

# ACTITUD CLÍNICO-ENDOSCÓPICA EN PACIENTES TRATADOS CON ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

C. Rodríguez-Ramos

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

## Introducción

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte prematura en Europa, es una causa importante de invalidez y contribuye significativamente al aumento del coste sanitario. El desarrollo y la evolución de esta patología están en relación con el estilo de vida y con factores fisiopatológicos y bioquímicos modificables, por lo que se han impulsado medidas de promoción de hábitos saludables y medidas farmacológicas capaces de modificar dichos factores de riesgo. Entre las intervenciones farmacológicas destaca el uso de antiagregantes plaquetarios, que se emplean tanto para prevenir el desarrollo de enfermedad aterotrombótica en individuos con factores de riesgo (profilaxis primaria) como para evitar la recidiva de eventos cardiovasculares (profilaxis secundaria) en pacientes con enfermedad aterotrombótica establecida (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica y enfermedad cerebrovascular)<sup>1</sup>. Además el tratamiento antiagregante se emplea de forma sistemática para prevenir la trombosis de los stents coronarios implantados a pacientes con cardiopatía isquémica. Todas estas intervenciones han demostrado una alta efectividad para reducir la morbimortalidad asociada a enfermedad cardiovascular, de forma que se ha extendido su empleo y se aplican actualmente en un elevado número de individuos.

Este amplio uso del tratamiento antiagregante tiene especial relevancia desde el punto de vista gastroenterológico

ya que estos fármacos comportan un riesgo significativo de aparición de efectos adversos gastrointestinales, siendo el la úlcera péptica y sus complicaciones y la hemorragia digestiva los más significativos. Por otra parte, al igual que otros fármacos modificadores de la hemostasia, requieren de un manejo específico a la hora de realizar procedimientos endoscópicos por cuanto pueden suponer un aumento del riesgo de hemorragia asociada a la técnica.

## Tratamiento antiagregante: conceptos básicos

### Fármacos antiagregantes plaquetarios

El empleo de estos fármacos en la enfermedad cardiovascular se sustenta en el importante papel que la agregación plaquetaria juega en la patogenia de las complicaciones aterotrombóticas. Se ha demostrado que el tratamiento antiplaquetario reduce la incidencia global de estas complicaciones en un 25% cuando se administra a pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o en individuos asintomáticos con un alto riesgo vascular<sup>2,3</sup>. Existen numerosos fármacos antiagregantes empleados en la actualidad, pero centraremos esta revisión en los dos más relevantes por su amplio uso como terapia prolongada o indefinida: la aspirina o ácido acetilsalicílico y el clopidogrel.

**ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)** El AAS ejerce su acción antiagregante al inhibir de forma irreversible la ciclooxigenasa (COX) plaquetaria (isoforma COX-1) impidiendo la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). Este mediador eicosanoide es sintetizado por las plaquetas activadas y posteriormente liberado al medio donde se une a receptores de superficie

#### CORRESPONDENCIA

Claudio Rodríguez Ramos  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Universitario Puerta del Mar  
Avda. Ana de Viya 21. 11009 Cádiz.  
Tfno: 956002257 - Fax: 956002258  
claudioa.rodriguez.sspa@juntadeandalucia.es

plaquetarios para amplificar el proceso de activación y facilitar la agregación plaquetaria. Puesto que las plaquetas carecen de núcleo no pueden sintetizar nuevas moléculas de COX-1 y el efecto antiagregante del AAS persiste durante el tiempo de vida media circulante plaquetaria (7-10 días)<sup>4</sup>.

El efecto antitrombótico del AAS es relativamente independiente de la dosis y son suficientes 75-100 mg diarios para inhibir de forma completa la síntesis de TXA<sub>2</sub><sup>4</sup>.

La administración de aspirina como profilaxis primaria de enfermedad cardiovascular está indicada en pacientes asintomáticos con un riesgo de sufrir eventos cardiovasculares igual o mayor del 20% en 10 años (determinado mediante tablas SCORE)<sup>1, 5</sup> y en pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular mayor o igual del 10% en 10 años<sup>6</sup>. Como profilaxis secundaria de eventos cardiovasculares está indicada en todos los pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica establecida y estable<sup>5</sup>. En ambos casos la administración de AAS debe ser indefinida.

El beneficio cardiovascular global de la antiagregación con aspirina en las situaciones mencionadas es incuestionable, estimándose que por cada 1000 pacientes tratados se previenen de 10 a 20 eventos cardiovasculares<sup>4</sup>.

El tratamiento continuado con AAS a dosis antiagregantes presenta como particularidad farmacológica la aparición de un efecto rebote tras su retirada. Existe evidencia epidemiológica que demuestra un aumento del riesgo trombótico, en unas tres veces, entre los 7 y 30 días posteriores a la suspensión del tratamiento, y en especial desde el séptimo al décimo día<sup>7, 9</sup>. Este efecto se ha descrito en pacientes con indicación de profilaxis primaria, profilaxis secundaria o tratamiento agudo, si bien es en la dos últimas situaciones donde el riesgo aparece mejor definido<sup>8</sup>. El mecanismo responsable de este fenómeno no está plenamente identificado pero parece relacionado con la inhibición de la COX-2 por dosis mínimas residuales de AAS, que ocasionaría una disminución de la síntesis de prostaciclina endotelial<sup>10</sup>.

## Clopidogrel

Es una tienopiridina que inhibe la agregación plaquetaria inducida por adenosín-difosfato (ADP) al bloquear de forma irreversible el receptor P2Y12 e impedir la activación del complejo GP IIb/IIIa del que depende la estabilización del agregado plaquetario<sup>11</sup>. Es un profármaco que requiere ser metabolizado en el hígado por el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) para convertirse en un metabolito activo. De las distintas enzimas que intervienen en este proceso las más relevantes son los citocromos CYP2C19 y CYP3A4<sup>12</sup>. El efecto antiagregante persiste durante la vida media circulante de las plaquetas, al igual que ocurre tras administrar AAS, por la incapacidad de la plaqueta para reponer su dotación proteica.

La respuesta antiagregante al clopidogrel depende de la dosis. Para terapia de mantenimiento la dosis óptima se ha establecido en 75 mg/d, con lo que se alcanza un efecto

máximo estable a los 4-7 días. Cuando se requiere un efecto más rápido se recomienda una dosis de carga de 300 mg<sup>4</sup>.

El clopidogrel no está indicado en profilaxis cardiovascular primaria. Para profilaxis secundaria en casos de enfermedad aterosclerótica crónica y estable sólo se emplea como monoterapia en aquellos pacientes con alergia a la aspirina o con probada intolerancia digestiva a la misma a pesar de utilizar tratamiento concomitante con inhibidores de la bomba de protones (IBP)<sup>4</sup>.

La respuesta antiagregante al clopidogrel presenta una marcada variabilidad entre pacientes y se estima que hasta un 10-20% de los individuos tratados con clopidogrel se comportan como no respondedores, por lo que pueden presentar complicaciones trombóticas<sup>13</sup>. Este fenómeno estaría ocasionado por múltiples factores derivados del complejo metabolismo que presenta este fármaco (polimorfismos genéticos de enzimas del complejo del citocromo P450, del receptor P2Y12 o del complejo GP IIa/IIIb; interacciones con otros fármacos; absorción intestinal variable...) que deben tenerse en cuenta a la hora de valorar los casos de ineficacia clínica del clopidogrel.

## Doble terapia antiagregante: AAS + Clopidogrel:

Clopidogrel y AAS son fármacos antiagregantes que actúan de forma sinérgica al inhibir distintas vías de activación y agregación plaquetarias, por lo que se administran conjuntamente en situaciones en la que se precisa un efecto antiagregante de mayor potencia como son el tratamiento de los síndromes coronarios agudos y la prevención de la trombosis de los stents coronarios<sup>14, 15</sup>. Las indicaciones y duración de la doble terapia antiagregante se indican en la **Tabla 1**.

Este tratamiento combinado consigue prevenir un 25% más de eventos cardiovasculares en estas indicaciones que la monoterapia con AAS<sup>16</sup>.

La suspensión de la doble terapia antiagregante en

**Tabla 1. Indicaciones y duración de la doble terapia antiagregante pancreáticos.**

Indicación	Duración de doble terapia antiagregante
Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirina: tratamiento indefinido</li> <li>• Clopidogrel: tratamiento mínimo de 1 mes (tratamiento aconsejable: 12 meses)</li> </ul>
Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	
Intervención coronaria percutánea con colocación de stent convencional	
Intervención coronaria percutánea con colocación de stent liberador de fármaco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirina: tratamiento indefinido</li> <li>• Clopidogrel: tratamiento mínimo de 12 meses</li> </ul>

los pacientes que son portadores de un stent coronario supone un elevado riesgo de trombosis (un 25% si se retira en el primer mes tras la implantación), lo que a su vez condiciona una mortalidad de hasta el 45%<sup>17</sup>. La mayor parte de las trombosis suceden entre los 7 y 30 días tras el cese completo de la medicación, sin embargo si sólo se retira el clopidogrel y se mantiene la aspirina la mediana del tiempo de aparición de trombosis se sitúa en 122 días<sup>15</sup>.

## Profilaxis del daño gastrointestinal asociado al tratamiento antiagregante

### Mecanismos de lesión gastrointestinal de los fármacos antiagregantes

A nivel sistémico el AAS bloquea la síntesis de prostaglandinas mediada por la COX, lo que se traduce a nivel gastrointestinal en disminución de la síntesis de moco y bicarbonato, reducción del flujo sanguíneo y menor proliferación epitelial. Este deterioro de factores defensivos gastrointestinales ocasiona una mayor susceptibilidad al daño local de sustancias endógenas como el ácido clorhídrico, la pepsina o la bilis<sup>18</sup>.

El mecanismo de lesión gastrointestinal del clopidogrel es menos conocido. La hipótesis más aceptada sostiene que las tienopiridinas no ocasionan un daño primario en la mucosa gastrointestinal pero dificultan la acción de los mecanismos homeostáticos que en condiciones normales reparan las lesiones provocadas por otros agentes o las que aparecen por la exposición de la mucosa digestiva a factores endógenos que participan en la fisiología del tracto gastrointestinal (secreciones digestivas, peristaltismo, microflora, etc.). El clopidogrel es capaz de inhibir la capacidad reparativa gastrointestinal puesto que la agregación plaquetaria desempeña un importante papel en la cicatrización de erosiones y úlceras mediante la liberación de diversos factores de crecimiento pro-angiogénicos derivados de las plaquetas, entre ellos el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)<sup>19</sup>. Se ha comprobado en estudios endoscópicos que la administración de tienopiridinas se asocia a una prevalencia de lesiones mucosas gastrointestinales comparable a la observada en el tratamiento con AAS o antiinflamatorios no esteroideos<sup>20</sup>.

### Riesgo de complicaciones gastrointestinales asociadas al tratamiento antiagregante

Los pacientes tratados con dosis bajas de AAS tienen un riesgo relativo de complicación gastrointestinal de 1.5-3.2 con respecto a pacientes no tratados<sup>21, 22</sup> y un exceso de riesgo absoluto de 5 casos por cada 1000 expuestos y año<sup>23</sup>. El riesgo gastrointestinal del AAS aumenta paralelamente a la dosis empleada, de forma que dentro del rango terapéutico establecido para antiagregación (75-325 mg), las dosis más elevadas se asocian a mayor daño gastrointestinal sin ofrecer mayor protección cardiovascular<sup>24</sup>. Los preparados de AAS tamponado o con cubierta entérica no disminuyen la incidencia de complicaciones gastrointestinales<sup>25</sup>.

Con respecto al clopidogrel, su aplicación en monoterapia es escasa y en este supuesto se asocia a una incidencia de complicaciones gastrointestinales similar a la del tratamiento con aspirina<sup>26</sup>.

Sin embargo la doble terapia con AAS y clopidogrel supone un incremento del riesgo gastrointestinal de dos a siete veces frente al tratamiento con cualquiera de los dos fármacos por separado<sup>27-30</sup>. Este mayor riesgo es previsible desde el punto de vista patogénico puesto que a la acción lesiva directa del AAS se une el bloqueo de los mecanismos reparadores ocasionado por el clopidogrel, todo ello en el contexto de una mayor inhibición de la función hemostática plaquetaria.

### Factores asociados a un mayor riesgo gastrointestinal del tratamiento antiagregante

El antecedente de úlcera péptica (con o sin complicación) es el factor de riesgo añadido de mayor importancia para el desarrollo de una complicación gastrointestinal de tipo ulceroso en pacientes antiagregados con aspirina<sup>18, 23</sup> o clopidogrel<sup>31, 32</sup>, de forma que el 10-20% de estos pacientes presentarán hemorragia digestiva durante un año de tratamiento.

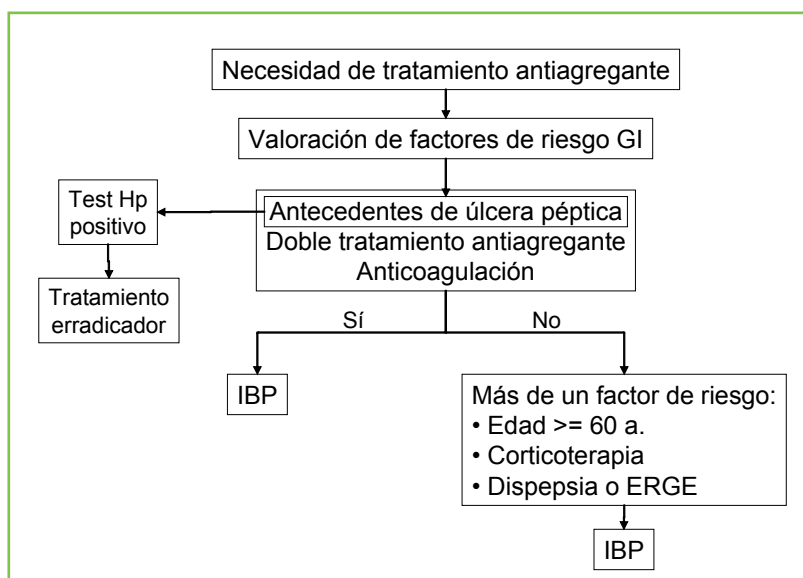
La infección por *Helicobacter pylori* es un factor aditivo que aumenta el riesgo de úlcera gastroduodenal asociada al tratamiento antiagregante con AAS, lo que se traduce en un incremento de cinco veces en la probabilidad de hemorragia digestiva en pacientes infectados tratados con aspirina a bajas dosis<sup>33</sup>. Hasta la fecha no se han publicado estudios que investiguen la asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y las complicaciones gastrointestinales asociadas al tratamiento con clopidogrel.

La edad avanzada supone otro factor de riesgo gastrointestinal en pacientes antiagregados con AAS, estimándose un incremento del riesgo del 1% por década desde la edad umbral de 60 años<sup>18, 23</sup>. Sin embargo, el efecto de la edad avanzada sobre el riesgo gastrointestinal del clopidogrel no se conoce.

El uso concomitante de otros fármacos también puede ocasionar una mayor incidencia de complicaciones gastrointestinales. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) aumenta el riesgo relativo de eventos gastrointestinales de 2 a 4 veces en pacientes antiagregados con dosis bajas de aspirina y hasta 15 veces en pacientes tratados con clopidogrel<sup>34</sup>. Los anticoagulantes añadidos al tratamiento antiagregante con aspirina o clopidogrel incrementan el riesgo relativo de hemorragia digestiva grave en 3 veces<sup>35</sup>. La triple combinación de aspirina, clopidogrel y dicumarínicos se asocia con una incidencia de hemorragia digestiva entre el 6,5 y el 15%<sup>36</sup>.

### Estrategia de reducción del riesgo gastrointestinal en pacientes antiagregados

Dado el notable riesgo gastrointestinal asociado a la

**Figura 1**

Algoritmo para disminuir el riesgo de complicación gastrointestinal en pacientes antiagregados. (Modificado de referencia 37).

terapia antiagregante, el primer paso para minimizarlo es ajustar la prescripción de este tratamiento a sus indicaciones plenamente establecidas y no prolongar su duración innecesariamente. Igualmente debe evitarse en lo posible la administración simultánea de fármacos que potencien el daño digestivo de los antiagregantes (AINE, corticoides, anticoagulantes).

Recientemente se han publicado las recomendaciones que, de forma conjunta, han establecido sociedades científicas norteamericanas de gastroenterología y cardiología<sup>37</sup> (**Figura 1**). Se propone una selección de pacientes basada en la estimación del riesgo, de forma que el antecedente de patología ulcerosa, la administración de doble terapia antiagregante o el tratamiento simultáneo con anticoagulantes serían factores que justificarían la necesidad de profilaxis digestiva. Los pacientes que no presenten estos factores de riesgo principales, recibirán profilaxis en función de la presencia de más de un factor de riesgo secundario entre los que se incluyen la edad avanzada y algunos factores asociados con la toxicidad gastrointestinal de los AINE (corticoterapia o la presencia de síntomas dispépticos o de reflujo).

Antes de comenzar el tratamiento antiagregante debe investigarse la infección por *Helicobacter pylori* en los pacientes con historia ulcerosa. En los casos positivos se indicará tratamiento y se comprobará la erradicación. El grado de protección que confiere la erradicación de *Helicobacter pylori* no se ha determinado con exactitud pero puede asumirse que la erradicación confirmada disminuye notablemente la posibilidad de complicación gastrointestinal, si bien no parece suficiente como única medida profiláctica<sup>38,40</sup>.

En los pacientes que presenten los factores de riesgo gastrointestinal previamente mencionados se iniciará tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Estos fármacos son de elección para la prevención de la toxicidad gastrointestinal de los AINE y han demostrado su eficacia en la

profilaxis gastrointestinal en pacientes antiagregados con AAS o clopidogrel, asociándose a un riesgo relativo de hospitalización por hemorragia digestiva de 0,2-0,3 frente a la monoterapia con AAS o tienopiridinas<sup>31, 40, 41</sup>. Este efecto beneficioso se demuestra incluso tras la erradicación del *Helicobacter pylori*<sup>40</sup>, de forma que, en pacientes antiagregados con infección por *Helicobacter pylori*, el tratamiento erradicador seguido de tratamiento con IBP es superior a la erradicación como única medida preventiva. La eficacia de los IBP en pacientes con doble tratamiento antiagregante puede asumirse dados los beneficios que se obtienen en pacientes antiagregados con monoterapia, pero los únicos resultados publicados hasta la fecha, aunque confirman la eficacia de los IBP, se han presentado en forma de resumen<sup>42</sup>.

Otros fármacos que han sido valorados para la profilaxis gastrointestinal del tratamiento antiagregante son el misoprostol, los nitratos y los antagonistas de los receptores H2. El primero es eficaz para prevenir las úlceras asociadas al tratamiento con AINE pero su utilización se ve limitada por ocasionar diarrea dosis-dependiente<sup>37</sup>. Los nitratos son vasodilatadores y podrían contrarrestar la disminución del flujo sanguíneo en la mucosa digestiva que provoca el AAS, pero no se han mostrado eficaces en estudios clínicos<sup>41</sup>. En pacientes antiagregados con AAS los antagonistas de los receptores H2 reducen el riesgo de hemorragia digestiva, de úlcera gastroduodenal y de esofagitis<sup>41, 43</sup>, pero su eficacia es inferior a la que presentan los IBP<sup>44</sup>.

## IBP y clopidogrel: una interacción controvertida

Este tema ha recibido una amplia atención durante el último año con la publicación de numerosos originales, revisiones y editoriales, por lo que haremos únicamente una breve reseña del mismo.

Hemos visto que el clopidogrel es un profármaco que necesita ser metabolizado a nivel hepático para convertirse en el metabolito activo con acción antiagregante. El sistema enzimático del citocromo P450 (CYP) es el encargado de esta transformación, fundamentalmente mediante la acción de las enzimas CYP2C19 y CYP3A4. Estas enzimas además son las responsables de la metabolización (inactivación) de los IBP (y de otros muchos fármacos), a excepción del rabeprazol. Por tanto, los IBP podrían inhibir la activación del clopidogrel por estas enzimas al competir como sustratos de las mismas (incluido el rabeprazol, a través de su metabolito tioéter originado por metabolización no enzimática). Dado que el clopidogrel y los IBP se prescriben conjuntamente en numerosos pacientes, la posibilidad de que la interacción farmacológica se tradujese en un efecto clínico de supresión del efecto antiplaquetario del clopidogrel fue objeto de investigación. En 2008 se publica el estudio OCLA que mediante un diseño de ensayo clínico controlado y aleatorizado demuestra una disminución de la reactividad plaquetaria *ex vivo* en individuos tratados con clopidogrel y omeprazol frente a los que y omeprazol frente a los que recibieron clopidogrel y placebo<sup>45</sup>.

Estos resultados fueron valorados por el panel de expertos que elaboró el documento de consenso para la reducción del riesgo gastrointestinal en pacientes antiagregados y concluyeron que no debían modificar las recomendaciones que en el se establecieron puesto que no existían datos sobre la correlación de esta interacción con un efecto clínicamente relevante<sup>37</sup>. Desde entonces se han publicado numerosos trabajos que hacen referencia a esta interacción y que han sido valorados por diversos autores<sup>46, 47</sup>. Los estudios farmacodinámicos ofrecen resultados contradictorios, pero apoyan la existencia de la interacción farmacológica. Los estudios epidemiológicos clínicos iniciales se basaban en datos obtenidos de registros de prescripción y aunque señalaban una mayor frecuencia de efectos adversos cardiovasculares en pacientes tratados con clopidogrel e IBP, su calidad metodológica era cuestionable.

Posteriormente se han publicado estudios basados en la información proporcionada por bases de datos de ensayos clínicos y estudios de cohortes, con una mayor solidez metodológica, que no evidencian un efecto clínico relevante derivado de la esta interacción. Por último, dos meta-análisis y un ensayo clínico aleatorizado concluyen que no existe un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con IBP y clopidogrel y que ésta asociación es útil para prevenir complicaciones gastrointestinales asociadas al tratamiento antiagregante<sup>48-50</sup>. Paralelamente al debate científico se produjo el posicionamiento de las agencias reguladoras estadounidense y europea, que inicialmente desaconsejaron la asociación de clopidogrel y cualquier IBP a no ser que fuese estrictamente necesario<sup>51, 52</sup>. Tras analizar la nueva información disponible la Agencia Europea del Medicamento (EMA) desaconseja únicamente el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol o esomeprazol, pero no hace extensiva esta precaución al resto de los IBP<sup>53</sup>.

## Hemorragia digestiva en pacientes antiagregados

En recientes estudios poblacionales de incidencia y mortalidad de la hemorragia digestiva se describe un incremento progresivo del porcentaje de pacientes tratados con aspirina, que puede alcanzar hasta un 50%<sup>54-57</sup>. El efecto del tratamiento antiagregante previo sobre la mortalidad de la hemorragia digestiva es incierto. Los estudios existentes analizan fundamentalmente el efecto del tratamiento con AAS como antiagregante o incluyéndolo entre los AINE; en algunos trabajos se observa un aumento del riesgo de mortalidad<sup>55, 57</sup> y en otros una ausencia de efecto<sup>58-60</sup> o, incluso, una disminución del riesgo<sup>54</sup>.

El manejo de la hemorragia digestiva en los pacientes antiagregados no difiere sustancialmente del recomendado con carácter general en las guías de práctica clínica<sup>61</sup>, si bien hemos de tener en cuenta algunos aspectos específicos como la posibilidad de revertir el efecto antiagregante, que únicamente estaría indicado en casos de riesgo vital inmediato por sangrado incoercible. El método adecuado sería la transfusión de plaquetas y en caso de no disponer de esta posibilidad se podría emplear desmopresina. En cualquier caso la eficacia real de estas medidas no está bien definida y pueden acompañarse de efectos secundarios graves por lo que en caso de considerarse su uso debe consultarse con Hematología<sup>62</sup>.

La cuestión más relevante para el tratamiento de estos pacientes es la necesidad o no de interrumpir la antiagregación y, en su caso, durante cuanto tiempo. Desde un punto de vista patogénico parece lógico retirar la medicación antiplaquetaria para facilitar la cicatrización de las lesiones y disminuir la probabilidad de resangrado. Sin embargo, como ya hemos citado, la suspensión prolongada de la aspirina incrementa el riesgo trombótico por lo que en casos de hemorragia digestiva la decisión de retirar el tratamiento debe valorarse de forma individual según el balance entre riesgo gastrointestinal y riesgo cardiovascular. Sin embargo la cuantificación de estos riesgos no es sencilla por lo que es preferible emplear una gradación cualitativa de los mismos. Para determinar el riesgo de resangrado se dispone de sistemas de estratificación bien conocidos como el establecido por Rockall<sup>63</sup>, aunque una aproximación más inmediata para determinar el riesgo de recidiva hemorrágica puede realizarse valorando la presencia de inestabilidad hemodinámica, la existencia de estigmas que impliquen la necesidad de realizar técnicas de hemostasia endoscópica y determinadas características de las lesiones como el tamaño y la localización por cuanto pueden predecir una mayor posibilidad de hemorragia no controlable endoscópicamente<sup>61</sup> (**Tabla 2**). El riesgo trombótico asociado a la retirada de la terapia antiagregante puede estratificarse en función de la indicación de la antiagregación y el riesgo basal de sufrir un evento cardiovascular (**Tabla 3**).

Dos ensayos controlados y aleatorizados recientes certifican que la elevada eficacia del tratamiento actual de la hemorragia ulcerosa, basado en la administración de IBP y la aplicación de técnicas de hemostasia endoscópica, permite

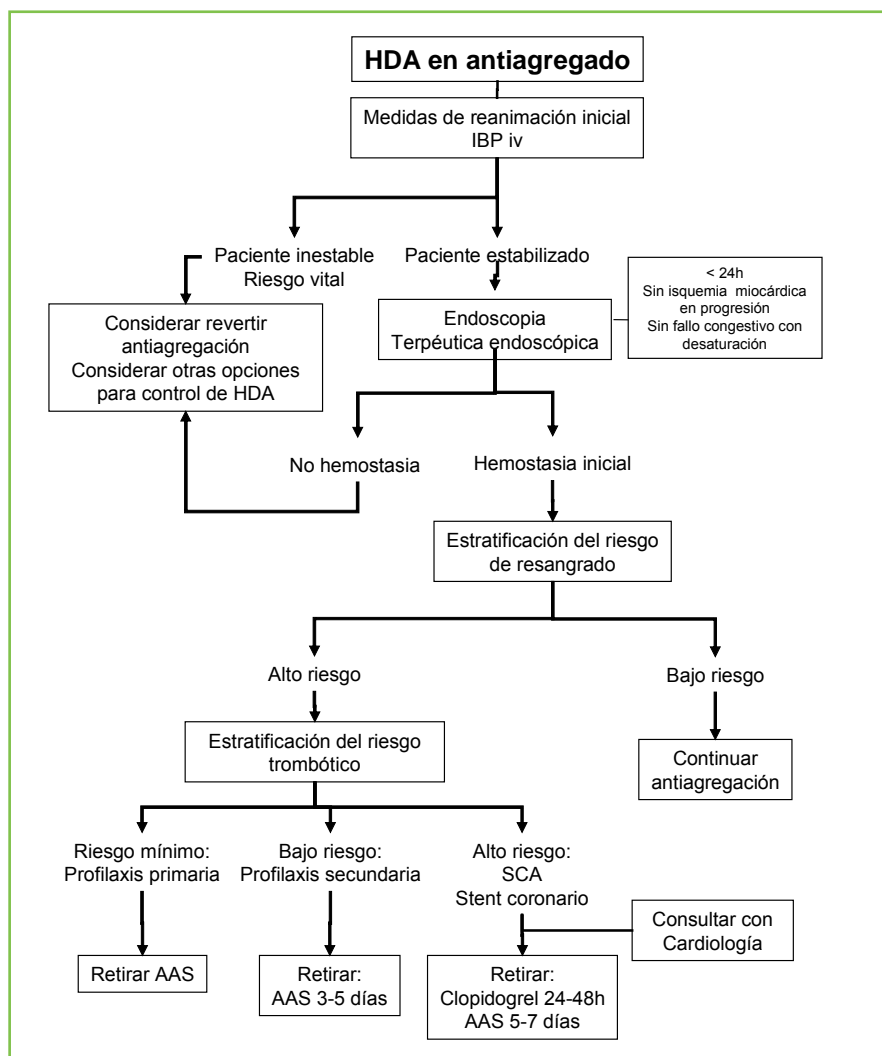
**Tabla 2. Estratificación del riesgo de resangrado.**

Riesgo de resangrado	Situación de riesgo
Riesgo alto	Necesidad de terapéutica endoscópica <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangrado activo</li> <li>• Vaso visible</li> <li>• Coágulo adherente</li> </ul> Úlceras > 2 cm Úlceras de cara posterior duodenal o curvadura menor alta Inestabilidad hemodinámica
Riesgo bajo	Otras

la reintroducción precoz del tratamiento antiagregante, manteniendo la superioridad del efecto protector cardiovascular frente a la toxicidad gastrointestinal en pacientes con indicación de profilaxis secundaria. Así, en el caso de lesiones pépticas sangrantes inducidas por AAS con un riesgo bajo o moderado de resangrado, se ha demostrado que la administración de

un IBP permite reiniciar la antiagregación, con AAS o con clopidogrel, en las 24 horas siguientes a la endoscopia sin que se produzca recidiva hemorrágica<sup>64</sup>. Cuando se trata de lesiones con alto riesgo de recidiva hemorrágica, la continuación del tratamiento antiagregante con AAS a bajas dosis, inmediatamente tras realizar terapéutica endoscópica y administrar pantoprazol a altas dosis, se asocia a una mayor incidencia de resangrado (10,3% vs. 5,4% pero sin significación estadística) pero también a una menor tasa de mortalidad (1,3% vs. 12,9%)<sup>65</sup>. En este último estudio se observó además que los casos de resangrado fatales en el grupo que continuó con la aspirina se produjeron en los 4 primeros días y la lesión responsable de la recidiva fue siempre la lesión índice.

Por otra parte la posibilidad de mantener o reintroducir precozmente la doble terapia antiagregante en la hemorragia digestiva no está avalada por estudios de alta calidad metodológica, si bien un estudio retrospectivo multicéntrico no registró recidivas hemorrágicas al mantener este tratamiento o reintroducirlo inmediatamente tras la estabilización del paciente (lo que supuso una mediana de 7 días sin antiagregación) en casos de sangrado por úlceras



**Figura 2**

Propuesta de actuación en la hemorragia digestiva de origen ulceroso en pacientes antiagregados.

**Tabla 3. Estratificación del riesgo trombotico durante la retirada de la medicación antiagregante.**

Riesgo trombotico	Situación de riesgo
Riesgo mínimo	Profilaxis primaria
Riesgo bajo	Profilaxis secundaria: enfermedad cardiovascular estable <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiopatía isquémica</li> <li>• Enfermedad cerebrovascular aterotrombótica</li> <li>• Enfermedad vascular periférica</li> </ul>
Riesgo alto	Síndrome coronario agudo < 1 mes Stent convencional < 1 mes Stent liberador de fármaco < 12 meses

o erosiones tratados con IBP y terapéutica endoscópica<sup>66</sup>. Sin embargo en estos casos de alto riesgo trombotico algunos autores defienden una reintroducción precoz del clopidogrel ya que en monoterapia es más eficaz para prevenir la trombosis que la aspirina y retrasar la introducción de ésta hasta el quinto día para facilitar la cicatrización inicial de la lesión<sup>67</sup>.

Con todas estas premisas puede proponerse una pauta de actuación como la que muestra la **Figura 2**.

## Manejo de los fármacos antiagregantes para la realización de endoscopia digestiva electiva

El elemento central del manejo de los fármacos antiplaquetarios ante la realización electiva de un procedimiento endoscópico vuelve a ser la decisión de retirar o no el tratamiento antiplaquetario, para lo cual necesitamos determinar el riesgo trombotico asociado a la retirada de la medicación tal como hemos indicado en el apartado anterior (**Tabla 3**) y el riesgo de hemorragia asociado a la técnica (**Tabla 4**). Como regla general el riesgo de mortalidad o incapacidad grave es más elevado en las complicaciones tromboticas que en las hemorrágicas.

## Riesgo hemorrágico inherente a los procedimientos endoscópicos

La antiagregación con aspirina no aumenta el riesgo de sangrado tras la realización de polipectomía de colon. Así se constata en estudios observacionales que registran una tendencia hacia un mayor riesgo de sangrado pero sin significación estadística<sup>72-74</sup>. En relación a la hemorragia tras esfinterotomía, los datos son algo más ambiguos ya que en un estudio el consumo de aspirina no se relaciona con un mayor riesgo de sangrado grave<sup>75</sup> y en otros sí se demuestra

**Tabla 4. Procedimientos endoscópicos de alto riesgo hemorrágico.**

Procedimiento	Riesgo hemorrágico
Polipectomía colónica	0.7-3%
Polipectomía gástrica	0.8-7.2%
Polipectomía duodenal / ampular	4.5-10.3%
Resección mucosa endoscópica	10-22%
Dilatación	1.7%
Prótesis esofágica	0.5-8%
Esfinterotomía	1.1-5.3%
PEG	0.2-2.5%
EUS-PAAF	1.3-6%
Quistogastrotomía	2-10%
Esclerosis de varices	4-24.5%
Ligadura de varices	2.4-5.7%
Ablación tumoral y coagulación	1-5%
Hemostasia endoscópica	-
Enteroscopia terapéutica	-

un riesgo aumentado frente al no consumo, si bien la retirada de la aspirina antes del procedimiento no parece disminuir la incidencia de hemorragia<sup>76,77</sup>.

La información disponible sobre el riesgo de hemorragia asociado al clopidogrel tras la realización de técnicas de endoscopia digestiva es escasa. En un estudio retrospectivo recientemente publicado se observa que el mantenimiento de la antiagregación con clopidogrel aumenta la incidencia de hemorragia tardía tras la polipectomía colónica (3.5% vs. 1%, p=0.02), así como la necesidad de intervención aunque no se observó mortalidad asociada<sup>78</sup>. La duración del ingreso hospitalario y el tipo de intervención que se precisó fueron similares en ambos grupos. En el análisis multivariante se determinaron como factores de riesgo independientes la asociación de clopidogrel con aspirina o AINE y el número de pólipos resecados. Dado que el riesgo absoluto es bajo y el desenlace favorable, los autores apoyan la no retirada sistemática del clopidogrel en pacientes antiagregados sometidos a colonoscopia. Sin embargo en otras técnicas endoscópicas, no digestivas, como la biopsia transbronquial, el uso de clopidogrel se asoció a una incidencia de hemorragia moderada o grave del 61%<sup>79</sup>.

## Recomendaciones para la realización de procedimientos endoscópicos electivos en pacientes antiagregados

Las recomendaciones básicas que se establecen en las guías de práctica clínica disponibles<sup>68, 80, 81</sup> pueden resumirse en los siguientes puntos:

- No es necesario suspender el tratamiento con aspirina para la realización de endoscopia electiva. Sin embargo en pacientes con bajo riesgo trombotico que precisan

procedimientos de alto riesgo hemorrágico puede suspenderse con una antelación de 5 a 7 días.

- La administración de clopidogrel no precisa suspenderse para la realización de procedimientos de bajo riesgo hemorrágico.

- En pacientes con alto riesgo trombótico deben diferirse los procedimientos de alto riesgo hemorrágico hasta que se haya completado el periodo mínimo de tratamiento que consigue disminuir el riesgo cardiovascular y que permite suspender temporalmente el tratamiento con clopidogrel (**Tabla 1**). Si es imposible demorar suficientemente la endoscopia podría suspenderse el tratamiento con clopidogrel durante 7 a 10 días previa consulta con Cardiología.

De igual forma, aquellos pacientes que tuviesen programada alguna técnica endoscópica de alto riesgo y sepan que van a precisar intervencionismo cardiovascular que pueda suponer la indicación de doble antiagregación deberían realizarse la endoscopia antes del procedimiento cardiovascular.

- En pacientes con bajo riesgo trombótico es relativamente seguro suspender la administración de clopidogrel 7 a 10 días antes de la realización de una técnica endoscópica de alto riesgo. En caso de doble antiagregación debe mantenerse la aspirina y en caso de monoterapia puede considerarse cambiar el clopidogrel por aspirina.

- La medicación antiagregante debe reintroducirse a las 24 horas de realizado el procedimiento endoscópico siempre que se haya asegurado suficientemente la hemostasia durante el procedimiento. En casos de riesgo hemorrágico muy elevado puede demorarse 72 horas la reintroducción del antiagregante. En este último supuesto existe la opción de administrar una dosis de carga de clopidogrel previa consulta a Cardiología<sup>82</sup>.

Tenemos que tener en cuenta que la elección de un periodo de retirada de 7 a 10 días se basa en el tiempo estimado de reversión de la actividad antiagregante en función del tiempo de vida media circulante de las plaquetas. Pero en determinadas ocasiones puede optarse por soluciones intermedias, como suspender el clopidogrel durante un tiempo menor si estimamos que el riesgo trombótico es mayor o que podemos disminuir el riesgo hemorrágico del procedimiento endoscópico.

### Medidas adicionales para mejorar el balance de riesgos hemorrágico y cardiovascular en endoscopia

La posibilidad de utilizar terapia puente durante la retirada del tratamiento antiplaquetario es limitada ya que la heparina no es útil en este supuesto y de los antagonistas del receptor de Gp IIa/IIIb carecemos de información sobre su seguridad en esta situación<sup>81</sup>. Se encuentran en investigación

para este uso fármacos inhibidores reversibles del receptor P2Y12 como el cangrelor. También están en evaluación dispositivos portátiles para determinar la función plaquetaria de forma inmediata.

El empleo de medidas mecánicas adicionales para asegurar la hemostasia del procedimiento como la aplicación de hemoclips o lazos desechables es atractiva pero no puede recomendarse su uso rutinario dada la falta de información sólida disponible sobre su eficacia en este contexto, aunque sí disponemos de estudios realizados en pacientes anticoagulados y en población general<sup>81</sup>.

### Conclusiones

El manejo de los pacientes antiagregados desde nuestra especialidad nos obliga a considerar los riesgos cardiovasculares que éstos soportan y para ello debe asumirse ocasionalmente un mayor riesgo hemorrágico. Una formación actualizada y la colaboración estrecha con otros especialistas implicados en la atención a estos pacientes (cardiólogos, neurólogos, hematólogos) nos permitirán proporcionar una adecuada atención a este complejo grupo de pacientes cada vez más numeroso.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28:2375-414.
2. 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.
3. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:166-81.
4. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2008; 133:199S-233S.
5. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373:1849-60.
6. Pignone M, Williams CD. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2010; advance online publication.
7. Aguejof O, Eizayaga F, Desplat V, Belon P, Doutremepuich C. Prothrombotic and hemorrhagic effects of aspirin. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15:523-8.
8. 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.



9. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005; 62:1217-20.
10. Doutremepuich C, Aguejouf O, Desplat V, Eizayaga FX. Aspirin therapy: an attempt to explain the events of prothrombotic complications after treatment discontinuation. *Thromb Haemost* 2010; 103:171-80.
11. Badimon L, Vilahur G. Coronary atherothrombotic disease: progress in antiplatelet therapy. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:501-13.
12. Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, Hagihara K, Farid NA, Okazaki O, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos* 2010; 38:92-9.
13. Combescure C, Fontana P, Mallouk N, Berdague P, Labruyere C, Barazer I, et al. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8:923-33.
14. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007; 116:e148-304.
15. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., King SB, 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120:2271-306.
16. Chua D, Ignaszewski A. Clopidogrel in acute coronary syndromes. *BMJ* 2009; 338:998-1002.
17. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115:813-8.
18. Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:163-73.
19. Ma L, Elliott SON, Cyrano G, Burette A, Ignore ELY, Wallace JL. Platelets modulate gastric ulcer healing: role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:6470-5.
20. Sheikh RA, Romano PS, Prindiville TP, Yasmeen S, Trudeau W. Endoscopic evidence of mucosal injury in patients taking ticlopidine compared with patients taking aspirin/nonsteroidal antiinflammatory drugs and controls. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:529-32.
21. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119:624-38.
22. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:563-71.
23. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006; 4:22.
24. Serebruanuy VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol* 2005; 95:1218-22.
25. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348:1413-6.
26. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf* 1999; 21:325-35.
27. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:331-7.
28. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354:1706-17.
29. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined anti-thrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333:726.
30. Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol* 2008; 101:960-6.
31. 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; 352:238-44.
32. Ng FH, Wong SY, Chang CM, Chen WH, Kng C, Lanas AI, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:443-9.
33. 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.
34. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Pérez A, et al. 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; 55:1731-8.
35. Anand S, Yusuf S, Xie C, Pogue J, Eikelboom J, Budaj A, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007; 357:217-27.
36. Khurram Z, Chou E, Minutello R, Bergman G, Parikh M, Naidu S, et al. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol* 2006; 18:162-4.
37. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID

- use. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2890-907.
38. Chan FK. Long-term incidence of ulcer bleeding with low-dose aspirin after eradication of *H pylori*: A 4-year prospective cohort study. *Gastroenterology* 2005; 128:A133.
39. 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; 344:967-73.
40. 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; 346:2033-8.
41. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollon F, Forne M, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:507-15.
42. Cryer B, Lapuerta P, Jermano J, Lanza F, Miner P, Schwartz H, et al. Omeprazole can prevent the gastroduodenal mucosal injury associated with combined use of clopidogrel and aspirin. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:S49.
43. Taha AS, McCloskey C, Prasad R, Bezlyak V. Famotidine for the prevention of peptic ulcers and oesophagitis in patients taking low-dose aspirin (FAMOUS): a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374:119-25.
44. Ng FH, Wong SY, Lam KF, Chu WM, Chan P, Ling YH, et al. Famotidine is inferior to pantoprazole in preventing recurrence of aspirin-related peptic ulcers or erosions. *Gastroenterology* 2010; 138:82-8.
45. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:256-60.
46. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010; 105:34-41.
47. Lanas A. Inhibidores de la bomba de protones y clopidogrel en el paciente cardiovascular: ¿riesgo cardiovascular versus riesgo gastrointestinal? *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33:1-5.
48. Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:810-23.
49. Siller-Matula JM, Jilma B, Schror K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* (2010), DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04049.x.
50. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* (2010), DOI: 10.1056/NEJMoa1007964.
51. US Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review of clopidogrel bisulfate. January 26, 2009. (Accessed August 30, 2010 at: [http://www.fda.gov/Cder/drug/early\\_comm/clopidogrel\\_bisulfate.htm](http://www.fda.gov/Cder/drug/early_comm/clopidogrel_bisulfate.htm)).
52. European Medicines Agency. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. May 29, 2009. (Accessed August 30, 2010 at: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf>).
53. European Medicines Agency. Public statement on interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors. CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines. March 17, 2010. (Accessed August 30, 2010 at: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>).
54. Ahsberg K, Hoglund P, Stael von Holstein C. Mortality from peptic ulcer bleeding: the impact of comorbidity and the use of drugs that promote bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:801-10.
55. Lanas A, Perez-Aisa 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; 100:1685-93.
56. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, Bellina L, Rossi K, Groppo M, et al. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:212-24.
57. 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; 105:84-9.
58. Mose H, Larsen M, Riis A, Johnsen SP, Thomsen RW, Sorensen HT. Thirty-day mortality after peptic ulcer bleeding in hospitalized patients receiving low-dose aspirin at time of admission. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4:244-50.
59. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, Geraedts AA, Tijssen JG, Reitsma JB, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1494-9.
60. Ortiz V, Ortuno J, Rodriguez-Soler M, Iborra M, Garrigues V, Ponce J. Outcome of non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding in patients with antithrombotic therapy. *Digestion* 2009; 80:89-94.
61. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152:101-13.
62. Kwok A, Faigel DO. Management of anticoagulation before and after gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:3085-97; quiz 98.
63. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38:316-21.
64. Ng FH, Wong BC, Wong SY, Chen WH, Chang CM. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk - a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:359-65.
65. 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; 152:1-9.
66. Ng FH, Chan P, Kwanching CP, Loo CK, Cheung TK, Wong SY, et al. Management and outcome of peptic ulcers or erosions in patients receiving a combination of aspirin plus clopidogrel. *J Gastroenterol* 2008; 43:679-86.
67. Tan VP, Yan BP, Kiernan TJ, Ajani AE. Risk and management of upper gastrointestinal bleeding associated with prolonged dual-antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med* 2009; 10:36-44.
68. Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, Harnden SM, Tighe R, Cairns S. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008; 57:1322-9.
69. Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M, Kondo S, Ohta M, Ikenoue T, et al. Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy: polyp-related factors and patient-related factors.

Gastrointest Endosc 2006; 64:73-8.

70. Sorbi D, Norton I, Conio M, Balm R, Zinsmeister A, Gostout CJ. Postpolypectomy lower GI bleeding: descriptive analysis. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:690-6.

71. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335:909-18.

72. Hui AJ, Wong RM, Ching JY, Hung LC, Chung SC, Sung JJ. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:44-8.

73. Yousfi M, Gostout CJ, Baron TH, Hernandez JL, Keate R, Fleischer DE, et al. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1785-9.

74. Sawhney MS, Salfiti N, Nelson DB, Lederle FA, Bond JH. Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. *Endoscopy* 2008; 40:115-9.

75. Hussain N, Alsulaiman R, Burtin P, Toubouti Y, Rahme E, Boivin JF, et al. The safety of endoscopic sphincterotomy in patients receiving antiplatelet agents: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:579-84.

76. Hui CK, Lai KC, Yuen MF, Wong WM, Lam SK, Lai CL. Does withholding aspirin for one week reduce the risk of post-sphincterotomy

bleeding? *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:929-36.

77. Williams EJ, Taylor S, Fairclough P, Hamlyn A, Logan RF, Martin D, et al. Risk factors for complication following ERCP: results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007; 39:793-801.

78. Singh M, Mehta N, Murthy UK, Kaul V, Arif A, Newman N. Postpolypectomy bleeding in patients undergoing colonoscopy on uninterrupted clopidogrel therapy. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:998-1005.

79. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJ. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest* 2006; 129:734-7.

80. Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:1060-70.

81. Becker RC, Scheiman J, Dauerman HL, Spencer F, Rao S, Sabatine M, et al. Management of platelet-directed pharmacotherapy in patients with atherosclerotic coronary artery disease undergoing elective endoscopic gastrointestinal procedures. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2903-17.

82. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:299S-339S.