, en el estudio WHS la dosis diaria equivalente de aspirina fue de 50 mg, más baja que los 75 mg/día, que parece ser la dosis mínima eficaz en el metanálisis de Rothwell (109).

Por otro lado, los adenomas colorrectales son los precursores de la mayoría de CCR. Sería de esperar que los efectos quimiopreventivos de la aspirina debieran aparecer antes de lo que ocurre en el CCR. Probablemente, la larga duración requerida del tratamiento con aspirina para prevenir CCR invasivo puede reflejar el tiempo requerido para el desarrollo del cáncer desde lesiones precursoras (5-10 años). Hay cuatro ensayos aleatorios doble ciego, controlados con placebo, con 2967 participantes

que evaluaron el efecto de aspirina frente a placebo para la prevención secundaria de los adenomas colorrectales (pacientes que han tenido adenomas colorrectales previos o CCR) (113-116). Las dosis administradas estuvieron entre los 81 y los 325 mg/día, con una media de seguimiento de 33 meses. El metanálisis de estos ensayos aleatorios (117) demostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo de desarrollar cualquier adenoma con cualquier dosis de aspirina frente a placebo del 17 % (RR 0,83; 95 % IC del 95 %: 0,72 a 0,96). Esto corresponde a una reducción del riesgo absoluto estadísticamente significativo del 6,7 % para cualquier lesión polipoide, y una reducción del riesgo relativo del 28 % para la aspirina a cualquier dosis. Este efecto preventivo de la aspirina surgió con bastante rapidez (un año) después de iniciado el uso de aspirina (figura 11).

Figura 11
RESUMEN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DISPONIBLES CON AAS
EN LA PREVENCIÓN DE RECURRENCIA DE PÓLIPOS COLÓNICOS
TRAS TRATAMIENTO EN PERIODOS VARIABLES DE 1-3 AÑOS

Ensayos clínicos con AAS en la prevención de recurrencia de pólipos tras 1-3 años de seguimiento y tratamiento



Los efectos clínicos de la aspirina en poblaciones de alto riesgo: poliposis adenomatosa familiar y síndrome de Lynch

Hay dos ensayos aleatorizados controlados con placebo que han evaluado principalmente la eficacia de la aspirina en pacientes con CCR pertenecientes a grupos de alto riesgo: el Programa Colorrectal Adenoma/carcinoma, CAPP 1 (118), llevado a cabo en individuos jóvenes diagnosticados de poliposis adenomatosa familiar (PAF), y el CAPP 2 (119), que se aborda en pacientes con síndrome de Lynch, incluyendo 206 y 1009 pacientes, respectivamente. Ambos estudios compararon aspirina (600 mg/día) con placebo. Los datos de CAPP 1 solo se analizaron si los pacientes habían recibido tratamiento durante al menos 1 año. En CAPP 2 los pacientes recibieron aspirina durante una media de 29 meses. Datos del ensayo CAPP 1 demostraron que el tamaño medio de los pólipos más grandes se redujo significativamente en los usuarios de aspirina. Sin embargo, aunque hubo una tendencia a reducir el número de pólipos en el recto y colon sigmoide en los pacientes tratados con aspirina, al final de la intervención las diferencias no fueron significativas. Por otro lado, en el estudio CAPP 2, el primer ensayo que tenía la prevención del cáncer como un criterio principal de evaluación, el análisis mostró que el tratamiento con aspirina no redujo el riesgo de desarrollar nuevos adenomas (RR 1,03; IC 95 % 0,7 a 1,4) o CCR. El diseño del estudio permitió evaluar resultados después de interrumpir el tratamiento (120). Así, durante un seguimiento medio de 55,7 meses, el análisis por protocolo en pacientes que completaron los 2 años de la intervención demostró una reducción significativa en la incidencia de cáncer HR de 0,41 (0,19 - 0,86, $p = 0,02$).

En Japón, hay dos estudios de quimioprevención que se están efectuando en la actualidad, uno en pacientes

con historia previa de tumores colorrectales esporádicos [Japan Colorectal Aspirin Polyps Prevention (estudio J-CAPP)] y el segundo en los pacientes con poliposis adenomatosa familiar (estudio J-FAPP II). Ambos son ensayos controlados aleatorios doble ciego con dosis bajas de aspirina (100 mg/día) y estudian el efecto de la aspirina en la carcinogénesis colorrectal. El estudio centrado en pacientes con PAF acaba de ser publicado y señala un efecto beneficio tras 6-10 meses de tratamiento en lo que respecta a la reducción del tamaño y número de pólipos (121).

*Efectos clínicos de la aspirina
en pacientes con antecedentes de CCR*

Se ha sugerido que la aspirina puede prevenir la recurrencia o muerte en pacientes con CCR. En un estudio aleatorizado controlado con placebo en pacientes con antecedentes de CCR no metastásico tras la resección, el tratamiento diario con AAS a dosis bajas se asoció con una reducción del 35 % en el riesgo de adenoma o carcinoma recurrente a los 36 meses (122). En un estudio de cohorte de pacientes con CCR en estadio I-III, el uso regular de la aspirina después del diagnóstico se asoció con una mayor supervivencia específica por CCR en comparación con los no usuarios (123).

El problema de la dosis precisa para quimioprevención

Debido a que la mayoría de los efectos adversos relacionados con la aspirina son dependientes de la dosis, encontrar la dosis mínima efectiva necesaria para la prevención del CCR sigue siendo un tema de vital importancia. El metanálisis de Rothwell encontró que los regímenes de AAS utilizados para la prevención CV (75-325 mg) fueron tan eficaces como la aspirina en dosis altas (108). Sin embargo, los datos del estudio PHS (110) (325 mg de

aspirina/día por medio) y el estudio WHS (111) (aspirina 100 mg/día por medio) no mostraron una reducción del riesgo de CCR. Ya se han comentado anteriormente las posibles razones de estos resultados negativos. Los ensayos de adenomas también indican que aspirina a dosis bajas (81-325 mg/día) reducen el riesgo de desarrollar todo tipo de adenomas y adenomas avanzados. Aunque el seguimiento de los ensayos aleatorizado con aspirina diaria en la prevención de enfermedades cardiovasculares y prevención de adenoma ha demostrado que dosis de 75 a 81 mg/día pueden ser suficientes para la prevención del CCR, los datos de los estudios observacionales son más polémicos. Algunos de ellos sugirieron que 300-325 mg pueden ser necesarios para la prevención del CCR, pero lo cierto es que la mayoría de ellos dan información incompleta con respecto a la dosis y duración del tratamiento con aspirina (102,103,105,106,124). Por lo tanto, tomando el ensayo clínico y la información observacional juntos, hay una evidencia muy fuerte de que la aspirina a bajas dosis (75-325 mg/día) reduce el riesgo de CCR. Es importante tener en cuenta que, para la prevención de enfermedades CV, las dosis bajas (75-81 mg/día) parecen ser equivalentes a las dosis más altas (300-325 mg/día) y tienen un mejor perfil de seguridad. De cualquier manera, los beneficios para la prevención de las enfermedades cardiovasculares pueden dominar a los del CCR a cualquier dosis.

*El equilibrio de riesgos y beneficios
cuando se incluye el efecto antitumoral*

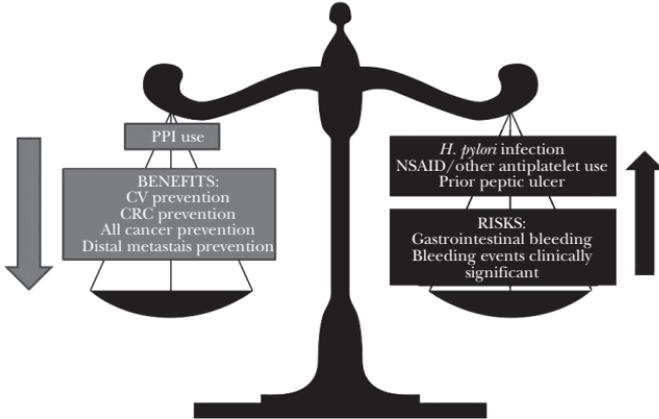
Sobre la base de la evidencia actual, el tratamiento con aspirina a bajas dosis durante un periodo de 5 años en pacientes con riesgo de eventos CV probablemente evitará entre 12 y 40 infartos de miocardio por cada 1000 pacientes tratados, suponiendo un riesgo global del 10 % de

episodios cardiovasculares en esa población de pacientes. Desafortunadamente, el uso de aspirina a dosis bajas está asociado como mínimo a 2-4 episodios de hemorragia gastrointestinal superior por cada 1000 pacientes tratados en ese periodo. Sin embargo, es bien conocido que el riesgo de eventos adversos es diferente en función de las características del sujeto (género, edad, antecedentes de úlcera previa...) (53,125). Por otra parte, mediante la prescripción de inhibidores de la bomba de protones es posible reducir el riesgo gastrointestinal, aunque no podemos reducir el riesgo de hemorragia intracraneal. Dado el riesgo de sangrado, las guías clínicas publicadas en 2007 no recomiendan el uso rutinario de la aspirina para la prevención del CCR en individuos con riesgo medio (es decir, los mayores de 50 años) (126). Si bien no hay duda de que debe prescribirse aspirina en prevención secundaria de eventos CV, ya se ha señalado que la indicación en prevención primaria de eventos CV está cuestionada. Sin embargo, la acumulación de datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados proporciona una excelente oportunidad para reconsiderar el papel potencial de la aspirina en la prevención primaria cardiovascular si a ese efecto se le suma el efecto beneficioso preventivo del cáncer gastrointestinal, sobre todo el CCR, dada su alta incidencia. Es muy posible que haya poblaciones específicas con factores de riesgo cardiovascular y de desarrollo de tumores colónicos que podrían beneficiarse de esta prevención a dosis bajas de aspirina, similares y efectivas para ambos tipos de eventos, sin incremento del riesgo de hemorragias GI o intracraneal. Por lo tanto, las futuras guías para la profilaxis con aspirina también pueden considerar la prevención del cáncer, y no solo los beneficios de la aspirina para la prevención de las enfermedades cardiovasculares (figura 12).

Figura 12

FACTORES QUE AFECTAN EL RIESGO Y BENEFICIO DEL USO DE AAS
A DOSIS BAJAS PARA LOS PACIENTES

Balancing risks and benefits of ASA use



Entre los riesgos se encuentran la hemorragia GI y no GI. Entre los beneficios, la reducción del riesgo CV y de cáncer de múltiples localizaciones. Los riesgos se pueden minimizar con el uso de IBP, mientras que la infección por H. pylori, el uso concomitante de otra medicación como AINE o la historia previa ulcerosa pueden incrementar ese riesgo.

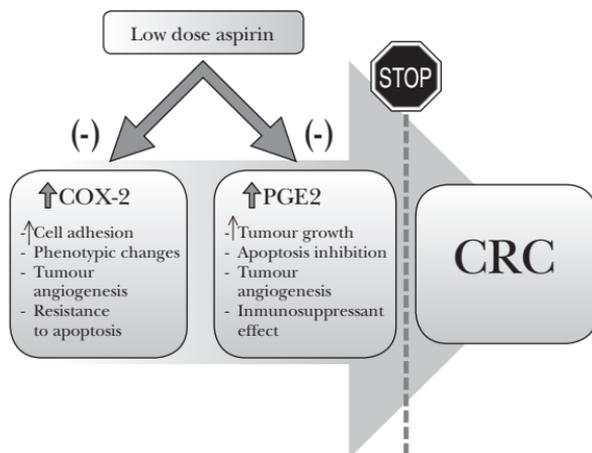
ACTIVIDAD COX, AAS
Y CÁNCER GASTROINTESTINAL

Mecanismos COX-dependientes

Ya se ha señalado *in extenso* que la aspirina, como otros AINE, tiene la capacidad de reducir la generación de prostanoïdes mediante la inhibición de la actividad de las isoenzimas de la COX, la COX-1 y COX-2. Los prostanoïdes son biológicamente activos y derivan del ácido araquidónico liberados de los fosfolípidos de membrana a través de la actividad de diferentes fosfolipasas (127,128). Las isoenzimas de la COX están regulados de manera diferente transcripcional y postranscripcionalmente, pero comparten las mismas actividades catalíticas. La COX-1 es una enzima altamente expresada en las plaquetas y es responsable de la generación de TXA₂, que promueve la activación y agregación de plaquetas, la vasoconstricción y la proliferación de células del músculo liso vascular (127,128). Además, la COX-1 aparece abundante en las células epiteliales gástricas, donde juega un papel importante en la citoprotección a través de la generación de prostanoïdes, como ya se ha señalado con anterioridad. En contraste, el gen de la COX-2 genera una respuesta primaria en muchos sitios como respuesta a insultos/es-tímulos de diversa índole. La proteína se expresa consti-

tivamente en algunos tejidos en condiciones fisiológicas tales como el endotelio, el riñón y el cerebro, y en condiciones patológicas, en circunstancias de procesos inflamatorios y tumorales como en el cáncer gastrointestinal, sobre todo a nivel colónico, esofágico y gástrico (129). En las células cancerosas, el principal prostanoides producido a través de la COX-2 es la PGE2, que desempeña un papel importante en la modulación de la motilidad, la proliferación y la resistencia a la apoptosis (130,131) (figura 13).

Figura 13
RESUMEN DE LOS MECANISMOS DEPENDIENTES DE LA INHIBICIÓN DE LA COX-2 EN EL CCR



A diferencia de otros AINE, la aspirina es capaz de producir una inactivación irreversible de las isoenzimas de COX a través de la acetilación de un resto específico de serina (Ser-529 de la COX-1 y Ser-516 de la COX-2) (132). La acetilación de la subunidad alostérica de la COX-1 por la aspirina provoca una inhibición irreversible de la

actividad de la COX y a su vez de la generación de PGG2 del ácido araquidónico. La acetilación de la COX-2 impide formar PGG2, pero genera ácido 15R-hydroxyeicosapentaenoic (5R-HETE) (133). Sin embargo, no hay evidencias de que estos mediadores lipídicos provocados por la aspirina se generen *in vivo* en humanos. La regulación positiva de la transcripción del gen de la COX-2 en gran parte de los adenomas colorrectales humanos y en el 80-90% de CCR parece estar relacionada con una función alterada del gen APC. Sin embargo, el gen de la COX-1 y su expresión no se ven afectados (134,137), por lo que el papel de esta enzima en la carcinogénesis de CCR sigue siendo poco claro. En la mucosa colónica, la COX-2 se localiza predominantemente en el tejido tumoral, incluyendo células epiteliales, células mononucleares, endoteliales y células del estroma, pero no en el tejido normal cercano. El aumento de expresión de la COX-2 se asocia con un aumento de la adhesión celular, cambios fenotípicos, la resistencia a la apoptosis y la angiogénesis tumoral. Estas características están asociadas a la malignidad, es decir, a la capacidad de invasión, potencial metastásico y crecimiento del tumor (138,142). En cualquier caso, la expresión de COX-2 no siempre se correlaciona con la supervivencia y con el estadio de Duke de la enfermedad (143,145), lo que sugiere un papel de COX-2 durante las primeras etapas del desarrollo de la carcinogénesis de colon, pero no para etapas avanzadas. La consecuencia de una sobreexpresión de la COX-2 en el CCR es un incremento en la producción de prostaglandinas (133,136). Los niveles de prostaglandinas en el tejido del CCR son 3-4 veces mayores que en el tejido sano de las proximidades, siendo la PGE2 el producto dominante (146). La PGE2 inhibe la apoptosis y estimula el crecimiento tumoral y la angiogénesis a través de la estimulación de beta-

catenina y transcripción dependiente del factor T celular (147). Además, la PGE2 actúa como un inmunosupresor en pacientes con CCR (136,148). La evidencia clínica más clara para la COX-2 como diana farmacológica quimiopreventiva de la aspirina fue el hallazgo de que la aspirina redujo el riesgo de CCR exclusivamente en individuos con niveles elevados de expresión de la COX-2. Esto se asoció con una reducción en la mortalidad (149). Aunque estos resultados fueron comunicados a partir de estudios observacionales, confirman los datos experimentales de que las prostaglandinas derivadas de la COX-2 son productos fundamentales para la patogénesis de la CCR. La gran mayoría de los estudios experimentales publicados reportaron efectos antitumorales beneficiosos con aspirina, celecoxib y AINE en una variedad de modelos experimentales (150,151). Estos datos sugieren fuertemente un papel central de la COX-2 en el CCR y su inhibición una medida quimiopreventiva eficaz.

Por otra parte, la generación de TXA2, un producto principal de la COX-1 que promueve la agregación plaquetaria y vasoconstricción, representa otro mecanismo importante por el cual las plaquetas pueden afectar a la génesis tumoral. Se ha demostrado que el aumento de la generación de TXA2 en colon murino y líneas celulares de adenocarcinoma (C26) estimula la angiogénesis tumoral, el crecimiento tumoral *in vivo* y promueve la interacción entre las células tumorales metastásicas y el sistema hemostático (152,154), lo que sugiere un papel de TXA2 en la promoción de la angiogénesis y el desarrollo de la metástasis del tumor. En un estudio se demostró la inhibición de PGE2 en biopsias rectales realizadas tras 1 mes de tratamiento con tres dosis diferentes de aspirina (81, 325 y 650 mg) (155). Curiosamente, la dosis de 81 mg de aspirina diaria suprimió los niveles de PGE2 en una

medida equivalente a como lo hizo la dosis de 650 mg. En otro estudio se demostró que el tratamiento con 81 mg de aspirina al día durante 3 meses se asoció a reducción de la secreción de PGE₂ en la mucosa y de la expresión factor de crecimiento transformante α (TGF- α) en la mucosa rectal en pacientes con historia de pólipos adenomatosos (156). A la vista de estos resultados se deben realizar más estudios con metodologías más apropiadas para aclarar definitivamente si dosis bajas de aspirina afectan la actividad COX-1 en el tracto gastrointestinal colónico. Algunos grupos proponen que tanto la COX-1 como la COX-2 están implicadas en la génesis tumoral intestinal y que operan secuencialmente. Esto está fuertemente apoyado por estudios experimentales en animales, en los que la pérdida de cualquiera de los genes COX-1 o COX-2 reduce la carga de poliposis intestinal en alrededor del 90 % en modelos de ratón de PAF (150,151).

Mecanismo no COX-dependiente de los efectos anti-tumorales de AAS y AINE

Diferentes líneas de investigación apoyan que tanto aspirina como otros AINE afectan la apoptosis y la proliferación celular en el CCR de manera independiente a la inhibición de la COX-2. Varios de estos mecanismos COX-independientes por efecto de AAS y AINE podrían contribuir a sus efectos quimiopreventivos en la génesis del cáncer (157). La mayoría de estos efectos se han encontrado y evaluado *in vitro*, utilizando concentraciones superiores a las terapéutica con aspirina que no se pueden obtener en la circulación sistémica después de la dosificación con dosis bajas de AAS, y que podrían requerir el uso de dosis antiinflamatorias muy altas de aspirina, obviamente tóxicas para AAS, o AINE en su caso. Es

importante subrayar que no hay evidencias convincentes que demuestren que estos mecanismos son operativos *in vivo*, en particular con dosis bajas de aspirina que se han asociado con el beneficio quimiopreventivo. En cualquier caso, los datos claramente apuntan a la existencia de otras dianas celulares de los AINE en adición a la inhibición de la COX-2, que contribuyen o pueden contribuir a los efectos antitumorales. Se necesitan, por ello, más estudios para comprender por completo el mecanismo asociado con efectos antitumorales que no están relacionados con la inhibición de la COX-2 aspirina.

Mecanismo de acción de la aspirina a dosis bajas en el cáncer

El hecho de que la ingesta de aspirina a dosis bajas causa un efecto quimiopreventivo en aterotrombosis y CCR sugiere que el aumento de activación de las plaquetas está implicado en el desarrollo de estas dos condiciones patológicas. De hecho, estos intervalos de dosis de aspirina y de dosificación son consistentes con un efecto inhibidor selectivo de la aspirina sobre la COX-1 de las plaquetas y su actividad sobre la función plaquetaria.

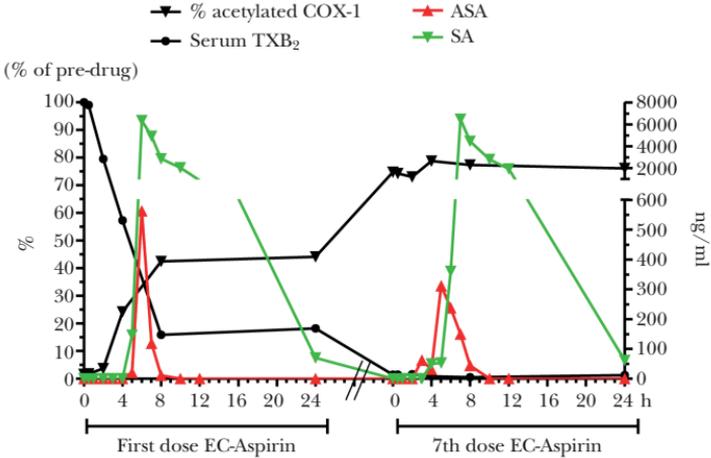
La aspirina tiene una vida media corta cuando se administra *in vivo* y se inactiva rápidamente por las esterasas plasmáticas y tisulares en ácido salicílico, que es un inhibidor débil de COX (en el rango milimolar). Los efectos inhibidores de la aspirina en la COX-1 son > 100 veces más potente que la inhibición de la COX-2 en monocitos (158). La aspirina a dosis bajas (75-100 mg al día) es capaz de causar una inhibición casi completa de la capacidad de las plaquetas de la COX-1 para generar TXA₂. Debido a la inhibición irreversible de la COX-1 y la nula capacidad de las plaquetas para la síntesis *de novo* de proteínas, el

profundo efecto inhibitor de la función plaquetaria por la aspirina persiste a lo largo del intervalo de la dosis (24 h). La mayor parte del efecto inhibitor de la COX-1 por la administración oral de dosis bajas de aspirina se produce en la circulación presistémica, en que el fármaco alcanza concentraciones más altas (159). El impacto de las dosis bajas de aspirina, administradas una vez al día, sobre la COX-2 es, por ello, *a priori*, bastante marginal. En dosis más altas, la aspirina puede afectar a la actividad COX-2. Se ha de considerar, además, que la vida media de la aspirina se sitúa alrededor de los 20 minutos, por lo que, aun suponiendo que pudiera alcanzar la circulación sistémica a concentraciones que afectarían la actividad COX-2, la dosificación de una vez al día hace improbable un efecto mantenido antitumoral por este mecanismo. Además, si bien es cierto que el principal metabolito de aspirina, el ácido salicílico, alcanza niveles medibles, más altos y mantenidos que los observados con el compuesto principal, sus niveles tras la administración de dosis bajas de aspirina tampoco permiten tener un efecto terapéutico al ser un inhibitor débil de la COX-2. Un estudio reciente de nuestro grupo en colaboración con la Dra. Patrignani en la Università d'Annunzio en Chieti (Italia) señala que la medición directa de la acetilación e inactivación de la COX-1 plaquetaria por aspirina con cubierta entérica ocurre de manera preponderante en la circulación presistémica, antes de que la aspirina alcance la circulación sistémica (159) (figura 14).

En resumen, la farmacocinética y farmacodinámica características de dosis bajas de aspirina apoyan el hecho de que el fármaco en su efecto antitumoral muy probablemente esté actuando principalmente mediante la modificación de la función plaquetaria como consecuencia de la inhibición de la COX-1.

Figura 14

DATOS INDIVIDUALES DE UN VOLUNTARIO SANO QUE EXPRESAN LA EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE ASPIRINA (ASA), ÁCIDO SALICÍLICO (SA), NIVELES DE TROMBOXANO B₂ Y MEDICIÓN DE LA ACETILACIÓN DE LA COX-PLAQUETARIA



Se observa como la mayor parte de la acetilación de la COX plaquetaria tras la primera dosis y toda tras la séptima ocurre antes de que ASA alcance niveles significativos en suero (circulación general), lo cual indica que su efecto se da en la circulación portal presistémica.

Actividad plaquetaria y desarrollo de metástasis

La coordinación molecular entre las plaquetas y las células tumorales apoya la hipótesis de que el AAS podría interferir con la progresión tumoral a través de las metástasis desde el torrente sanguíneo. Cuando las plaquetas se activan, se someten a un cambio de forma, aumenta su adhesividad, liberan gránulos de y micropartículas conteniendo factores diversos, y perpetúan la cohesión de heteroagregados que contiene células tumorales, las plaquetas y los leucocitos (160). Los gránulos de las plaquetas contienen factores de crecimiento, quemoquinas y proteasas. Durante el proceso de invasión vascular, las

células tumorales circulantes pueden interactuar con plaquetas activadas y leucocitos formando heteroagregados que apoyan la adhesión al endotelio y de ese modo contribuyen a la expansión tumoral y a las metástasis. Durante el proceso de coagulación dependiente de plaquetas se pueden activar receptores en células tumorales, por ejemplo, receptores de las proteasas (PAR1 y PAR2) que promueven la liberación del factor tisular que mejora aún más la actividad procoagulante. Durante el proceso de adhesión, se implican otras moléculas diversas como selectinas, mucinas, CD44, y diferentes factores como el factor X de Lewis y glicoconjugados, además de integrinas y moléculas de adhesión celular (160). Todo ello contribuye a la evasión inmune de las células tumorales asociadas a proteínas plasmáticas multivalentes que crean puentes intercelulares con plaquetas activadas y fibrinógeno que protegen a las células del tumor de asesinas naturales.

CONCLUSIONES

1. El ácido acetilsalicílico (AAS), comúnmente conocido como *aspirina*, es un AINE que a dosis altas (≥ 500 mg/día), como las prescritas para el tratamiento del dolor, la inflamación y la fiebre, tiene los beneficios y efectos adversos comunes a la mayoría de los AINE, que son capaces de inhibir la actividad de las dos isoenzimas de la ciclo-oxigenasa, la COX-1 y la COX-2. A nivel gastrointestinal estos efectos adversos van desde lesiones mucosas sin ninguna relevancia clínica a otros efectos más graves como hemorragia, perforación e incluso muerte. A nivel cardiovascular los AINE, incluidos sobre todo los que inhiben de manera selectiva la COX-2, se asocian al aumento del riesgo cardiovascular. Los efectos adversos van asociados de manera indefectible a su efecto beneficioso a través de la inhibición de prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina.

2. El AAS a dosis habituales de 500-1000 mg/día se utiliza hoy en día en tratamientos cortos, a menudo de 1-3 días de duración, para afecciones agudas como el dolor, la fiebre o los síntomas del resfriado y la gripe. En estas condiciones, el AAS es eficaz y la incidencia de efectos adversos baja.

3. La mayor aportación del AAS se da en el terreno CV, donde ha demostrado que a dosis bajas (≤ 300 mg/día) es eficaz en la prevención de eventos vasculares fatales y/o no fatales, principalmente en ensayos de prevención secundaria. La magnitud de los efectos proporcionales y los beneficios absolutos de la terapia antiplaquetaria son diferentes en prevención primaria y en prevención secundaria. Existen factores de riesgo bien caracterizados para sangrado gastrointestinal asociados con el uso de aspirina a estas dosis.

4. Disponemos de terapias eficaces de prevención de lesiones y complicaciones GI con el uso de AAS que deben aplicarse en aquellos pacientes que presenten factores de riesgo. El análisis de riesgos y beneficios de la terapia apropiada debe preceder a cualquier indicación de AAS a dosis CV, especialmente en prevención primaria. Existen algoritmos para integrar la estratificación de riesgo isquémico/trombótico frente al sangrado gastrointestinal y algunos ya están disponibles *on-line*.

5. Un cuerpo creciente de evidencias clínicas y experimentales apoya la acción protectora del AAS como agente quimiopreventivo para diferentes tipos de cáncer, en particular el cáncer colorrectal.

6. Además, hay un aumento de evidencias indirectas que conduce a la hipótesis de que el efecto antiagregante plaquetario del AAS es un mecanismo central para su efecto antitumoral. Es bastante persuasivo el hallazgo de una aparente eficacia quimiopreventiva contra el cáncer y la aterotrombosis por la aspirina a dosis bajas. En dosis bajas administradas cada 24 horas, el AAS produce inhibición completa y persistente de la COX-1 en las plaquetas, en la circulación presistémica, mientras que causa un efecto inhibitorio limitada y rápidamente reversible sobre la COX-2 y/o la COX-1 que se expresa en las células nucleadas.

7. A pesar de la incertidumbre sobre los mecanismos exactos que subyacen tras el efecto del AAS contra el cáncer colorrectal, la evidencia que lo apoya es consistente y muestra que el tratamiento con AAS diario durante al menos cinco años reduce el riesgo de padecer cáncer colorrectal.

8. Por lo tanto, el beneficio potencial del AAS en la prevención de cáncer en múltiples puntos y la enfermedad vascular puede inclinar la balanza a favor de este fármaco en un uso más amplio en el tratamiento de algunas enfermedades crónicas. Es probable que los beneficios de esta prevención en términos de morbilidad y mortalidad sean mayores que las preocupaciones sobre el sangrado gastrointestinal, que rara vez es mortal, y de hemorragia cerebral, la cual es muy poco común. Es posible que en un futuro próximo las autoridades deban considerar suspender la práctica de emitir recomendaciones separadas para el uso rutinario del AAS para la prevención de la enfermedad vascular o cáncer, en favor de recomendaciones más amplias alentando el uso del AAS a dosis bajas para la prevención de múltiples enfermedades crónicas. Esto es así especialmente en ciertas poblaciones para las que los beneficios sean mayores que los riesgos.

9. La investigación en medicina traslacional que se realizará en los próximos cinco años para confirmar la hipótesis plaquetaria en el proceso de progresión del cáncer de colon será clave. Es importante destacar que estos estudios deben ocuparse de la incertidumbre actual con respecto a la dosis óptima de AAS, el régimen de dosificación para la prevención del cáncer, la posible contribución de la susceptibilidad individual de base genética en la respuesta al AAS, así como de la población diana.

REFERENCIAS

1. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3:S3. doi: 10.1186/ar4175.
2. <http://www.who.int/en/>
3. Patrono C, García Rodríguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2005;353:49-59.
4. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1849.
5. Casado-Arroyo R, Bayrak F, Sarkozy A, Chierchia GB, de Asmundis C, Brugada P. Role of ASA in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(2):113-23.
6. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, Sostres C, Lanás A. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011;4(5):605-21.
7. Smyth EM, Grosser T, Wang M, Yu Y, Fitzgerald GA. Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res.* 2009;50:S423-S428.
8. Rouzer CA, Marnett LJ. Cyclooxygenases: structural and functional insights. *J Lipid Res.* 2009;50:S29-S34.

9. Kulmacz RJ, van der Donk WA, Tsai AL. Comparison of the properties of prostaglandin H synthase-1 and -2. *Prog Lipid Res.* 2003;42(5):377-404.
10. Patrono C, Patrignani P, García Rodríguez LA. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. *J. Clin. Invest.* 2001;108(1):7-13.
11. Capone ML, Taccone IIS, Di Francesco L, Sacchetti A, Sciulli MG, Patrignani P. Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007;82(1-4):85-94.
12. Lanas A, McCarthy D, Voelker M, Brueckner A, Senn S, Baron JA. Short-term acetylsalicylic acid (aspirin) use for pain, fever, or colds - gastrointestinal adverse effects: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs R D.* 2011;11(3):277-88.
13. McCarthy DM. Efficacy and gastrointestinal risk of aspirin used for the treatment of pain and cold. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(2):101-12.
14. Baron JA, Senn S, Voelker M, Lanas A, Laurora I, Thielemann W, et al. Gastrointestinal adverse effects of short-term aspirin use: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *Drugs R D.* 2013;13(1):9-16.
15. Silen W, Ito S. Mechanisms for rapid re-epithelialization of the gastric mucosal surface. *Annu Rev Physiol.* 1985;47:217-29.
16. Ma L, Elliott SN, Cirino G, Buret A, Ignarro LJ, Wallace JL. Platelets modulate gastric ulcer healing: role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98(11):6470-5.
17. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(2):121-32.
18. Lanas A, Panés J, Piqué JM. Clinical implications of COX-1 and/or COX-2 inhibition for the distal gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des.* 2003;9(27):2253-66.

19. Wallace JL, Chin BC. Inflammatory mediators in gastrointestinal defense and injury. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1997; 214(3):192-203.
20. Konturek PC, Kania J, Burnat G, Hahn EG, Konturek SJ. Prostaglandins as mediators of COX-2 derived carcinogenesis in gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56(5):57-73.
21. Lichtenberger LM. Where is the evidence that cyclooxygenase inhibition is the primary cause of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastrointestinal injury? Topical injury revisited. *Biochem Pharmacol.* 2001; 61(6):631-7.
22. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assesses small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(2):133-41.
23. Lanas A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009 Jun;38(2):333-52.
24. Rostom A, Muir K, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(7):818-28.
25. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al; Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut.* 2006 Dec;55(12):1731-8.
26. García Rodríguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, Johansson S. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation.* 2011 Mar 15;123(10):1108-15.
27. Lanas A, Sekar MC, Hirschowitz BI. Objective evidence of aspirin use in both ulcer and nonulcer upper and

- lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 1992 Sep;103(3):862-9.
28. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA, Clark WS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs are associated with both upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci*. 1997 May;42(5):990-7.
 29. Lanas A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquivias G, Pérez-Aísa A, et al. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: Consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb 13. pii: S0210-5705(14)00027-2.
 30. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Aisenberg J, Bhadra P, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 May 15;25(10):1211-22.
 31. Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology*. 2003 Feb;124(2):288-92.
 32. Laine L, Curtis SP, Langman M, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008;135:1517-25.
 33. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010 Jul 17;376(9736):173-9.
 34. Lanas A, Pérez-Aísa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(8):1685-93.

35. Loll PJ, Picot D, Garavito RM. The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase. *Nat Struct Biol.* 1995;2:637-43.
36. Patrono C, Ciabattone G, Patrignani P, Pugliese F, Filabozzi P, Catella F, et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation.* 1985;72:1177-84.
37. Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin: presystemic acetylation of platelet cyclo-oxygenase. *N Engl J Med.* 1984;311:1206-11.
38. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al; American College of Chest Physicians. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e637S-68S.
39. 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.
40. Farrel B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54:1044-54.
41. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1991;325:1261-6.
42. David G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-94.
43. Renda G, Tacconelli S, Capone ML, Sacchetta D, Santarelli F, Sciulli MG, et al. Celecoxib, ibuprofen, and the antiplatelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:264-74.
44. Anzellotti P, Capone ML, Jeyam A, Tacconelli S, Bruno A, Tontodonati P, et al. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Rheum.* 2011;63:850-9.

45. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet*. 1998;351:233.
46. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998;351:1755.
47. de Gaetano G. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet*. 2001;357:89.
48. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;352:1293.
49. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patients data from randomised trials. *Lancet*. 2011;377:31-41.
50. Peters RJG, Mehta SR, Fox KAA, Zhao F, Lewis BS, KopeckySL, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*. 2003;108:1682-7.
51. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:672-84.
52. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, TRITON-TIMI 38 Investigators. Pra-

- sugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-15.
53. Casado-Arroyo R, Sostres C, Lanas A. Optimizing the use of aspirin for cardiovascular prevention. *Drugs.* 2013;73(8):803-14.
 54. Lanas A. Gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin use: relevance and management in clinical practice. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(1):45-54.
 55. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:795-801.
 56. Cayla G, Collet JP, Silvain J, Thieffin G, Woimant F, Montalescot G. Prevalence and clinical impact of Upper Gastrointestinal Symptoms in subjects treated with low dose aspirin: the UGLA survey. *Int J Cardiol.* 2012 Apr 5;156(1):69-75.
 57. Sud A, Kline-Rogers EM, Eagle KA, Fang J, Armstrong DF, Rangarajan K, et al. Adherence to medications by patients after acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1792-7.
 58. García Rodríguez LA, Cea Soriano L, Martín-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low-dose acetylsalicylic acid treatment for secondary prevention of cardiovascular outcomes. *Circulation.* 2009;120:S480.
 59. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004;110:2361-7.
 60. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006;27:2667-74.
 61. García Rodríguez LA, Cea Soriano L, Hill C, Johansson S. Increased risk of stroke after discontinuation of acetylsalicylic acid: a UK primary care study. *Neurology.* 2011;76(8):740-6.

62. Yeomans ND. Aspirin: old drug, new uses and challenges. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar;26(3):426-31.
63. Laine L, Maller ES, Yu C, Quan H, Simon T. Ulcer formation with low-dose enteric-coated aspirin and the effect of COX-2 selective inhibition: a double blind trial. *Gastroenterology*. 2004;127(2):395-402.
64. Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(9):762-8.
65. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med*. 2006;20;4:22.
66. Taha AS, Angerson WJ, Prasad R, McCloskey C, Gilmour D, Morran CG. Clinical trial: the incidence and early mortality after peptic ulcer perforation, and the use of low-dose aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(7):878-85.
67. Fortun, PJ, Hawkey, CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2005;21:169-75.
68. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Faecal blood loss with aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors: systematic review of randomized trials using autologous chromium-labelled erythrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(1).
69. Smecuol EI, Pinto Sánchez MI, Suárez A, Argonz JE, Sugai E, Vázquez H, et al. Low-dose aspirin affects the small bowel mucosa: results of a pilot study with a multidimensional assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:524-9.
70. Huang ES, Strate LL, Ho WW, Lee SS, Chan AT. Long-term use of aspirin and the risk of gastrointestinal bleeding. *Am J Med*. 2011;124(5):426-33.
71. 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.
72. Moukarbel GV, Signorovitch JE, Pfeiffer MA, McMurray JJ, White HD, Maggioni AP, et al. Gastrointestinal bleeding in

- high risk survivors of myocardial infarction: the Valiant Trial. *Eur Heart J*. 2009;30:2226-32.
73. Shiotani A, Sakakibara T, Nomura M, Yamanaka Y, Nishi R, Imamura H, et al. Aspirin-induced peptic ulcer and genetic polymorphisms. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25 Suppl 1:S31-4.
 74. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(13):1635-701.
 75. Lamotte M, Annemans L, Evers T, Kubin M. A multi-country economic evaluation of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Pharmacoeconomics*. 2006;24:155-69.
 76. Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. US proved aspirin therapy to be cost-saving compared with no aspirin in males older than 45 years old when the 10-year risk of developing cardiovascular disease was [7.5 %. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med*. 2006;144:326-36.
 77. Pignone M, Earnshaw S, Pletcher MJ, Tice JA. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in women: a costutility analysis. *Ann Intern Med*. 2007;167:290-5.
 78. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2005;352:1293.
 79. Weintraub WS, Mahoney EM, Lamy A, Culler S, Yuan Y, Caro J, et al. CURE Study Investigators. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel given for up to one year in pa-

- tients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(6):838-45.
80. Lamy A, Jonsson B, Weintraub WS, Zhao F, Chrolavicius S, Bakhai A, et al. CURE Economic Group. The cost-effectiveness of the use of clopidogrel in acute coronary syndromes in five countries based upon the CURE study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(6):460-5.
 81. Mahoney EM, Mehta S, Yuan Y, Jackson J, Chen R, Gabriel S, et al. CURE Study Investigators. Long-term cost effectiveness of early and sustained clopidogrel therapy for up to 1 year in patients undergoing percutaneous coronary intervention after presenting with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Am Heart J*. 2006;151(1):219-27.
 82. Gibler KB, Huskamp HA, Sabatine MS, Murphy SA, Cohen DJ, Cannon CP. Cost effectiveness analysis of short-term clopidogrel therapy for ST elevation myocardial infarction. *Crit Pathw Cardiol*. 2010;9(1):14-8.
 83. Mahoney EM, Wang K, Arnold SV, Proskorovsky I, Wiviott S, Antman E, et al. Cost-effectiveness of prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary intervention: results from the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction TRITON-TIMI 38. *Circulation*. 2010;121(1):71-9.
 84. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
 85. Schleinitz MD, Weiss JP, Owens DK. Clopidogrel versus aspirin for secondary prophylaxis of vascular events: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med*. 2004;116(12):797-806.
 86. Casado-Arroyo R, Scheiman JM, Polo-Tomas M, Saini SD, Del Río A, Guastello E, et al. Underutilization of gastroprotection for at-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention: Spain compared with the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Sep;32(5):689-95.
 87. Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung NN, et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to

- prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med.* 2005; 20;352(3):238-44.
88. Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR; Spanish-Italian Collaborative Group for the Epidemiology of Gastrointestinal Bleeding. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:235-42.
 89. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective COX 2 inhibitors, traditional non-aspirin NSAIDs, aspirin, and combinations. *Gut.* 55:1731-38.
 90. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, 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;29;344(13):967-73.
 91. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med.* 2002;27;346(26):2033-8.
 92. Fletcher EH, Johnston DE, Fisher CR, Koerner RJ, Newton JL, Gray CS. Systematic review: *Helicobacter pylori* and the risk of upper gastrointestinal bleeding risk in patients taking aspirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(7):831-9.
 93. Chan FK, Ching JY, Suen BY, Tse YK, Wu JC, Sung JJ. Effects of *Helicobacter pylori* Infection on Long-Term Risk of Peptic Ulcer Bleeding in Low-Dose Aspirin Users. *Gastroenterology.* 2013 Jan 16. [Epub ahead of print].
 94. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(7):645-81.
 95. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ. COGENT Investigators. Clopidogrel with or

- without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2010;11;363(20):1909-17.
96. Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010; 152(1):1-9.
 97. Sung JJ, Tsoi KK, Ma TK, Yung MY, Lau JY, Chiu PW. Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):84-9.
 98. Lanás A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Pérez-Aísa MA, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(7):1633-41.
 99. Lanás A, Polo-Tomás M, Casado-Arroyo R. The aspirin cardiovascular/gastrointestinal risk calculator - a tool to aid clinicians in practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Apr;37(7):738-48.
 100. <http://globocan.iarc.fr> (25-2-2014).
 101. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005 Mar 17;352(11):1092-102.
 102. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. *N Engl J Med.* 2005;17;352(11):1071-80.
 103. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013 Aug 31;382(9894):769-79.
 104. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):518-27.

105. Jacobs EJ, Thun MJ, Bain EB, Rodríguez C, Henley SJ, Calle EE. A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 2007;18;99(8):608-15.
106. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Wu K, Fuchs CS. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology.* 2008;134(1):21-8.
107. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Curhan GC, Fuchs CS. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA.* 2005;294(8):914-23.
108. Chan AT, Manson JE, Feskanich D, Stampfer MJ, Colditz GA, Fuchs CS. Long-term aspirin use and mortality in women. *Arch Intern Med.* 2007;167(6):562-72.
109. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9754):1741-50.
110. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9759):31-41.
111. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(15):1220-4.
112. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Jul 6;294(1):47-55.
113. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Brezsalier R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *New Engl J Med.* 2003;348(10):891-9.
114. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *New Engl J Med.* 2003;348(10):883-90.

115. Logan RFA, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR.. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 2008; 134(1):29-38.
116. Benamouzig R, Deyra J, Martin A, Girard B, Little J, et al.. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology*. 2003;125(2):328-36.
117. Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grainge MJ, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2009 F;101(4):256-66.
118. Burn J, Bishop DT, Mecklin JP, Macrae F, Möslein G, Olschwang S, et al. CAPP2 Investigators. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2008;359(24):2567-78.
119. Liljegren A, Barker G, Elliott F, Bertario L, Bisgaard ML, Eccles D, et al. Prevalence of adenomas and hyperplastic polyps in mismatch repair mutation carriers among CAPP2 participants: report by the colorectal adenoma/carcinoma prevention programme 2. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 10;26(20):3434-9.
120. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, et al. CAPP2 Investigators. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9809):2081-7.
121. Ishikawa H, Wakabayashi K, Suzuki S, Mutoh M, Hirata K, Nakamura T, et al. Preventive effects of low-dose aspirin on colorectal adenoma growth in patients with familial adenomatous polyposis: double-blind, randomized clinical trial. *Cancer Med*. 2013;2(1):50-6.
122. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(10):883-90. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003 May 8;348(19):1939.

123. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA*. 2009;302(6):649-58.
124. Mahipal A, Anderson KE, Limburg PJ, Folsom AR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and subsite-specific colorectal cancer incidence in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1785-90.
125. Hayden M, Pignone, M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;136:161-72.
126. Routine aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the primary prevention of colorectal cancer: U. S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2007;146(5):361-4.
127. Smyth EM, Grosser T, Wang M, Yu Y, Fitzgerald GA. Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res*. 2009;50:S423-428.
128. Smith W, DeWitt D, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem*. 2000;69:145-82.
129. Harper KA, Tyson-Capper AJ. Complexity of COX-2 gene regulation. *Biochem Soc Trans*. 2008;36:543-5.
130. Dixon DA, Tolley ND, King PH, Nabors LB, McIntyre TM, Zimmerman GA, et al. Altered expression of the mRNA stability factor HuR promotes cyclooxygenase-2 expression in colon cancer cells. *J Clin Invest*. 2001;2108:1657-65.
131. Wang D, Dubois RN. Eicosanoids and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2000;10:181-93.
132. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. American College of Chest Physicians. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:199S-233S.
133. Sharma NP, Dong L, Yuan C, Noon KR, Smith WL. Asymmetric acetylation of the cyclooxygenase-2 homodimer by aspirin and its effects on the oxygenation of arachidonic, eicosapentaenoic, and docosahexaenoic acids. *Mol Pharmacol*. 2010;77:979-86.

134. Kutchera W, Jones DA, Matsunami N, Groden J, McIntyre TM, Zimmerman GA, et al. Prostaglandin H synthase 2 is expressed abnormally in human colon cancer: evidence for a transcriptional effect. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(10):4816-20.
135. Kargman SL, O'Neill GP, Vickers PJ, Evans JF, Mancini JA, Jothy S. Expression of prostaglandin G/H synthase-1 and -2 protein in human colon cancer. *Cancer Res*. 1995;55(12):2556-9.
136. Marnett LJ, DuBois RN. COX-2: a target for colon cancer prevention. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:55-80.
137. Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashiramoto A, Mukai S, Asai K, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res*. 1995;55(17):3785-9.
138. Marnett LJ. Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer. *Cancer Res*. 1992;52(20):5575-89.
139. Wang D, Dubois RN. The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer. *Oncogene*. 2010;29(6):781-8.
140. Nie D, Honn KV. Cyclooxygenase, lipoxygenase and tumor angiogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2002;59(5):799-807.
141. Tsujii M, Kawano S, DuBois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94(7):3336-40.
142. Fujita T, Matsui M, Takaku K, Uetake H, Ichikawa W, Taketo MM, et al. Size- and invasion-dependent increase in cyclooxygenase 2 levels in human colorectal carcinomas. *Cancer Res*. 1998;58(21):4823-6.
143. Ogino S, Kirkner GJ, Nosho K, Irahara N, Kure S, Shima K, et al. Cyclooxygenase-2 expression is an independent predictor of poor prognosis in colon cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(24):8221-7.
144. Sheehan KM, Sheahan K, O'Donoghue DP, MacSweeney F, Conroy RM, Fitzgerald DJ, et al. The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer. *JAMA*. 1999;282(13):1254-7.
145. Fux R, Schwab M, Thon KP, Gleiter CH, Fritz P. Cyclooxygenase-2 expression in human colorectal cancer is unre-

- lated to overall patient survival. *Clin Cancer Res.* 2005;11(13):4754-60.
146. Pugh S, Thomas GA. Patients with adenomatous polyps and carcinomas have increased colonic mucosal prostaglandin E2. *Gut.* 1994;35(5):675-8.
 147. Shao J, Jung C, Liu C, Sheng H. Prostaglandin E2 Stimulates the beta-catenin/T cell factor-dependent transcription in colon cancer. *J Biol Chem.* 2005;280(28):26565-72.
 148. Balch CM, Dougherty PA, Cloud GA, Tilden AB. Prostaglandin E2-mediated suppression of cellular immunity in colon cancer patients. *Surgery.* 1984;95(1):71-7.
 149. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *N Engl J Med.* 2007;356(21):2131-42.
 150. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, et al. Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell.* 1996;87(5):803-9.
 151. Chulada PC, Thompson MB, Mahler JF, Doyle CM, Gaul BW, Lee C, et al. Genetic disruption of PtgS-1, as well as PtgS-2, reduces intestinal tumorigenesis in Min mice. *Cancer Res.* 2000;60(17):4705-8.
 152. Grosser T, Fries S, Fitzgerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006; 116:4-15.
 153. Pradono P, Tazawa R, Maemondo M, Tanaka M, Usui K, Saijo Y, et al. Gene transfer of thromboxane A(2) synthase and prostaglandin I(2) synthase antithetically altered tumor angiogenesis and tumor growth. *Cancer Res.* 2002; 62:63-6.
 154. Honn K. Inhibition of tumor cell metastasis by modulation of the vascular prostacyclin/thromboxane A2 system. *Clin Exp Metastasis.* 1983;1:103-14.
 155. Sample D, Wargovich M, Fischer SM, Inamdar N, Schwartz P, Wang X, Do KA, Sinicrope FA. A dose-finding study of aspirin for chemoprevention utilizing rectal mucosal prostaglandin E(2) levels as a biomarker. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002;11:275-9.

156. Barnes CJ, Hamby-Mason RL, Hardman WE, Cameron IL, Speeg KV, Lee M. Effect of aspirin on prostaglandin E2 formation and transforming growth factor alpha expression in human rectal mucosa from individuals with a history of adenomatous polyps of the colon. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1999;8:311-5.
157. Hanif R, Pittas A, Feng Y, Koutsos MI, Qiao L, Staiano-Coico L, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on proliferation and on induction of apoptosis in colon cancer cells by a prostaglandin-independent pathway. *Biochem Pharmacol.* 1996;52(2):237-45.
158. Dovizio M, Bruno A, Tacconelli S, Patrignani P. Mode of action of aspirin as a chemopreventive agent. *Recent Results Cancer Res.* 2013;191:39-65.
159. Patrignani P, Tacconelli S, Piazzuelo P, Di Francesco L, Dovizio M, Sostres C, et al. Development of a Novel Proteomic Assay of Aspirin-Induced Acetylation of Platelet Cyclooxygenase-1: The Clinical Pharmacology of Enteric-Coated Low-Dose Aspirin in Healthy Subjects. *Eur Herat Journal* (submitted).
160. Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(2):123-34.

ÍNDICE

Acrónimos y abreviaturas	9
1. Resumen.....	11
2. Introducción	13
3. Reseña histórica	17
4. AINE, ácido acetilsalicílico y cicloxigenasas	23
5. El ácido acetilsalicílico como agente analgésico y antipirético ...	27
6. Efectos adversos en el tracto gastrointestinal de AINE y ácido acetilsalicílico a dosis altas (>500 mg)	31
7. Efectos cardiovasculares del ácido acetilsalicílico	39
8. Efectos adversos en el tracto gastrointestinal del ácido acetilsalicílico a dosis cardiovasculares	47
9. Estrategias de prevención de la hemorragia gastrointestinal	57
10. Evaluación del riesgo/beneficio del ácido acetilsalicílico a dosis CV	65
11. Ácido acetilsalicílico en la prevención del cáncer de colon y otros cánceres gastrointestinales	69
12. Actividad COX, AAS y cáncer gastrointestinal	81
13. Conclusiones	91
Referencias	95

Esta obra se terminó de imprimir
el 20 de marzo de 2014
en los talleres gráficos
del Servicio de Publicaciones
de la Universidad de Zaragoza

