EFECTOS NO DESEADOS DE LOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES EN TUBO DIGESTIVO E HIGADO

Dr. Jaime Poniachik.

Centro de Gastroenterología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

GASTROENTEROPATIA POR AINEs.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son drogas de amplio uso en el mundo, de hecho, en 1991 hubo 70 millones de prescripciones para estas drogas en Estados Unidos (1).

Tal vez sean los fármacos que producen mayor daño en el tubo digestivo. El compromiso gastrointestinal aparece entre el 12 al 35% de pacientes que reciben diariamente AINEs por tiempo prolongado. Sin embargo sólo entre el 1 al 3% desarrollan una complicación. Se han descrito varios factores que favorecerían estas complicaciones (Tabla N° 1).

El principal mecanismo de acción de los AINEs es la inhibición de la ciclo-oxigenasa, enzima esencial para la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas, principalmente las de clase E, tienen un rol significativo en los mecanismos defensivos de la mucosa gastrointestinal, tales como; secreción del mucus, flujo sanguíneo y la reparación del epitelio (2). Por lo tanto la inhibición en la producción de esta prostaglandina, desencadenaría algunos de los efectos adversos más importantes de los AINEs a nivel gastrointestinal.

Los efectos adversos a nivel de todo el tubo digestivo son múltiples (Tabla N° 2). En el **esófago** se han descrito erosiones, úlceras y estenosis secundarias.

En **estómago y duodeno**, órganos mas frecuentemente afectados, se producen dos tipo de lesiones: por daño agudo y por daño crónico (Tabla N° 3). Las lesiones de tipo agudo se caracterizan principalmente por erosiones hemorrágicas pequeñas proximales (funda-

Tabla N° 1
FACTORES DE RIESGO PARA LAS
COMPLICACIONES
GASTROINTESTINALES POR AINEs

GRUPO	RIESGO RELATIVO
total	2.74
sobre 60 años	5.52
enf. G.I. previa	4.76
uso de esteroides	4.4
uso de anticoagulantes	12.7
dosis altas de AINEs	6.0

Tabla N° 2
AINEs y TUBO DIGESTIVO

ESÓFAGO

- Erosiones
- Úlceras
- Estenosis

ESTÓMAGO y DUODENO

- Aguda: erosiones proximales
- Crónica: úlceras distales

INTESTINO

- Úlceras
- Estenosis
- Alteraciones de la permeabilidad intestinal
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Colitis colágena

mentalmente en región corporal), cuyo mecanismo sería la «irritación» local por la droga y por cierto efecto sistémico de los AINEs. Con el uso más prolongado ocurre un fenómeno de adaptación de la

**Tabla N°3
AINEs**

EROSIONES

SUPERFICIAL

- Comienzo inmediato
- Injuria local
- Lesiones múltiples
- Proximal o difuso en estómago
- Generalmente asintomático
- Disminuye con la adaptación
- Correlaciona con actividad antiplaquetaria

ULCERAS

PROFUNDA

- Comienzo tardío
 - Efecto sistémico
 - Generalmente solitaria (< 3)
 - Generalmente distal
 - Sintomática en 20-50 %
 - Ocurre luego de la adaptación
 - Correlaciona con efecto inhibitorio sobre síntesis de mucina
-

mucosa gástrica a la injuria, lo que no siempre resulta exitoso, apareciendo úlceras que se ubican hacia distal, generalmente en la región antral y en duodeno. Estas lesiones son de mayor significado clínico, ya que se complican con mayor frecuencia con hemorragia y perforación (3). Las lesiones crónicas se originan más bien por el efecto sistémico de los AINEs. El mayor riesgo de sangramiento puede estar asociado a su efecto sobre la agregación plaquetaria (4). La aspirina actualmente tiene una amplia gama de indicaciones, alguna de las cuales necesitan dosis bajas; sin embargo dosis de 10-100 mg/día también incrementan significativamente el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinal (5)

En **yeyuno e ileon** pueden producirse úlceras, perforación y estenosis secundarias con el aspecto de diafragma en consumidores de AINEs por largos períodos (6).

Alteraciones de la permeabilidad intestinal, en ausencia de cambios endoscópicos significativos, es otra de sus efectos a nivel de intestino delgado (7). La patogénesis del daño de intestino delgado es menos clara, ya que parece no relacionarse con el efecto inhibitorio de la prostaglandinas y podría implicarse a un efecto local, siendo importante la recirculación enterohepática de la droga. Se ha descrito un sobrecrecimiento bacteriano secundario al daño epitelial por AINEs el cual perpetuaría la injuria medicamentosa a este nivel. Además se ha descrito un aumento en la síntesis del óxido nítrico el cual favorecería un daño a nivel de la

mucosa de intestino delgado (8).

A nivel de **colon** también se ha implicado a estos agentes como probables causantes de úlceras (9). Experimentalmente se ha demostrado su efecto en la reactivación de una colitis previa y se han descrito lesiones macroscópica y/o histológicas indistinguibles de aquellas vistas en enfermedad inflamatoria intestinal (10) y en colitis colágena (11). El mecanismo de daño colónico estaría relacionado con su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandina.

Es importante destacar que las lesiones producidas por los AINEs en pacientes sobre 60 años son generalmente menos sintomáticas y a menudo se presentan como una complicación, ya sea hemorragia digestiva o una perforación.

PREVENCIÓN DEL DAÑO CAUSADO POR AINEs.

El uso de AINEs con menos efectos locales a nivel de la mucosa gástrica (cápsulas entéricas, prodrogas o de liberación lenta) no han disminuido los efectos adversos de significancia clínica. (12). En cambio, el uso concomitante de prostaglandinas (misoprostol), ha reducido significativamente la aparición de úlceras gástricas y duodenales. Sin embargo no se elimina el riesgo, solo lo reduce aproximadamente en un 50% de los casos. (13-14). Los bloqueadores H₂ han demostrado ser útiles en la prevención de úlcera duodenal al ser usados en conjunto con AINEs, y recientemente en estudios

preliminares ha sido sugerido cierto rol de la famotidina, usada al doble de la dosis habitual, en la prevención de la aparición de úlcera gástrica (15). El omeprazol también ha sido usado con éxito en la prevención de úlcera gástrica y duodenal en consumidores crónicos de AINEs. (16). Sin embargo el bloqueo de la secreción ácida se ha asociado con un menor efecto antiinflamatorio (17). Existen otros medicamentos experimentales para prevenir sus efectos a nivel gastrointestinal, como la combinación de AINEs con promotores de óxido nítrico (AINEs-prom. ON) los cuales están en estudio. Por último el desarrollo de nuevos AINEs con propiedades de inhibición selectiva de la ciclooxigenasa tipo 2 permitiría una eficiente acción antiinflamatoria sin daño de la mucosa gastrointestinal, estudios al respecto han comenzado recientemente (18).

DAÑO HEPÁTICO POR AINEs

Los antiinflamatorios no esteroideos son capaces de producir daño hepático, si bien es cierto que este evento ocurre raramente (19). El espectro de presentación va desde el aumento aislado y asintomático de transaminasas hasta una hepatitis fulminante o submasiva. El estudio anátomo-patológico puede mostrar hepatitis, colestasis, hepatitis colestásica, esteatosis, hepatitis crónica y necrosis masiva o submasiva.

El aumento aislado de transaminasas tiene una incidencia de el 1% al 15%, (20). En una extensa revisión, la incidencia de daño hepático severo fue de 3.7 por 100.000 en pacientes que reciben AINEs. El sulindaco en un estudio fue asociado con mayor riesgo (27.2 por 100.000 prescripciones) (21). Otro AINEs con elevada frecuencia de daño hepático severo es el diclofenaco (22). En general, el daño hepático por AINEs, al igual que el gastrointestinal, afecta a sujetos mayores de 60 años y puede aparecer precozmente, entre el tercer día y el tercer mes de terapia, pero ocurre generalmente luego de 6 meses (20-21). Un factor predisponente para el daño hepático por AINEs es la presencia de enfermedades reumatológicas, especialmente de la Artritis Reumatoidea, que puede llegar a aumentar en 10 veces la incidencia de hepatitis por estos fármacos (21).

El mecanismo por el cual los AINE producen esta amplia gama de manifestaciones de hepatotoxicidad sería de tipo idiosincrático (22). Otros AINEs tales como aspirina y fenilbutazona, son hepatotóxicos por mecanismo intrínseco (23). La historia reciente de estos fármacos registra las 60 muertes por hepatitis, en su mayoría colestásicas, producidas en Inglaterra entre 1980 y 1981 por el benoxaprofen, droga que no había demostrado potencial hepatotóxico en estudios previos a su comercialización (24).

DETECCION PRECOZ DEL DAÑO HEPÁTICO

Por todo lo anteriormente discutido, es aconsejable un adecuado seguimiento en pacientes expuestos a tratamiento prolongado con AINEs. Esta vigilancia debería incluir: a) Pruebas hepáticas basales. Si éstas están aumentadas, se debería investigar su causa e iniciar el tratamiento con el AINE menos hepatotóxico y a la menor dosis posible. b) Alertar a los pacientes sobre síntomas de hepatitis aguda, c) Control de las pruebas hepáticas a las 2 semanas y luego cada mes por 6 meses, luego cada 3 meses por 6 meses, para luego continuar cada 6 a 12 meses. Si hay elevación de las pruebas hepáticas, deberían controlarse semanalmente, pero si hay síntomas clínicos de hepatitis o un aumento de más de 5 veces de ellas, debe discontinuarse de inmediato. En cualquier caso, siempre es recomendable investigar las otras causas de hepatitis. Si el paciente, luego de haber presentado alteraciones de las pruebas hepáticas, requiere uso de antiinflamatorios, debe sustituirse por uno de diferente clase, con control estricto (25). La principal medida terapéutica al sospechar que nos encontramos frente a uno de estos casos es el retiro inmediato de la droga. Los corticoides se han usado sin haber demostrado algún tipo de ventaja (26-27). Frente a casos de necrosis submasiva del hígado sólo es posible intentar el transplante hepático (28-29).

REFERENCIAS

1. Anti-arthritic medication usage: 1991. Stat Bull 1992. 1994; 73:25-34.
2. Wallace JL, Tigley AW. New insights into prostaglandins and mucosal defence. Aliment

Pharmacol Ther 1995; 9:227-35.

3. Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, Mc Caethy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 307-19.
4. Prichard PJ, Kitchingman (3K, Walt RP, et al. Human gastric mucosal bleeding induced by low dose aspirin, but not warfarin. *Br Med J* 1989; 298:493-96
5. Oryer B, Luk G, Felman M. Effects of very low doses of aspirin (ASA) on gastric, duodenal & rectal prostaglandins (PG) & mucosal injury. *Gastroenterology*
6. Lang J, Price AB, Levi AJ, et al. Diaphragm disease: pathology of disease of the small intestine induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol* 1988; 41 :516-26.
7. Bjarnason I, Zanelli G, Smith PP, et al. *Gastroenterology* 1987; 93: 480-89
8. Wallace J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: The second hundred years. *Gastroenterology* 1997; 112:1000-16
9. Davies NM. Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:1311-21.
10. Gibson GR, Whitacre EB, Ricotti CA. Colitis induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: report of four cases and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1992; 152: 625-32.
11. Giardiello FM, Hansen FC III, Lazenby AJ. et al. Collagen colitis in setting of non-steroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics. *Dig Dis Sci* 1990; 35:257-60.
12. Graham DY, Smith JL, Holmes et al. Nonsteroidal antiinflammatory effect of sulindac sulfoxide and sulfide on gastric mucosa. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:65-70.
13. Graham DY, Agrawal NM, Roth SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, double-blind, placebo -controlled trial. *Lancet* 1988; 2:1277-80.
14. Graham DY, White RH, Moreland JW et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDs. *Ann Intern Med* 1993; 119:257-62.
15. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1435-39.
16. Cullen D, Bardham KD, Eisner M et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for NSAID users. *Gastroenterology* 1996; 110: A86
17. Lichtenberg LM, Ulloa C, Romero et al. Omeprazole reduces both toxicity and therapeutic activity of NSAIDs in rats *Gastroenterology* 1996;110: A176.
18. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann et al. Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:11693-97
19. Tolman KG. Hepatotoxicity of antirheumatic drugs. *J. Rheumatol* 1990; 17: 6-11.
20. Fry 3W, Seeff LB. Hepatotoxicity of analgesics and anti-inflammatory agents. *Gastroenterol. Clin. N.A.* 1995; 24: 875-905.
21. García-Rodríguez LA, Williams R, Derby LE, et al. Acute liver injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154:311-16.
22. Breen EG, Mc Nicholl J, Cosgrove E, Mc Cabe J, Stevens FM. Fatal hepatitis associated with diclofenac. *Gut* 1986;27:1390-3
23. Benjamin SB, Ishak KG, Zimmerman HL, et al.

-
- Phenylbutazone liver injury: A clinical pathologic survey of 23 cases and review of the literature. *Hepatology* 1981; 1:255.
24. Lewis JH. Hepatic toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Pharm.* 1984; 3:128.
25. Schiff ER. Can we prevent nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatic failure?. *Gastrointest. Dis. Today.* 1994; 3:7.
26. Planas R, De León R, Quer JC, et al. Fatal submassive necrosis of the liver associated with Piroxicam. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85: 468-70.
27. Lee SM, O'Brien CJ, Williams R, et al. Subacute hepatic necrosis induced by Piroxicam. *B.J.M.* 1986; 293: 540-41.
28. Paterson D, Kerlin P, Walker N, et al. Piroxicam induced sub-massive necrosis of the liver. *Gut* 1992; 33:1436-1438.
29. Bismuth H, Samuel D, Gugenheim JI et al. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1987; 107:337-41.