



Obstrucción intestinal secundaria a enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Isaac Zaga Minian,* Juan Diego Mayorga Villa†

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos son drogas asociadas a eventos gastrointestinales significativos con consecuencias tanto económicas como clínicas.¹⁻³

Las úlceras gástricas y duodenales son las más comúnmente estudiadas, sin embargo se ha visto recientemente que estos medicamentos pueden producir enteropatía en otras zonas del tubo digestivo (yeyuno e íleon).⁴

Lang y cols fueron los primeros en utilizar el término en el año de 1988 de enfermedad por diafragma para describir los hallazgos patológicos no específicos de enfermedad del intestino delgado asociados al uso de AINES; esta enfermedad por diafragma ha sido raramente reportada en la literatura médica.⁴

Los metaanálisis y estudios controlados aleatorizados indican que la aspirina a dosis bajas duplica el riesgo de presentar sangrado de tubo digestivo comparado con placebo en las poblaciones asiáticas que en las occidentales, sin embargo se requieren más estudios aleatorizados y prospectivos para confirmar esta aseveración.⁵

Como sabemos, la aspirina produce su efecto antitrombótico vía la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) en las plaquetas, lo cual abole la producción de tromboxano A durante la vida de la plaqueta. Así también causa daño en el tubo digestivo por efecto irritante tóxico en el epitelio y más importantemente por efecto sistémico

relacionado a la supresión de la síntesis de prostaglandinas en la mucosa; por esta inhibición se reduce la defensa de la mucosa incluyendo la producción de moco, secreción de bicarbonato, flujo sanguíneo, reparación epitelial y función inmunológica de la mucosa.

La patogénesis del daño inducido por AINES en el intestino delgado no está bien entendida. Basado en estudios de laboratorio tanto *in vitro* como en animales, los mismos mecanismos que se reportan a nivel gástrico como irritación tóxica de los AINES inducen toxicidad directa de la mucosa, daño mitocondrial y ruptura de la integridad intercelular.

Se ha preconizado que la circulación entero-hepática es el factor más importante para entender el mecanismo de las alteraciones patológicas relacionadas al daño del intestino delgado más que la supresión de la síntesis de prostaglandinas en sí.¹⁻¹¹

También se piensa que las bacterias intestinales causan y exacerbaban el daño intestinal elevando la permeabilidad intestinal debido a AINES, activando los neutrófilos y generando la inducción de la síntesis de óxido nítrico.

En contraste, el mecanismo que parece ser causante de la exacerbación de colitis por AINES es la inhibición de síntesis de prostaglandinas colónicas, ya que aplicando prostaglandinas exógenas en animales de experimentación se puede prevenir el daño colónico.⁵⁻¹¹ Históricamente ha sido una patología subdiagnosticada debido al cuadro clínico inespecífico y a las limitaciones técnicas para diagnosticarla; hasta el advenimiento de la videocápsula endoscópica es cuando se clarifica con más detalle este diagnóstico, sobre todo aquellas lesiones originadas en sitios distintos al íleon. Su espectro de presentación es muy amplio, siendo una patología asintomática en la mayoría de los pacientes, aunque también puede manifestarse por sangrado de tubo digestivo crónico, anemia y síndrome de mala absorción. Aunque no es la presentación más frecuente, algunos pacientes pueden debutar con datos de abdomen agudo secundario a obstrucción intestinal por estenosis ocasionada por dicha enteropatía. Presentamos a continuación un caso al respecto y revisamos la literatura disponible.

* Cirujano General.

† Residente de Cirugía.

Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Edo. de México, México.

Correspondencia:

Dr. Isaac Zaga.

Av. Vialidad de la Barranca S/N. Cons. 015

Correo electrónico: drzaga@hotmail.com

Aceptado: 23-02-2011.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 58 años de edad quien consulta al Servicio de Urgencias, por cuadro de 3 días de evolución caracterizado por dolor abdominal punzante localizado en hemiabdomen superior, de predominio epigástrico, asociado a náusea sin llegar al vómito y distensión abdominal. Presentó mejoría parcial con el uso de enema evacuante, antiespasmódicos y Anti H-2, posterior a esto el dolor aumentó en intensidad a 10/10, razón por lo que acudió al Servicio de Urgencias. Como antecedentes patológicos refería dislipidemia con manejo de atorvastatina 20 mg/día y aspirina cardioprotect una tableta diaria de 3 años a la fecha. A la exploración física presentaba TA 140/90 y FC 96 x min, fascies de dolor, rubicundez facial, abdomen con hiperestesia e hiperbaralgia superficial y profunda en hemiabdomen superior con predominio epigástrico con resistencia muscular y rebote positivo, además de peristalsis disminuida con presencia de ruidos metálicos. Los paraclínicos de ingreso mostraban leucocitosis de 14,900 con neutrófilos de 69% y linfocitos de 25%, la función hepática y renal era normal, al igual que la amilasa y lipasa. Se realizó Rx de abdomen (*Figura 1*) que evidenciaba íleo reflejo generalizado con presencia de opacidad en flanco derecho que correspondía a ganglio calcificado. Ultrasonido



Figura 1. Rx simple de abdomen con evidencia de íleo reflejo generalizado, escaso gas distal y ganglio calcificado en hipocondrio derecho.

nido de abdomen (*Figura 2*) con evidencia de líquido libre en cantidad aproximada de 150 cc.

TAC de abdomen con doble contraste (*Figura 3*) mostraba aire libre en cavidad abdominal en escasa cantidad a nivel de la corredera parietocólica derecha, líquido libre perihepático, correderas parietocólicas y fondo de saco, dilatación marcada de asas de delgado con presencia de niveles hidroaéreos y dilatación gástrica. Con diagnóstico de abdomen agudo secundario a probable úlcera péptica perforada y sellada se decide llevar a laparoscopia diagnóstica donde encontramos dilatación de asas de delgado, líquido de irritación peritoneal de aproximadamente 1,000 cc y lesión estenosante de 4 cm de diámetro a 120 cm de la válvula ileocecal (*Figura 4*), no se pudo continuar con el tratamiento por laparoscopia debido a imposibilidad técnica dada la gran distensión de asas, razón por la cual se convierte a laparotomía realizándose resección intestinal de aproximadamente 10 cm y anastomosis latero-lateral con engrapadora.

El manejo PO se llevó a cabo con analgésicos tipo paracetamol, clonixinato de lisina y profilaxis antitrombótica con enoxaparina, a dosis terapéuticas, así mismo se dio desde el preoperatorio profilaxis antimicrobiana con ertapenem, al tercer día postoperatorio se inicia dieta líquida, progresando a dieta blanda al cuarto día, se decide su egreso del Servicio al sexto día hospitalario, asintomático, con tolerancia a la dieta normal, con evacuaciones presentes y sin dolor abdominal.

El reporte de patología definitivo refiere: Úlceras múltiples en mucosa y submucosa con fibrosis segmentaria

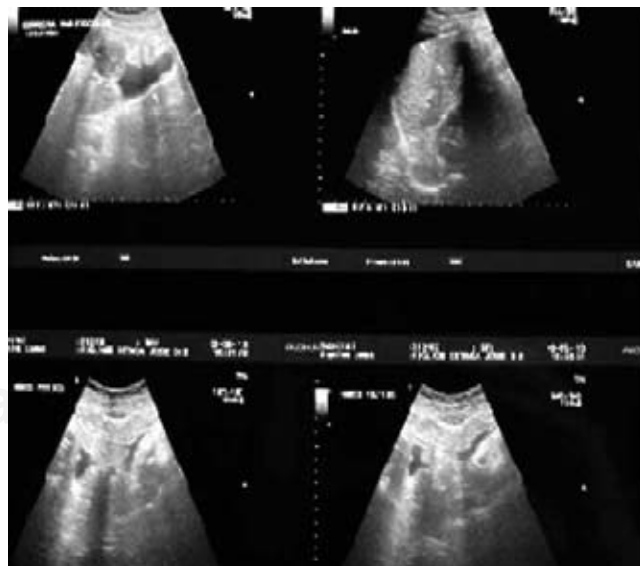


Figura 2. USG de abdomen en el que se evidencia líquido en hueco pélvico y correderas parietocólicas.

de la submucosa sin granulomas ni neoplasia (Figura 5). Daño tipo químico como en el descrito por uso de AINES. Algunas úlceras encontradas con fibrosis asociada de la submucosa podría asociarse a enfermedad por diafragmas asociada casi exclusivamente con el uso de AINES.

DISCUSIÓN

La enteropatía es una complicación frecuente en el uso de los antiinflamatorios no esteroideos. Su espectro de presentación es amplio aunque los pacientes asintomáticos son el grupo más frecuente, la forma de presentación predominante es la anemia por sangrado gastrointestinal,¹ seguido por la mala absorción, la disfunción ileal y la estenosis intestinal en diafragma²⁻⁴ en algunos casos con obstrucción intestinal, siendo ésta la forma más grave de presentación debido a la necesidad del manejo quirúrgico agresivo y urgente en este tipo de pacientes.⁴

Hasta 60 – 70% de los pacientes que usan AINES desarrollarán en algún momento enteropatía, siendo como ya mencionamos previamente, la mayoría asintomáticos, el resto pueden debutar con signos y síntomas inespecí-

ficos como diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, cuadros de anemia ferropénica y mala absorción. Son múltiples los factores de riesgo conocidos, entre ellos encontramos a los mayores de 65 años, aunque es en los mayores de 75 años en los que se encuentra la incidencia más alta, también personas con infección por *H. pylori*, historia de enfermedad acidopéptica, historia de sangrado gastrointestinal y uso de antiagregantes plaquetarios.⁵ Existen múltiples estudios de los eventos fisiopatológicos en los cuales se comprueba que la elevada concentración intraluminal del fármaco,⁷⁻¹¹ produce aumento de la permeabilidad de la mucosa intestinal y ruptura de las uniones celulares, generando ingreso al enterocito del fármaco, causando lesión mitocondrial y muerte celular.^{4,5} Acompañando a este proceso se generará infiltrado inflamatorio neutrofílico, formación de úlceras de predominio circunferenciales y lineales con posterior perforación y el subsecuente proceso de fibrosis y cicatrización causal de la estenosis en diafragma típica de la enteropatía por AINES.⁶ Entre los antiinflamatorios no esteroideos son aquéllos con circulación enterohepática como el diclofenaco, los que producen mayor toxicidad



Figura 3. TAC de abdomen con doble contraste con evidencia de aire libre, dilatación de asas delgadas y líquido libre.

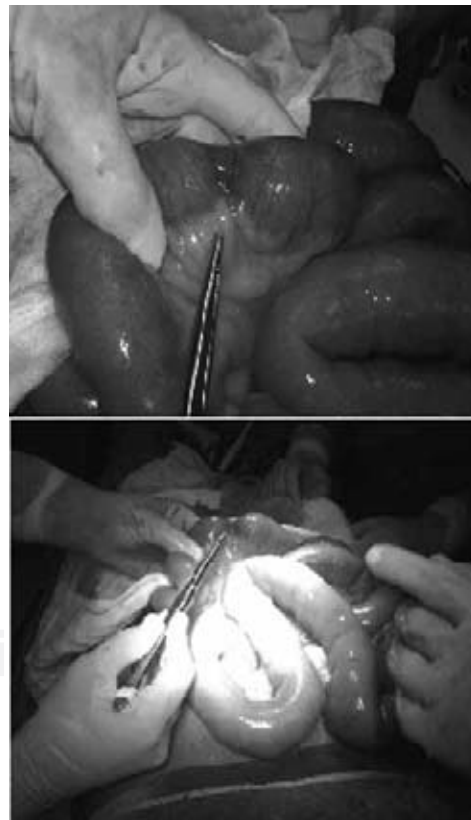


Figura 4. Lesión estenosante a 120 cm de la válvula ileocecal con evidencia de dilatación de asas proximal a la obstrucción.

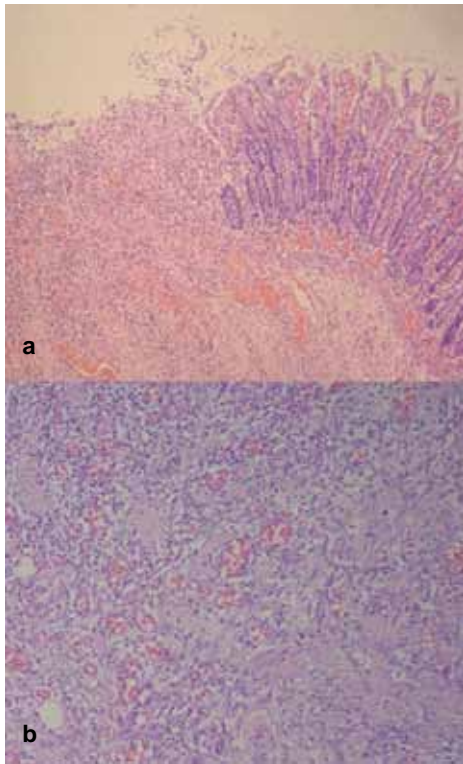


Figura 5. Cortes de histopatología de la pieza quirúrgica. En la figura **a** se observa úlcera en la mitad izquierda de la imagen con pérdida del epitelio y tejido de granulación. Figura **b**. Tejido de granulación y fibroplasia.

intestinal, igualmente con naproxeno e indometacina. Aunque se describe también en pacientes que consumen crónicamente ácido acetilsalicílico es menos frecuente la incidencia por su mayor absorción gástrica y duodenal.^{1,3} Los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen menor toxicidad, gracias a la preservación de la función protectora de las prostaglandinas.

Los hallazgos en los estudios paraclínicos son poco específicos, como la anemia microcítica hipocrómica y la hipoproteinemia. En los estudios de imagen como la Rx de abdomen se pueden observar los diafragmas, aunque es usual que se confundan con la anatomía normal, la endoscopia y colonoscopia permiten la visualización de lesiones hasta el duodeno e íleon respectivamente; la gammagrafía con glóbulos rojos marcados es útil en especial en aquellos pacientes con sangrado activo, aun así el método de elección por su mayor sensibilidad es la videocápsula endoscópica,¹²⁻¹⁴ no sólo en esta patología, sino en general en el estudio de pacientes con sangrado intestinal de origen oscuro.

El manejo inicial debe orientarse en cada paciente y la tendencia primaria de éste es ser conservador, siendo el

menor número tributario a tratamiento quirúrgico. El tratamiento conservador está reservado a aquellos pacientes que no tienen sangrado activo, los pacientes portadores de *H. pylori* pueden tener buena respuesta sólo con la erradicación a base de IBP y anti H2, eliminando la ingesta de AINES. Otro grupo que presenta buena respuesta terapéutica de la enteropatía por AINES son aquellos que responden a los IBP y antiH2, y que no son portadores de *H. pylori*.^{1,11}

El factor primordial y definitivo en el manejo conservador de la enteropatía es la suspensión de los AINES, sin importar la condición de base, caso controversial son aquellos enfermos que consumen crónicamente ASA debido al riesgo cardiovascular que presentan.¹⁵

Los candidatos a manejo quirúrgico son aquellos que no han respondido al manejo médico y tienen lesiones localizadas susceptibles de resección intestinal, aquellos con sangrado activo agudo no controlado médicamente y que la extensión de la lesión permite la resección quirúrgica y el manejo quirúrgico de urgencia en pacientes con cuadros de obstrucción intestinal.¹⁶ Histológicamente, se considera un factor de mal pronóstico la fibrosis de la submucosa circunferencial,⁴ todos los pacientes con estadios de la enfermedad previos a esta fase tienen mayor probabilidad de regresión de las lesiones posterior de la suspensión del medicamento causal.

REFERENCIAS

1. Caunedo A, Gomez BJ. Macroscopic small bowel mucosal injury caused by chronic nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use as assessed by capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102(2): 80-85.
2. Primary prevention of ulcers in patients taking aspirin or NSAIDs. *Med Lett Drugs Ther* 2010; 52(1333): 17-19.
3. Pilgrim S, Velchuru V, Waters G. Colorectal dis. diaphragm disease and small bowel enteropathy due to non-steroidal anti-inflammatory drugs; a surgical perspective. *Colorectal Dis* 2009; 21.
4. Kelly ME, McMahon LE, Jaroszewski DE, Yousfi MM, De Petris G, Swain JM. Small-bowel diaphragm disease: seven surgical cases. *Arch Surg* 2005; 140(12): 1162-1166.
5. Shiotani A, Kamada T, Haruma K. Low-dose aspirin-induced gastrointestinal diseases: past, present, and future. *J Gastroenterol* 2008; 43(8): 581-588.
6. Adebayo D, Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastroenteropathy? *Postgrad Med J* 2006; 82(965): 186-191.
7. Lanás A, Sopena F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and lower gastrointestinal complications. *Gastroenterol Clin North Am* 2009; 38(2): 333-352.
8. Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009; 44Suppl 19: 23-29.
9. Higuchi K, Umegaki E, Watanabe T, Yoda Y, Morita E, Murano M, Tokioka S, Arakawa T. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2009; 44(9): 879-888.
10. Fortun PJ, Hawkey CJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23(2): 134-141.

11. Postgrad Med J. 2006; 82(965): 186-91. NSAIDs, coxibs, and the intestine. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47 Suppl 1: S72-75.
12. Maiden L. Capsule endoscopic diagnosis of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced enteropathy. *J Gastroenterol* 2009; 44 Suppl 19: 64-71.
13. Romero J, Herrerías JM. Capsule endoscopy and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)-induced enteropathy - a bit of light in a long, dark tunnel. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102(2): 73-79.
14. Gay G, Delvaux M, Frederic M. Capsule endoscopy in non-steroidal anti-inflammatory drugs-enteropathy and miscellaneous, rare intestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14(34): 5237-5244.
15. Tachecí I, Kopáková M, Rejchrt S, Bures J. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced injury to the small intestine. n2010; 53(1): 3-11.
16. Laine L, Smith R, Min K, Chen C, Dubois RW. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(5): 751-767.