

Uso de ácido acetilsalicílico (AAS) a baja dosis más esomeprazol en tabletas de combinación fija.

Omaira Velázquez de Campos.

Cátedra de Farmacología. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Escuela Luis Razetti. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Palabras clave: aspirina; esomeprazol; inhibidores de bomba de protones; protección cardiovascular; tabletas de combinación fija.

Resumen. La aspirina (ácido acetilsalicílico) a baja dosis se ha convertido en un medicamento de primera línea para la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares (ECV) de acuerdo con los lineamientos ductores en el área. El uso de aspirina se ve acompañado frecuentemente de molestias gastrointestinales diversas que pueden oscilar desde una simple dispepsia, hasta episodios de hemorragia. Se ha recomendado protección gástrica para evitar el abandono de la terapia. Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) son los medicamentos más efectivos para el control del ácido gástrico y entre ellos, el esomeprazol es uno de los más utilizados. En pacientes que necesitan protección cardiovascular con un riesgo elevado de desarrollar eventos gastrointestinales significativos, esta asociación cobra más importancia. Las tabletas de combinación fija de aspirina-esomeprazol permiten combinar ambos en un solo medicamento, facilitando así el cumplimiento de la terapia y el logro de la protección cardiovascular requerida.

Use of low-dose acetylsalicylic acid (ASA) - esomeprazole in fixed combination tablets.

Invest Clin 2017; 58(4): 376 - 392

Keywords: aspirin; esomeprazole; proton bomb inhibitors; cardiovascular protection; fixed-dose tablets.

Abstract. Aspirin in low doses has become a first-line drug for the secondary prevention of cardiovascular diseases (CVD) in accordance with the current clinical guidelines in the area. The use of aspirin is often accompanied of gastrointestinal discomfort that can range from a simple dyspepsia up to bleeding episodes. Gastric protection has been recommended to prevent the abandonment of therapy. Proton pump inhibitors (PPIs) are the most effective gastric acid-suppressing agents and esomeprazole is one of the most used. In patients that need cardiovascular protection with a high risk of developing significant gastrointestinal events, this association is more important. Tablets of a fixed combination of aspirin-esomeprazole combine both in a single medication, thus facilitating compliance with the therapy and the achievement of the cardiovascular protection required.

Recibido: 05-01-2017 Aceptado: 11-07-2017

INTRODUCCIÓN

AINES y ciclooxygenasas

El ácido acetilsalicílico (AAS) fue uno de los primeros exponentes del grupo de agentes conocidos como antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Los AINES actúan por inhibición de las ciclooxygenasas (COX), enzimas relacionadas con la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico (1-4). Entre 1989 y 1992 se llevó a cabo la investigación que condujo al descubrimiento de las dos isoformas de la ciclooxygenasa: la COX-1 y la COX-2, enzimas con alrededor de 600 aminoácidos cada una. Ahora se sabe que la COX-1 y la COX-2 difieren en un solo aminoácido, aunque los sitios activos de las enzimas son idénticos. Once años después se clonó una enzima, la COX-3, radicada en el cerebro, que para algunos autores sería una variante de la COX-1, sensible al acetaminofén (5).

La COX-1 es una enzima constitutiva que tiene entre sus funciones la protección de la mucosa gástrica ante la acción del ácido y otras sustancias que intervienen en la génesis de la úlcera péptica. Además, cumple papeles muy importantes en el control de la agregación plaquetaria y la fisiología renal, mediante la síntesis de prostaglandinas como la PGI, PGE y PGD.

La COX-2, a pesar de expresarse también constitutivamente en ciertas zonas del organismo, es una enzima relacionada fundamentalmente con el desarrollo de procesos inflamatorios, como diversos padecimientos osteoarticulares, tumores y se está estudiando su influencia en la enfermedad de Alzheimer (6).

A nivel gástrico, la aspirina inhibe la prostaglandina E2, que constituye uno de los factores de protección de la mucosa ante la agresión representada por el ácido gástrico y la bilis, determinantes en la producción de la úlcera péptica. La ingesta de AINES constituye uno de los prin-

cipales desencadenantes de la úlcera gástrica y se considera, junto con la infección por *Helicobacter pylori*, como la causa principal de ulceración gastroduodenal (7).

La ingesta de AINES se asocia con altísima frecuencia con manifestaciones de dispepsia e intolerancia gástrica, además de la úlcera, lo que obliga a muchos pacientes a abandonar la terapia, disminuyendo así la efectividad de estos agentes en los procesos dolorosos e inflamatorios para los cuales están indicados.

Los AINES pueden estar relacionados con efectos gástricos lesivos por dos mecanismos, un mecanismo directo y un mecanismo indirecto. El mecanismo directo depende de la acción misma de la molécula de AINE en la mucosa. Por tanto, los AINES administrados por vía oral serían los más implicados en este tipo de lesión. Pero la inhibición de las prostaglandinas se produce aun cuando los AINES sean administrados por otras vías (tópica, i.v., rectal), aunque en menor magnitud (1, 3, 7, 8). Al surgir los inhibidores selectivos de la COX-2 (COXIBS) se pensó que, al respetar la vía de la COX-1, los efectos gastrointestinales (GI) serían inexistentes. Hoy se conoce que estos efectos no son eliminados completamente y la tasa residual de eventos es elevada en pacientes a riesgo de desarrollar complicaciones GI. Además, los inhibidores selectivos COX-2 trajeron a la luz la importancia de tomar en consideración la interrelación COX-1/ COX-2 y la acción sobre el tromboxano A2 y la prostaciclina, ya que la inhibición selectiva COX-2 se vio complicada por el incremento del riesgo cardiovascular, lo que llevó a la discontinuación del fármaco rofecoxib y al establecimiento de rigurosas precauciones y contraindicaciones para la utilización de este grupo de fármacos. Actualmente, sin embargo, se ha determinado que el riesgo cardiovascular no es exclusivo para los COXIBS, sino que también se ha relacionado con los AINES tradicionales (3, 8-12).

Utilidad de la aspirina en la prevención de la enfermedad cardiovascular isquémica

El AAS fue sintetizado en 1897. Ha superado la prueba del tiempo en cuanto a su efectividad como fármaco antiinflamatorio y su uso es muy extendido en el área de las afecciones reumatológicas en general, así como antipirético y analgésico. Su importancia en la medicina occidental se incrementó a partir de la segunda mitad del siglo XX, luego del descubrimiento de Vane y Botting (4) de su mecanismo de acción, cuando se comenzó a indicar en la prevención y el tratamiento de la trombosis coronaria. Millones de personas siguen utilizando el AAS como fármaco antipirético, antiinflamatorio y analgésico en todo el mundo. Sin embargo, así como es conocida su eficacia, también es conocida su asociación con efectos adversos GI, los cuales pueden ir desde síntomas leves de dispepsia hasta hemorragia digestiva (3, 7-12), lo que se explica porque, a través de la inhibición de la COX-1 en la mucosa gástrica se disminuye la producción de prostaglandinas citoprotectoras (PGE2). Esta inhibición es dependiente de la dosis en un rango de aproximadamente 30 mg por día hasta más de 1 g diario.

Los beneficios cardioprotectores de la aspirina probablemente son el resultado de su capacidad para inhibir la formación de prostaglandinas y tromboxano A2 (potentes promotores de la agregación plaquetaria y vasoconstricción a través de la inhibición irreversible de la enzima COX-1) y otros mecanismos en estudio (13, 14). Las dosis que se utilizan en la actualidad oscilan entre 75 y 325 mg. La inhibición máxima de la activación plaquetaria mediada por tromboxano se logra con dosis tan bajas de aspirina como 30 mg (15); dosis mayores tienen el riesgo de mayores episodios de sangrado, especialmente del tracto GI, debido en parte a la inhibición dosis-dependiente de la síntesis de prostaglandinas protectoras. Aún no se tiene un consenso definitivo sobre la dosis óptima de mantenimiento

para cardioprotección. En los Estados Unidos, la mayoría de los pacientes con infarto al miocardio (IM) tratados con intervención coronaria percutánea (PCI, por sus siglas en inglés), recibe a su egreso aspirina de alta dosis (325 mg) (16). En el estudio TRANSLATE-ACS (16), Xian y col. no encontraron evidencia de soporte para la dosis alta en comparación con la dosis baja de aspirina (81 mg), pero la dosis alta se asoció con mayor incidencia de eventos hemorrágicos menores. Estas tendencias fueron similares en pacientes tratados con clopidogrel y en aquellos tratados con inhibidores más potentes del receptor de ADP. Los autores apoyaron las recomendaciones para una dosis baja de aspirina como la dosis preferida de mantenimiento luego del IM (16).

Actualmente en los Estados Unidos aproximadamente un 36% de su población (más de 50 millones de personas) recibe AAS bajo la indicación de prevención (primaria o secundaria) para la enfermedad cardiovascular (4, 14). No obstante, mundialmente, a pesar de los enormes avances en el conocimiento de la prevención, diagnóstico y tratamiento de la aterosclerosis, las enfermedades cardiovasculares (ECV) continúan siendo una de las principales causas de discapacidad y muerte prematura en todo el mundo (15). Se ha atribuido un estimado global de 16,7 millones de muertes en el 2010, con proyección de 23,3 millones para el 2030. Desde mediados de los años 90 del siglo pasado, las tasas de mortalidad se han reducido en muchos países europeos, debido fundamentalmente a la reducción en el consumo de tabaco, las mejoras en la atención médica y la dieta mediterránea. Sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos, se observan grandes discrepancias entre la terapia indicada y la realmente utilizada (15-19). En el caso de la aspirina, aun con la utilización de la baja dosis como cardioprotectora, los efectos secundarios GI siguen siendo los limitantes de una terapia efectiva. Se requieren urgentemente

medidas para incrementar la adherencia a la medicación, a fin de ayudar a obtener el potencial máximo para terapias cardíacas efectivas en el escenario clínico (14).

Lesiones gastrointestinales causadas por la aspirina

Se ha estudiado la incidencia y la relación en el tiempo de las lesiones en la mucosa gástrica producidas por la ingesta de AINES, incluido el AAS (3, 8, 12, 20-26). Muy rápidamente después de la ingesta de este medicamento, se producen lesiones microscópicas en el epitelio gástrico que pasan a convertirse en petequias y erosiones visibles a la endoscopia. Estas lesiones no presuponen el desarrollo posterior de lesiones más severas o complicadas. La gastropatía por AINES abarca un amplio espectro que va desde lesiones clínicamente irrelevantes (grados I y II) a otras con relevancia clínica (grados III y IV). La prevalencia media de úlceras en pacientes que toman AINES de forma regular se ha cifrado en aproximadamente 16-45% lo que se traduce en 5 a 20 veces más que en la población control, con un 1,5% de casos de complicaciones graves (perforación, obstrucción o sangrado severo). Estas complicaciones suponen un aumento de la mortalidad entre pacientes consumidores regulares de AINES. Con respecto a las manifestaciones clínicas, al menos el 20% de los pacientes tiene síntomas dispépticos durante el tratamiento con AINES y en más del 15% las molestias son diarias. Sin embargo, los síntomas están poco correlacionados con la apariencia y severidad del daño mucoso ya que más del 40% de las personas con evidencia endoscópica de gastritis erosiva está asintomático, mientras que al menos el 50% de los pacientes con dispepsia tiene una mucosa aparentemente normal (14, 20-25).

En un estudio realizado en Brasil (23), se investigó el uso de AINES entre pacientes sometidos a endoscopia entre junio y diciembre

del año 2000, mediante una entrevista estandarizada realizada inmediatamente antes de la endoscopia superior. Se estudiaron 533 pacientes con una edad promedio de 49 años. Las razones principales para realizar la endoscopia fueron: síntomas GI en 310 pacientes (58,2%); tratamiento de patologías digestivas en 97 pacientes (18,2%) y procedimientos preoperatorios en 28 pacientes (5,3%). Ciento dos pacientes (19,1%) reportaron una historia previa de úlcera péptica y/o hemorragia digestiva. La mayoría de los pacientes también reportó tener alguna patología adicional (80,7%), especialmente enfermedades cardiovasculares (22,8%) y enfermedades del sistema musculoesquelético (18,3%). Más de dos tercios de la población entrevistada reportó el uso de AINES en el período de un mes antes de la endoscopia. Los AINES más utilizados fueron AAS (59,5%), diclofenac (28,1%) y piroxicam (2,8%). En el estudio no está detallada la evaluación específica de los resultados para cada AINE en particular. Cuatrocientos sesenta y un pacientes (86,5%) presentaron algún tipo de alteración en el tracto GI: 195 (36,6%) presentaron erosiones gástricas; 29 (5,4%) presentaron erosiones gástricas con pigmento hematínico, el cual según los autores es un marcador asociado con la agresión tóxica causada por el uso de AINES y 21 (4,0%) recibieron el diagnóstico de úlcera gástrica, confirmada posteriormente por examen histológico. El uso de AINES por más de 15 días se correlacionó de manera fuerte e independiente con la ocurrencia de las lesiones gástricas. Considerando solo los pacientes que usaron AINES por más de 30 días (58 individuos), el 81% presentó erosiones gástricas. El estudio mostró que, después de controlar por diversos factores (edad, factores sociales diversos, uso de alcohol, cigarrillo y uso regular de otras drogas), el uso de AINES (incluyendo AAS) es un factor independiente asociado con la ocurrencia de erosiones y úlceras gástricas.

Taha y col. (24) estudiaron las anomalías

de las mucosas en pacientes que acudieron durante 3 años al Hospital Crosshouse, de la Universidad de Glasgow en Escocia, con hemorragia GI mientras eran tratados con AAS a bajas dosis y otros agentes antitrombóticos (warfarina, clopidogrel y dipiridamol). Estudiaron 674 pacientes, de los cuales 28% recibía AAS (75 mg diarios). Otros pacientes recibían otros antitrombóticos, AINES o combinaciones de AAS con otros fármacos. La lesión más común encontrada fue la esofagitis erosiva, seguida por úlceras duodenales, gastritis erosiva, úlceras gástricas y duodenitis erosiva. Los autores recalcaron que el hallazgo de esofagitis erosiva aumenta en pacientes que se presentan con hemorragia digestiva superior y que reciben dosis bajas de aspirina y otros fármacos antitrombóticos o que son tomadores de alcohol en exceso. Como una nota importante, acotaron que los síntomas relacionados con esta anomalía endoscópica, pueden estar ausentes o ser difíciles de distinguir de aquellos de la enfermedad cardiovascular para la cual están indicados dichos fármacos por lo que, en caso de una presunción diagnóstica errónea, puede llevar a incrementar los fármacos antitrombóticos, con lo que se incrementa el riesgo de hemorragia. Señalaron que es relevante tomar en consideración el riesgo de esofagitis erosiva en pacientes que reciben dosis bajas de aspirina y otros fármacos antitrombóticos.

Más importante que la presencia de lesiones agudas en la mucosa gástrica, cuya relevancia clínica es dudosa, a menos que se asocie con síntomas molestos que afectan la calidad de vida del paciente, es el desarrollo de hemorragia gastrointestinal, la cual puede poner en peligro la vida del paciente. Los estudios realizados para evaluar los beneficios de la administración de AAS a bajas dosis en enfermedades vasculares oclusivas han demostrado, sin excepción, un incremento significativo de la incidencia de hemorragia gastrointestinal (7, 8).

Es interesante notar que los pacientes que

usan AAS a baja dosis usualmente son pacientes “de alto riesgo” para eventos GI (7, 8, 11-12). Se ha demostrado que la incidencia de hospitalización por hemorragia GI es aproximadamente 4 veces mayor que la de la población general en usuarios de AAS a baja dosis. Todos estos datos orientan hacia la necesidad de usar protectores gástricos para reducir el riesgo de lesión de la mucosa digestiva. El uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), ha sido determinante en la reducción del riesgo (11, 20, 25, 26).

Ha habido innumerables intentos de modificar la presentación de la aspirina para reducir la agresión a la mucosa gastrointestinal. La utilización de una cubierta entérica no ha representado una mejoría (27).

El uso de COXIBS, como ya se mencionó, no elimina completamente el riesgo de complicaciones GI, y puede incrementar el riesgo cardiovascular (CV). Más aún, en algunos países su utilización en pacientes con riesgo CV está contraindicada (10). El agregado de AAS a baja dosis reduce el efecto beneficioso de los COXIBS sobre la mucosa gastrointestinal (10), por lo que, además, este grupo de pacientes debería recibir también protección gastroduodenal.

Necesidad de protección gástrica

Resulta claro entonces que los pacientes de riesgo que reciben AAS a baja dosis deberían recibir terapia gastroprotectora. Existe una brecha importante en la gastroprotección de estos pacientes, si bien es cierto que no existen guías de práctica clínica específica (10, 13). Los pacientes en las distintas especialidades médicas (Neurología, Cardiología, Medicina general) reciben con frecuencia terapias múltiples como las combinaciones de AAS con clopidogrel o anti-coagulantes y, como se mencionó anteriormente, también los pacientes que reciben COXIBS y que tienen riesgos GI y CV. El uso de análogos de prostaglandina (misoprostol) para incrementar los factores de protección de la mucosa GI es

efectivo (28-30), pero va acompañado de múltiples efectos secundarios (diarrea severa, dolor abdominal, teratogénesis, interrupción del embarazo, etc.). En estos estudios se utilizó la asociación del misoprostol con diclofenac en una sola tableta. La asociación resultó más efectiva que el acetaminofén, pero con mayores efectos secundarios. Goldstein y col. (30) declararon que la gastroenteropatía inducida por AINES conlleva consecuencias económicas considerables: 46% de los costos atribuidos a la artritis están relacionados con el manejo de eventos adversos serios. Según los autores, la utilización de la formulación en tableta única de diclofenac/misoprostol (Arthrotec®) puede ser un régimen favorable desde el punto de vista económico para proveer esta protección a pacientes con un riesgo incrementado. Sin embargo, como ya se mencionó, la utilización de misoprostol se ha visto limitada por la aparición frecuente de cólicos abdominales y diarrea y la precaución implícita ante mujeres con potencial reproductor.

Es por eso que habitualmente se indican agentes reductores del ácido gástrico. Previo a los IBPs, el uso de antagonistas del receptor H2 de histamina (anti-H2) se consideraba como la opción más útil para el control del ácido gástrico. No obstante, la efectividad de los anti-H2 se ha visto limitada en el tiempo, y se ha recomendado duplicar la dosis estándar para obtener resultados (10, 26, 28). Los IBPs han venido a demostrar una efectividad mucho mayor que la de los anti-H2 para evitar el daño ocasionado por los AINES a la mucosa (11, 14, 20, 31).

Evaluación crítica del uso de los IBPs

Los IBPs son fármacos que han venido siendo utilizados por décadas para el tratamiento de diversas condiciones relacionadas con la producción de ácido. Su efectividad no está en discusión. Como con cualquier otro agente farmacológico, su uso a gran escala ha evidenciado eventos adversos que llevan a recomendar pru-

dencia en su uso, contrario a la tendencia actual a considerarlos medicamentos “indispensables” en cualquier proceso digestivo, aún aquellos leves, o peor aún, como “profilácticos”. Algunos de los estudios que señalan efectos adversos son estudios retrospectivos o con limitaciones de diseño y factores de confusión (32). Los fármacos en cuestión deben ser utilizados cuando las indicaciones estén claras y por el tiempo debido. Se recomienda la prescripción de un IBP en enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad ulcero-péptica benigna, tratamiento (junto a antibióticos) de la infección por *H pylori*, *S. Zollinger-Ellison*, esofagitis eosinofílica, asociado a la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en los pacientes con antecedentes de úlcera péptica o hemorragia digestiva, mayores de 60 años, historia de comorbilidad grave, altas dosis de AINE, uso concomitante de otro AINE (incluido ácido acetilsalicílico a dosis bajas) o de anticoagulantes, antiagregantes o glucocorticoides (20). Una indicación que puede suscitar controversia es la profilaxis de la úlcera de estrés. Actualmente se recomienda su uso en pacientes que se encuentran en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y que además presentan algún factor de riesgo, como el antecedente de úlcera péptica, insuficiencia hepática o renal, coagulopatía, shock o sepsis grave, necesidad de ventilación mecánica, traumatismo craneoencefálico, quemaduras de más de un 35% de superficie corporal, hepatectomía parcial, trauma múltiple, o realización de una neurocirugía (33, 34). Si no se cumplen los parámetros anteriores, se puede considerar que se han usado de manera indiscriminada e irracional. En diversos estudios se ha evidenciado que en más del 50%, los IBPs se han utilizado sin una indicación precisa (33, 34, 35). Un porcentaje muy elevado de los pacientes (más del 50% en diversos estudios) (33, 34, 35) utilizaba IBPs de forma incorrecta. A pesar de estos inconvenientes, no debería considerarse el retorno al uso de los antagonistas H₂, por cuan-

to estos últimos son mucho menos efectivos que los IBPs (32), sino utilizar los IBPs de manera juiciosa, con indicaciones precisas y por el menor tiempo posible, según la circunstancia del paciente.

Entre los temores por el uso crónico de los IBPs se ha mencionado, entre otros, la posibilidad de fractura de cadera, posiblemente por deficiencias en la absorción de calcio o de la vitamina B12 o incertidumbre acerca del mantenimiento de la actividad antiplaquetaria de la aspirina o del clopidogrel. La inhibición de la barrera de ácido gástrico se ha relacionado con un incremento en la carga bacteriana, con incremento del riesgo de infecciones respiratorias e intestinales y de colitis por *C. difficile*. La absorción de magnesio puede dificultarse cuando se utilizan IBPs por más de un año (33). Algunos autores también han relacionado casos de nefritis intersticial aguda y disfunción renal crónica con el uso prolongado de IBPs (36). Sin embargo, Thomson y col. (37) en una extensa revisión, señalaron que “No existen datos que ameriten un cuidado particular al prescribir terapia con IBP por preocupaciones acerca del riesgo de fractura de cadera con el uso a largo plazo de IBPs. El uso crónico de IBPs no lleva a deficiencias de vitamina B12, excepto posiblemente en el anciano o en personas con síndrome de Zollinger-Ellison, que reciben altas dosis de IBP por tiempo prolongado”. Los autores recomendaron que “debe suspenderse la terapia con IBP cuando estos se han utilizado durante meses” (33). Referente a las dudas por la posibilidad de menor actividad antiplaquetaria por la combinación, Hokimoto y col. (38) estudiaron 361 pacientes (edad promedio 69 años) en tratamiento con terapia dual antitrombótica (aspirina-clopidogrel). Concluyeron que el uso concomitante de esomeprazol en estos pacientes no se asoció con disminución de la eficacia antiplaquetaria o con un mayor riesgo de eventos CV, independientemente del genotipo CYP2C19. Liu y col.

(39) evaluaron mediante agregometría (LTA) y el índice de reactividad plaquetaria (VASP-PRI) la reactividad vascular luego de añadir esomeprazol (ESO) o rabeprazol (RABE) en 150 pacientes que recibían terapia dual antitrombótica (DAPT) al día 1, 3 y 30 después del inicio de DAPT. No encontraron diferencia significativa en el valor de LTA y VASP entre los usuarios de ESO o RABE, comparados con los no usuarios. Ante la necesidad de tratamientos crónicos con aspirina, ¿sería plausible plantearse que los pacientes que utilicen esta combinación la suspendieran transitoriamente y utilizar la aspirina en forma individual por algún tiempo? Sería interesante conocer de estudios al respecto.

Entre los IBPs, el esomeprazol ha demostrado ser el que produce el mejor control de la acidez gástrica en pacientes que reciben AINES. En un estudio abierto, comparativo, cruzado de tres vías (40), 90 pacientes que recibían drogas antiinflamatorias no esteroideas fueron asignados al azar para recibir una de seis secuencias de tratamiento: esomeprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg y pantoprazol 40 mg por 5 días cada uno, con un período de lavado de ≥ 10 días entre cada uno. El día 5 de cada período de dosis se llevó a cabo una medición de pH durante 24 horas. El porcentaje promedio de tiempo durante el período de monitoreo de 24 h del pH que el pH gástrico fue $> 4,0$ fue significativamente mayor con esomeprazol (74,2%) comparado con lansoprazol (66,5%, $P < 0,001$) y pantoprazol (60,8%; $P < 0,001$), y significativamente mayor con esomeprazol ($P < 0,05$) que con los comparadores independientemente de si usaban drogas antiinflamatorias selectivas COX-2 o no selectivas. En conclusión, a las dosis estudiadas, el tratamiento con esomeprazol proporcionó una mayor supresión del ácido gástrico que la obtenida con lansoprazol o pantoprazol en pacientes que recibían AINES selectivos COX-2 o no selectivos.

En los estudios NASA2 y SPACE2 (41),

610 pacientes con una condición crónica que requería terapia antiinflamatoria y que habían logrado alivio de los síntomas de dolor, malestar o ardor en el abdomen superior durante dos estudios previos (NASA1 y SPACE1, utilizando placebo, esomeprazol 20 mg y esomeprazol 40 mg) fueron enrolados y asignados al azar en dos estudios idénticos, multicéntricos, realizados en varios centros clínicos de reumatología, gastroenterología y atención primaria, de grupos paralelos. Cuatrocientos veintiséis pacientes completaron el período de tratamiento de 6 meses. El esomeprazol fue significativamente más eficaz que el placebo en mantener el alivio de los síntomas GI superiores a lo largo del tratamiento. Los autores concluyeron que el esomeprazol mantiene el alivio de los síntomas GI superiores en pacientes que reciben continuamente AINES, incluyendo inhibidores selectivos de COX-2.

En un estudio por Chan y col. (42) de 12 meses de duración en pacientes que recibían AAS o clopidogrel para la prevención de enfermedad vascular trombótica y que habían presentado hemorragia previa por úlcera inducida por la medicación y que requerían continuar el tratamiento antitrombótico, 150 pacientes fueron asignados a recibir AAS más esomeprazol y 161 pacientes fueron asignados a recibir clopidogrel. Se produjo sangrado recurrente de la úlcera en 13 pacientes que recibían clopidogrel y en un paciente que recibía AAS más esomeprazol. Contrario a la opinión que se había aceptado, relativa a que el clopidogrel era preferible a AAS por su tolerancia GI, la opción de tratar con AAS más esomeprazol parece preferible a la de utilizar clopidogrel (31).

Scheiman y col. (43) evaluaron, en un estudio multinacional, aleatorio, ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, pacientes negativos a *Helicobacter pylori* que cumplieran con uno o más de los siguientes criterios: edad igual o mayor a 18 años con historia de úlcera péptica no complicada; edad igual o mayor a 60

años con cardiopatía coronaria estable, síntomas GI superiores y cinco o más erosiones gástricas o duodenales o tratamiento iniciado con AAS dentro del mes de la asignación aleatoria; o edad igual o mayor 65 años (Estudio OBERON). Se incluyeron 2.426 pacientes (52% hombres, edad promedio 68 años). Setenta y nueve por ciento de los pacientes utilizó AAS a una dosis entre 75 y 100 mg. El resto recibió AAS entre 101 y 325 mg. Después de 26 semanas, el esomeprazol (40 mg o 20 mg) redujo significativamente la proporción acumulativa de pacientes que desarrollaron úlcera péptica: 1,5% (esomeprazol 40 mg) y 1,1% (esomeprazol 20 mg) versus 7,4% placebo (ambos $p < 0,0001$ vs placebo). El esomeprazol fue bien tolerado. Este estudio en 2.426 pacientes demostró de forma clara que al adicionar esomeprazol en dosis de 20 o 40 mg a AAS en bajas dosis, se disminuye significativamente la incidencia de úlcera gástrica y de sus complicaciones provocadas por el AAS solo.

Se ha demostrado también que el prescribir un IBP a pacientes con osteoartritis que están recibiendo un AINE tradicional (diclofenac, ibuprofen, naproxen) o un inhibidor COX2 selectivo (celecoxib y etoricoxib), provoca disminución de los efectos secundarios gastrointestinales sin incrementar los costos (41).

El Colegio Americano de Reumatología, en una reunión de consenso cuyos resultados se publicaron en 2008 (10) recomendó que, ante pacientes que requieran tratamiento crónico con AINES y que tengan riesgo GI elevado, se indique gastroprotección adicional al tratamiento con inhibidores COX, selectivos o no, y analizó en dicha revisión, el papel de los análogos de prostaglandina, los bloqueadores H₂ o los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los agentes más útiles en este sentido serían el misoprostol o los IBPs.

A pesar de estas evidencias en cuanto a la necesidad de ofrecer protección GI a los pacientes que reciben AINES en general, incluyendo

AAS a bajas dosis, se ha puesto de manifiesto que la mayoría de los pacientes con factores de riesgo gastrointestinal que precisan AINE no reciben medidas de gastroprotección. En el estudio MEDAL (45), que incluyó 23.504 pacientes, con el objetivo de evaluar la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con un AINE tradicional, diclofenac, versus celecoxib, se promovió de manera activa la prescripción de AAS y/o IBP a los pacientes que presentaban factores de riesgo CV o GI. A pesar de disponer de estos medicamentos de forma gratuita, sólo se prescribió un IBP o misoprostol al 52% de los pacientes con uno o más factores de riesgo GI. A mitad del estudio se les recordó a los investigadores la necesidad de proveer gastroprotección a cada paciente con al menos un factor de riesgo. Vemos así, como lo señaló Lanás (31) que las condiciones para haber llevado una adecuada gastroprotección fueron óptimas en el estudio MEDAL y, sin embargo, no se logró el cometido. La solución a este problema no parece fácil, ya que ni aun disponiendo de recordatorios y de fármacos gratuitos se alcanzan los objetivos deseados. De acuerdo con el comentario anterior, una manera de cubrir este déficit podría venir de los preparados comerciales combinados (AINE más IBP) que han demostrado disminuir el daño gastroduodenal, con lo que se obviaría la necesidad de prescribir ambos fármacos por separado y el incumplimiento de los pacientes (31). En condiciones crónicas los pacientes con procesos inflamatorios muchas veces deben recibir múltiples medicamentos para tratar su condición, además de las terapias para el tratamiento de las comorbilidades que muchos de ellos presentan. En la vida real, el tener que adquirir diversos medicamentos y establecer complejos horarios de administración, relación con las comidas, etc., dificulta el poder llevar adelante un esquema terapéutico adecuado. De la misma manera, aquellos pacientes que por su alto riesgo CV ameritan la administra-

ción de AAS a bajas dosis de manera crónica, deben recibir en forma simultánea un IBP para reducir la posibilidad de complicaciones y para limitar los efectos secundarios GI que pueden llevar al paciente a abandonar el tratamiento, con el riesgo de incrementar el riesgo trombótico. En un estudio en una institución académica asiática con servicios primarios y secundarios de salud (26) entre 2013 y 2015, se llevó a cabo un estudio observacional en pacientes que recibieron AINES. Se reclutaron 409 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión (edad 21 años o mayores, capaces de comunicarse adecuadamente y que estuvieran recibiendo un AINE regular por un mínimo de 2 semanas). Se establecieron los criterios para una gastroprotección adecuada: omeprazol (20 mg/ día), pantoprazol (20 mg/ día) o esomeprazol (20 mg/ día). En caso de usar anti-H₂ como gastroprotector, debía ser a doble dosis (ranitidina \geq 300 mg dos veces al día) (46). En este estudio, se observó la utilización inapropiada de estrategias de gastroprotección en el 70,3%, y en el 52,4% de los usuarios de AINES a riesgo elevado de eventos GI se observó la ausencia de cualquier estrategia. Ninguno de los anti-H₂ utilizados en este estudio fue a doble dosis, lo que evidencia la necesidad de asegurar que el uso de estos agentes se optimice para evitar el desperdicio innecesario de productos. Con relación a los IBPs, la mayor parte de la utilización fue adecuada, aunque hubo algunos casos en los cuales fue mayor a lo requerido, y en algunos otros fue deficiente. Como este fue un centro académico, el estudio procuró reforzar la necesidad de iniciativas prácticas de educación y mejora en la prescripción (26).

Riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con AAS a bajas dosis en pacientes con riesgo cardiovascular y hemorragia digestiva

La atención de los pacientes sometidos a te-

rapia antitrombótica, que presentan una hemorragia digestiva y que ameritan un procedimiento endoscópico, es un reto importante. Cada caso debe ser analizado de forma individual, especialmente cuando el riesgo trombótico del paciente es alto y debe ser sometido a un procedimiento endoscópico también de alto riesgo (47). Es imperativo considerar la urgencia del procedimiento endoscópico, el riesgo tromboembólico del paciente si se suspende temporalmente la terapia antitrombótica, y el reinicio de la misma luego del procedimiento. Según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Endoscopia Gastroenterológica (ASGE), la Sociedad Europea de Endoscopia Gastroenterológica (ESGE) y la Sociedad Británica de Gastroenterología (48, 49), el riesgo de la endoscopia en pacientes con tratamiento antitrombótico depende de la hemorragia causada por el procedimiento, versus la trombosis producida por la discontinuación de la terapia. Para todos los procesos endoscópicos, la recomendación actual es continuar la aspirina a baja dosis (moderada evidencia, fuerte recomendación) con la excepción de algunos procedimientos de alto riesgo, en los cuales se recomienda reiniciar la aspirina a los 3 días, siempre que se haya logrado el control de la hemorragia. En pacientes en tratamiento con aspirina a baja dosis a largo plazo por prevención secundaria, la interrupción de la aspirina se asoció con un incremento al triple de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares y 70% de estos eventos ocurrieron en el transcurso de 7 a 10 días después de la intervención. La hemorragia secundaria a procedimientos endoscópicos de alto riesgo, frecuentemente puede ser controlada por nuevas medidas terapéuticas endoscópicas, y raramente es fatal. Un ictus trombótico puede resultar en discapacidad permanente y un evento cardíaco mayor puede producir la muerte (48). Por esta razón, deben sopesarse muy bien los riesgos de trombosis versus hemorragia.

Abu-Daya y col. (50), Sung y col. (51) y

Kim y col. (52) publicaron, en 3 estudios diferentes, el desenlace de pacientes sometidos a tratamiento con aspirina a baja dosis comparados con placebo y sometidos a procedimientos endoscópicos. En los 3 estudios, el retiro de la aspirina llevó a un incremento significativo en los casos de trombosis y en la mortalidad cardiovascular, cerebrovascular o por complicaciones gastrointestinales, pero el incremento en eventos hemorrágicos no fue significativo.

A pesar de estos resultados, las encuestas en diversas partes del mundo han revelado, como motivo de preocupación, que aproximadamente solo una tercera parte de los médicos endoscopistas sigue las recomendaciones de ASGE, BSG y ESGE para tratar a los pacientes (53), exponiéndolos a riesgos evitables.

CONCLUSIÓN

En conclusión, cada día son más numerosos los pacientes que requieren AAS a dosis bajas como prevención primaria y secundaria de ECV. Sin embargo, su uso se acompaña de aumento de efectos secundarios, principalmente a nivel de la esfera GI, por lo que es imperativo conocer los factores de riesgo y las medidas terapéuticas más adecuadas para contrarrestar este impacto. Los factores de riesgo más importantes son la edad, antecedente de úlcera o hemorragia digestiva previa, la asociación con anticoagulantes, la combinación de agentes antiplaquetarios, el aumento de la dosis de AAS y la asociación con otros AINES no selectivos o con COXIBS (31). En estos pacientes se debe prescribir un anti-secretor de ácido, preferentemente un IBP, y entre ellos el que ha demostrado mejor eficacia es el esomeprazol (54-57). La alternativa del AAS por otros agentes antiplaquetarios no parece que ofrezca ventajas clínicamente significativas pues estos agentes también aumentan la incidencia de hemorragia digestiva en los pacientes de riesgo, de manera similar a lo observado con AAS a do-

sis bajas (20, 31). Por otra parte, la asociación frecuente de AAS con clopidogrel u otros antiagregantes o antitrombóticos aumenta el riesgo de hemorragia digestiva. Estos pacientes mencionados también deberían recibir concomitantemente esomeprazol. El uso de esomeprazol, o cualquier otro IBP, debe hacerse siguiendo las pautas establecidas, en los casos en los cuales su indicación sea clara y por el tiempo necesario, con controles y seguimiento periódico.

Las tabletas de combinación fija (TCF) son una estrategia para facilitar la adherencia al cumplimiento de la terapia (56-65). Existen TCF en áreas terapéuticas tan variadas como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (57), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (58), diabetes (59) y otras muchas. La utilización de estos preparados de combinación fija ha representado ventajas importantes en cuanto a calidad de vida, seguridad en la utilización de los principios medicamentosos respectivos y facilidad de uso. En el área cardiovascular, los medicamentos individuales (aspirina, medicamentos contra la hipertensión, estatinas, etc.) han sido recomendados para utilizar de forma combinada en prevención secundaria (60, 61). Sin embargo, ha habido cierta resistencia a utilizar estas tabletas de combinación fija. La información actual precisa sobre farmacocinética (de los componentes individuales y de la combinación de los mismos), factores de riesgo y tolerabilidad, debería ser suficiente para solicitar a los organismos de regulación la aprobación de estas tabletas de combinación fija para individuos de alto riesgo, y diseminar esta información entre los clínicos. La cultura médica tradicional ha planteado siempre la utilización de un fármaco a la vez, haciendo combinaciones diversas basadas en el "ensayo y error". Es de esperar que la utilización a gran escala de estas TCF, acompañado de las medidas de modificación del estilo de vida reduzcan el riesgo cardiovascular hasta en un 60% (62). De acuerdo con

el artículo de Huffman y Yusuf (61), la terapia a base de combinaciones en dosis fija (o “polipíldora”) ha demostrado mejorar la adherencia en un 33% comparado con la terapia usual en prevención secundaria cardiovascular. En dicho artículo, los autores señalan que la terapia con la polipíldora cumple con los criterios para medicinas esenciales, en una solicitud a la Organización Mundial de la Salud para incluirlas como medicinas esenciales, para facilitar su acceso y el potencial para así reducir algunos millones de muertes prematuras y la morbilidad relacionada por ECV a un costo razonable (61). El desarrollo farmacológico de tal estrategia ha demostrado ser extremadamente complejo desde el punto de vista de la formulación. No todos los fármacos son adecuados para ser usados en una polipíldora a causa de potenciales incompatibilidades medicamentosas entre ellos. Los agentes a ser candidatos deben ser seguros, bien tolerados, efectivos, recomendados por los lineamientos y compatibles desde el punto de vista fisicoquímico con los otros componentes de la tableta (62). Sylvester y col. (63) y Bardon y col. (64) analizaron los aspectos farmacológicos, beneficios y limitaciones de una tableta de combinación fija de aspirina y esomeprazol.

Por todo lo antes expuesto proponemos la asociación AAS 81 mg más esomeprazol para la prevención de eventos cardiovasculares (CV) tales como angina inestable, IM o accidente cerebrovascular en pacientes con alto riesgo CV que requieren tratamiento diario con AAS a baja dosis y los cuales están en riesgo de úlcera péptica:

-Amplia recomendación de AAS como terapia en la prevención de episodios CV, pero limitada por los efectos secundarios GI aún a baja dosis, lo cual puede limitar su efectividad.

-Se favorece el tratamiento de prevención primaria y secundaria sin abandono de la terapia por intolerancia al AAS.

-Se favorece el cumplimiento de la terapia

al ofrecer los dos fármacos en una sola tableta

-El esomeprazol es el IBP que ha demostrado mejor control del ácido en pacientes que requieren tratamiento con AINES.

-Se disminuyen los costos asociados por las complicaciones GI.

-La combinación de ambos tipos de fármacos (AINE e IBP) ha tenido el respaldo del Colegio Americano de Reumatología.

REFERENCIAS

1. **García MJA, Gómez-R. CJ.** Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. *Rev Esp Reumatol* 2000; 27: 33-35.
2. **A. Gómez-Luque.** Inhibidores de la COX ¿hacia dónde vamos? *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 321-325.
3. **Batlouini M.** Antiinflamatorios no esteroides: efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94 (4): 538-546.
4. **Vane JR, Botting RM.** The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003; 110 255-258.
5. **Botting R, Ayoub SS.** COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/ acetaminophen. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005; 72 (2): 85-87.
6. **Cudaback E, Jorstad NL, Yang Y, Montine TJ, Keene CD.** Therapeutic implications of the prostaglandin pathway in Alzheimer’s disease. *Biochem Pharmacol* 2014; 88 (4): 565-572.
7. **Calvo RJM.** Tratamiento de la úlcera péptica MEDIFAM 2002; 12: 314-318.
8. **Nardulli G, Lanas A.** Riesgo de hemorragia digestiva con aspirina y antiagregantes plaquetarios. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32 (1): 36-43.
9. **Sánchez-S JL, Tenias BJM, Arias AA, Muñoz CMI, Valenzuela GJC.** Riesgo cardiovascular asociado al consumo de an-

- tiinflamatorios no esteroideos. Estudio de cohortes retrospectivos en un área de salud, 2008-2012. *Rev Esp Salud Pública* 2015; 89: 607-613.
10. **American College of Rheumatology Ad Hoc Group on Use of Selective and Non-Selective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs.** Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs. An American College of Rheumatology white paper. *Arthritis Rheum Arthritis Care Res* 2008; 59 (8): 1058-1073.
 11. **Newton J.** Improving the gastrointestinal tolerability of aspirin in older people. *Clin Interv Aging*. 2006; 1 (1) 33-39.
 12. **Santoyo VR.** Gastropatía por AINE. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2001; 64 (Supl. 1): S28-S34.
 13. **Mekaj YH, Daci FT, Mekaj AY.** New insights into the mechanisms of action of aspirin and its use in the prevention and treatment of arterial and venous thromboembolism. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1449-1456.
 14. **Godley RW.** Aspirin for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Tex Heart Inst J* 2016; 43 (4): 318-319.
 15. **Yu J, Mehran R, Dangas GD, Claessen BE, Baber U, Xu K, Parise H, Fahy M, Lansky AJ, Witzenbichler B, Grines CL, Guagliumi G, Kornowski R, Wöhrle J, Dudek D, Weisz G, Stone GW.** Safety and efficacy of high- versus low- dose aspirin after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. The HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 1231-1238.
 16. **Xian Y, Wang TY, McCoy LA, Effron MB, Henry TD, Bach RG, Zettler ME, Baker BA, Henry TD, Bach RG, Zettler ME, Baker BA, Fonarow GC, Peterson ED.** Association of discharge aspirin dose with outcomes after acute myocardial infarction. Insights from the treatment with ADP receptor inhibitors: longitudinal assessment of treatment patterns and events after acute coronary syndrome (TRANSLATE-ACS) study. *Circulation* 2015; 132: 174-181.
 17. **Lim E, Cornelissen J, Routledge T, Ayaz A, J, Kirtland S, Sharples L, Sheridan K, Belim S, Munday H, Large S.** Biological efficacy of low versus medium dose aspirin after coronary surgery: results from a randomized trial [NCT00262275] *BMC Med* 2006; 4: 12 doi:10.1186/1741-7015-4-12.
 18. **Bem D, Dretzke J, Stevens S, Lordkipanidze M, Hodgkinson J, Moore D, Fitzmaurice D.** Investigating the effectiveness of different aspirin dosing regimens and the timing of aspirin intake in primary and secondary prevention of cardiovascular disease: protocol for a systematic review. *Syst Rev* 2015; 4: 88 DOI 10:1186/s13643-015-0078-3.
 19. **Bansilal S, Castellano JM, Fuster V.** Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2015; 201 S1: S1-S7.
 20. **Lanas A.** ¿Deben administrarse protectores gástricos a los pacientes coronarios que toman dosis bajas de aspirina de forma crónica? *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1361-1364.
 21. **Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A.** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 (Suppl 3): S3.
 22. **Noble LA.** Lesión gastrointestinal por

- AINE/COXIB y su tratamiento. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75 (Suppl 1): 22-25.
23. **Ribeiro AQ, Sevalho G, Comini C.** The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the occurrence of gastric lesions among patients undergoing upper endoscopy in a University Hospital in Brazil. *Clinics* 2006; 61 (5): 409-416.
 24. **Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP, Blatchford O.** Upper gastrointestinal mucosal abnormalities and blood loss complicating low-dose aspirin and antithrombotic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 489-495.
 25. **Agustí-E A, Vallano-F A.** Gastroprotección y tratamiento con ácido acetil-salicílico a dosis bajas. *Med Clin (Barc)* 2006; 126 (6): 232-233.
 26. **Lee LH, Chua SS, Mahadeva S.** Utilization of gastroprotective strategies for nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal events in a major teaching hospital. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 1649-1657.
 27. **Cox D, Maree AO, Dooley M, Conroy R.** Effect of enteric coating on antiplatelet activity of low dose aspirin in healthy volunteers. *Stroke* 2006; 37: 2153-2158.
 28. **M y M, Katz JD.** Mitigating GI risks associated with the use of NSAIDs. *Pain Med* 2013; 14: S18-S22.
 29. **Pincus T, Koch GG, Sokka T, Lefkowitz J, Wolfe F, Jordan JM, Luta G, Callahan LF, Wang X, Schwartz T, Abramson SB, Caldwell JR, Harrell RA, Kremer JM, Lautzenheiser RL, Markenson JA, Schnitzer TJ, Weaver A, Cummins P, Wilson A, Morant S, Fort J.** A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (7): 1587-1598.
 30. **Goldstein JL, Larson LR, Yamashita BD.** Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy: clinical and economic implications of a single-tablet formulation of diclofenac/misoprostol. *Am J Man Care* 1998; 4: 687-697.
 31. **Lanas A.** Actualización en enfermedad gastrointestinal relacionada con antiinflamatorios no esteroideos. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31 (Supl 4): 35-41.
 32. **Savarino V, Dulbecco P, Savarino E.** Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Dig Liver Dis* 2016; 48: 851-859.
 33. **Pérez Hoyer G, Pérez Machado L.** Inhibidores de bomba, posibles consecuencias de su uso a largo plazo. *Gen [Internet]*. 2011 dic [citado 2017 Jun 24]; 65(4): 376-379.
 34. **De la Coba C, Argüelles-A F, Martín de Argila C, Júdez J, Linares A, Ortega-Alonso A, Rodríguez E, Rodríguez-Téllez M, Vera I, Aguilera L, Álvarez A, Andrade RJ, Bao F, Castro M, Giganto F, en nombre de la SEPD.** Efectos adversos de los inhibidores de bomba de protones: Revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108: 207-224.
 35. **Martín-Echevarría E, Pereira Juliá A, Torralba M, Arriola Pereda G, Martín Dávila P, Mateos J y Rodríguez Zapata M.** Evaluación del uso de los inhibidores de la bomba de protones en un servicio de medicina interna. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100 (2): 76-81.
 36. **Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, MD, Grams ME.** Proton pump inhibitor use and risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2016; 176(2): 238-246.
 37. **Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H.** Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J*

- Gastrocuterol 2010; 16 (19): 2323-2330.
38. **Hokimoto S, Akasaka T, Tabata N, Arima Y, Tsujita K, Sakamoto K, Kaikita K, Morita K, Kumagae N, Yamamoto E, Oniki K, Nakagawa K, Ogawa H.** Impact of esomeprazole on platelet reactivity and clinical outcome according to CYP2C19 genotype in coronary heart disease patients during dual antiplatelet therapy. *Thromb Res* 2015; 135 (6): 1081-1086.
 39. **Liu LP, Wang Y, Si R, Yuan M, Cheng K, Guo WY.** Esomeprazole and rabeprazole did not reduce antiplatelet effects of aspirin/ clopidogrel dual therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective, randomized, case-control study. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17 (1): 7-16.
 40. **Goldstein JL, Miner PB, Schlesinger PK, Liu S, Silberg DG.** Intra-gastric acid control in non-steroidal anti-inflammatory drug users: comparison of esomeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 23: 1189-1196.
 41. **Hawkey CJ, Talley NJ, Scheiman JM, Jones RH, Långstrom G, Næsdal J, Yeomans ND, por el grupo de autores NASA/SPACE.** Maintenance treatment with esomeprazole following initial relief of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal symptoms: the NASA2 and SPACE2 studies. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 (1): R17.
 42. **Chan FK, Ching JY, Hung LC, Wong VW, Leung VK, Kung N.N, Hui AJ, Wu JC, Leung WK, Lee VW, Lee KK, Lee YT, Lau JY, To KF, Chan HL, Chung SC, Sung JJ.** Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352; 3: 238-244.
 43. **Scheiman JM, Deveraux PJ, Herlitz J, Katelaris PH, Lanas A, van Zanten SV, Naucler E, Svedberg L-E.** Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomized, controlled trial (OBERON) *Heart* 2011; 97: 797-802.
 44. **Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG, on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence Osteoarthritis Guideline Development Group.** Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis. *BMJ* 2009; 339: b2538.
 45. **Combe B, Swergold G, McLay J, McCarthy T, Zerbini C, Emery P, Connors L, Kaur A, Curtis S, Laine L, Cannon CP.** Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology* 2009; 48: 425-432.
 46. **Moore RA, Derry S, Simon LS, Emery P.** Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Gastroprotection and Benefit-Risk. *Pain Pract* 2014; 14 (4): 378-395.
 47. **Tang RS, Chan FK.** Prevention of gastrointestinal events in patients on anti-thrombotic therapy in the peri-endoscopy period: review of new evidence and recommendations from recent guidelines. *Dig Endosc* 2015; 27 (5): 562-571.
 48. **Veitich AM, Vanbierliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith L-A., Radaelli F, Knight E, Gralneck I, Hassan C, Dumonceau J-M.** Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guidelines. *Endosco-*

- py 2016; 48: 385-402.
49. **Gralneck IM, Dumonceau J-M, Kuipers E-J, Lanas A, Sanders D-S, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racz I, Arezzo A, Hoffmann R-T, Lesur G, de Franchis R, Aabakken L, Veitch A, Radaelli F, Salgueiro P, Cardoso R, Maia L, Zullo A, Cipoletta L, Hassan C.** Diagnosis & Management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guidelines. *Endoscopy* 2015; 47: 1-46.
 50. **Abu-Daya H, Eloubeidi M, Tamim H, Halawi H, Malli A-H, Rockey DC, Barada K.** Opposing effects of aspirin and anticoagulants on morbidity and mortality in patients with upper gastrointestinal bleeding. *J Dig Dis* 2014; 15 (6): 283-292.
 51. **Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, Leung VK, Wong VW, Chan FK.** Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152 (1): 1-9.
 52. **Kim SY, Hyun JJ, Suh SJ, Jung SW, Jung YK, Koo JS, Yim HJ, Park JJ, Chun HJ, Lee SW.** Risk of vascular events following discontinuation of antithrombotics after peptic ulcer bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50 (4): e40-44.
 53. **Kanakandi V, Parasa S, Sihh P, Singh M, Giacchino M, Gupta N, Gaddam S, Rastago A, Bansal A, Petrini J, Sharma P.** Patterns of antiplatelet agent use in the US. *Endosc Int Open* 2015; 03: E173-E178
 54. **Yeomans N, Lanas A, Labenz J, Veldhuyzen van Zanten S, van Rensburg C, Rácz I, Tchernev K, Karamanolis D, Roda E, Hawkey C, Naudér E, Svedberg LE.** Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2465-2473.
 55. **Triadafilopoulos G, Kaur B, Sood S, Traxler B, Levine D, Weston A.** The effects of esomeprazole combined with aspirin or rofecoxib on prostaglandin E2 production in patients with Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 997-1005.
 56. **Vacchani R, Bouhhaidar D, Zfass A, Sandhu B, Nawras A.** Critical appraisal of a fixed combination of esomeprazole and low dose aspirin in risk reduction. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 287-292.
 57. **Clay PG, Nag S, Graham CM, Narayanan S.** Meta-analysis of studies comparing simple and multi-tablet fixed dose combination HIV treatment regimens. *Medicine* 2016; 94 (42): e1677.
 58. **Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo JV, Roche N, Ayers T, for the FLAME Investigators.** Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016 doi: 10.1056/NEJMoa1516385.
 59. **Lim PC, Chong CP.** What's next after metformin? Focus on sulphonylurea: add-on or combination therapy. *Pharm Pract.* 2015; 13 (3) 606. Doi: 10.18549/Pharm-Pract 2015; 03.606.
 60. **Yusuf S. Working Group on the Summit on Combination Therapy for CVD.** Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. *Eur Heart J* 2014 (35): 353-364.
 61. **Huffman MD, Yusuf S.** Polypills. Essential medicines for cardiovascular secondary prevention? *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1368-1370.
 62. **Tamargo J, Castellano JM, Fuster V.** The Fuster-CNIC-Ferrer Cardiovascular Polypill: a polypill for secondary cardiovascular prevention. *Int J Cardiol* 2015;

- 201 S1 S15-S22.
- 63. Sylvester KW, Cheng J WM, Mehra MR.** Esomeprazole and aspirin fixed combination for the prevention of cardiovascular events. *Vasc Health and Risk Manag* 2013; 9: 245-254.
- 64. Bardon M, Barkun AN, Hamza S, Le Ray I, Goirand F.** Pharmacokinetic and clinical evaluation of esomeprazole and ASA for the prevention of gastroduodenal ulcers in cardiovascular patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8 (9): 1199-1208.