

CASO CLÍNICO

Daño intestinal por antiinflamatorios no esteroideos

Dr. José Luis Rocha Ramírez,* Dr. Javier Walter Parrado Montaña,* Dr. Moisés Rojas Illanes,* Dr. Ernesto Sierra Montenegro,* Dr. René Soto Quirino, Dr. José Manuel Fernández Rivero*

* Servicio de Cirugía de Colon y Recto. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia: Dr. José Luis Rocha R. Jefe de Servicio de Cirugía de Colon y Recto. Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI IMSS Av. Cuauhtémoc No. 330, Col. Doctores, C.P. 06700, México, D.F. Tel.: 5627-6900. Ext.: 21511. Correo electrónico: rochajlrr@hotmail.com Cel.: (04455) 5433-3541.

Recibido para publicación: 4 de febrero de 2005.

Aceptado para publicación: 31 de enero de 2007.

RESUMEN Antecedentes: las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs), son los medicamentos más ampliamente prescritos en el mundo, con alto índice de complicaciones por daño gastrointestinal. **Objetivo:** presentar dos casos clínicos de daño intestinal asociado a la ingesta crónica de AINEs. **Método:** se presenta un caso clínico con enfermedad inflamatoria intestinal con enteropatía del yeyuno y otro caso asociado a hemorragia digestiva baja con demostración endoscópica de úlceras en colon derecho. **Conclusión:** los pacientes con ingesta de AINEs que cursan con diarrea, hemorragia, desnutrición o anemia hay que descartar daño intestinal.

Palabras claves: antiinflamatorios no esteroideos, daño intestinal.

SUMMARY Background: Nonsteroidal antiinflammatory Drugs (NSAIDs) are the most widely prescribed medication in the world, with a high complication rate including gastrointestinal damage. **Objective:** To present two clinical cases of intestinal damage associated to the chronic ingestion of NSAIDs. **Method:** A clinical case with inflammatory bowel disease and jejunum enteropathy and another case associated with clinical symptoms of digestive hemorrhage and endoscopic demonstration of ulcers in the right colon. **Conclusion:** Patients with previous ingestion of NSAIDs presenting diarrhea, gastrointestinal bleeding, malnutrition or anemia need to discard intestinal damage.

Key words: Nonsteroidal antiinflammatory, intestinal damage.

INTRODUCCIÓN

Debido a su alta eficacia como agentes antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos, las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) son los medicamentos más comúnmente prescritos en el mundo. En los últimos 30 años se ha incrementado el número de AINEs disponibles y sus indicaciones han aumentado notablemente, utilizándolos en pacientes con artropatías crónicas, cirugía, trauma, dismenorrea y estados dolorosos, además de que pueden ser adquiridos sin prescripción médica. Aunque inicialmente se pensó que los AINEs eran relativamente seguros, desde 1970 diversos estudios han determinado que tienen un alto índice de complicaciones por daño de la mucosa gastrointestinal.^{1,2} Basados en estos hallazgos han sido diseñados nuevos AINEs con capa entérica y de liberación prolongada para evitar el daño del tracto gastrointestinal superior, resultando en disminución de las complicaciones gastroduodenales. Desafortunadamente, con esta nueva tecnología se ha

observado que su uso coincide con complicaciones del yeyuno, íleon y colon como enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía con pérdida de proteínas, hemorragia gastrointestinal, anemia por deficiencia de hierro, úlceras, perforación y estenosis.³⁻⁶

Se ha investigado la frecuencia y naturaleza del daño al intestino delgado asociado a los AINEs. Demostrando que aumentan la permeabilidad vascular, causan inflamación intestinal y tienen mayor riesgo de ulceración, concluyendo que la enteropatía intestinal es una causa común y no diagnosticada de diarrea, pérdida de peso y hemorragia intestinal oculta en pacientes con enfermedades reumáticas.⁷ Sin embargo, existe poca información de la importancia clínica del daño al intestino delgado en la población general, ya que su diagnóstico es difícil y se requieren de técnicas invasivas, demostrándose sólo después de que las complicaciones (obstrucción, perforación o hemorragia) se hacen evidentes.^{8,9} Los AINEs también inducen daño en el colon como: inflamación de la mucosa, úlceras, hemorra-

gia, diarrea sanguinolenta, anemia por deficiencia de hierro, perforación, estenosis e inducción y exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal.¹⁰

El objetivo de nuestro trabajo es presentar dos casos clínicos de complicaciones intestinales asociada a la ingesta crónica de AINEs.

REPORTE DE CASO 1

Femenino de 47 años de edad, con antecedentes de artritis reumatoide de 25 años de evolución manejada durante más de 10 años con naproxeno 500 mg cada 12 horas. Cuadro clínico de ocho meses de evolución con síndrome diarreico caracterizado por evacuaciones sin moco, ni sangre, en número de 10 en 24 horas, náuseas y vómitos de contenido gastrobiliar, así como fiebre no cuantificada, siendo manejada inicialmente como gastroenteritis infecciosa. Dos semanas después presentó dolor abdominal tipo cólico, distensión abdominal y hemorragia digestiva baja con repercusión hemodinámica que requirió hemotransfusiones. A los cuatro meses presentó desnutrición con pérdida de peso de 15 kg, albúmina de 1.8 g y anemia con hemoglobina de 8 g/dL. Se realizó panendoscopia que reportó: esofagitis grado IV, hernia hiatal y gastritis crónica erosiva. La colonoscopia fue normal. El tránsito intestinal (*Figura 1*) demostró enfermedad inflamatoria intestinal con espiculación de los pliegues en yeyuno proximal y medio e imágenes nodulares en los primeros 15 cm proximales al ángulo de Treitz con depósito de bario y confluencia de pliegues que aparentan úlceras. Se inició manejo con nutrición parenteral total. Por la enfermedad ácido péptica que presentaba, se suspendió la ingesta de AINEs, se observó rápida mejoría clínica, con desaparición total del síndrome diarreico a las tres semanas, mejoría de su estado nutricional y ascenso de la hemoglobina. Cinco semanas posteriores a la suspensión de los AINEs se realizó nuevo tránsito intestinal observándose de características normales.

REPORTE DE CASO 2

Femenino de 66 años de edad, con artritis reumatoide de 18 años de evolución controlada los dos primeros años con sulindac 75 mg dos veces al día y, posteriormente, diclofenaco sódico 100 mg dos veces al día. Refiere antecedente de gastritis crónica erosiva demostrada por endoscopia en varias ocasiones; hospitalizada en una ocasión por hemorragia digestiva alta con evacuaciones melénicas. Ingresa a urgencias con cuadro clínico de tres



Figura 1. Enfermedad inflamatoria intestinal con engrosamiento de vellosidades intestinales.

días de evolución caracterizado por evacuaciones hematoquécicas, tres al día, sin dolor abdominal. Al tercer día presenta signos de repercusión hemodinámica con mareos, náuseas, palidez de tegumentos, taquicardia y hemoglobina de 9.5 g/dL; la panendoscopia de urgencia demuestra gastropatía crónica sin evidencia de sangrado activo. En la colonoscopia se observan restos hemáticos en el ciego, así como dos ulceraciones grandes, superficiales e irregulares cubiertas de fibrina con bordes eritematosos en el colon derecho en la unión cecoascendente de 2 y 3 cm de longitud por 1.5 cm de ancho (*Figura 2*); se tomaron biopsias; se canuló el íleon terminal y no se encontraron alteraciones ni evidencia de hemorragia. La paciente se estabiliza y se suspende la ingesta de AINEs. El reporte histopatológico de las biopsias fue de inflamación crónica inespecífica con fibrosis de la submucosa; un mes después la colonoscopia de control fue normal. Seis meses después no ha vuelto a presentar hemorragia.

DISCUSIÓN

Desde hace tres décadas se estableció la asociación de los AINEs y sus efectos en la mucosa gastroduodenal,¹ sin embargo, hasta hace poco se han publicado los efectos adversos en el yeyuno e íleon⁸ sin haberse publicado ampliamente que también inducen daño en el colon.^{5,10}

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a los AINEs, principalmente salicilatos y naproxeno en forma de proctocolitis eosinofílicas agudas, casos de coli-

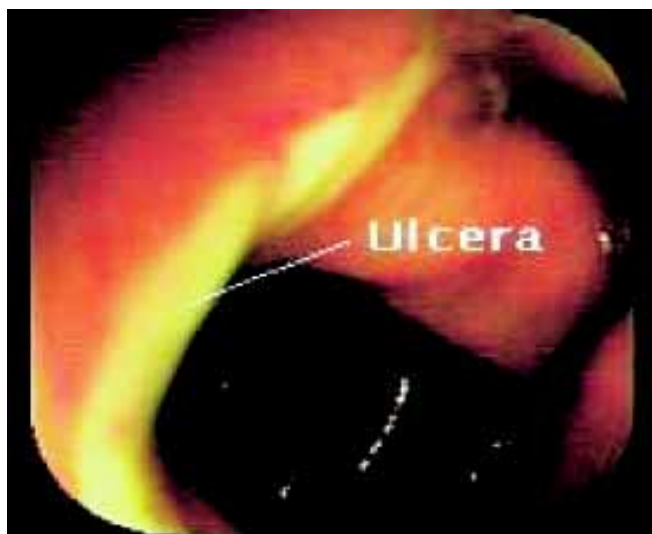


Figura 2. Úlcera en colon derecho.

tis colagenosa sola o asociada a ulceraciones,¹¹ así como daño por contacto directo en casos de AINEs en supositorios. Las altas concentraciones de los mismos en el recto pueden inducir inflamación rectal, hemorragia y estenosis.¹² Existen reportes publicados de pacientes con administración rectal de AINEs que pueden presentar también colopatía del colon derecho en forma de inflamación y úlceras.¹³ En casos de colitis ulcerosa crónica inespecífica o enfermedad de Crohn se han observado recaídas.¹⁴ Además, los AINEs se han asociado a complicaciones de la enfermedad diverticular del colon. Un estudio prospectivo informó que 39% de los pacientes intervenidos por diverticulitis colónica consumían AINEs y otro presentó que la enfermedad diverticular del colon complicada con fístulas, peritonitis fecal y purulenta se asociaba más frecuentemente a la ingesta de AINEs, concluyendo que existe una fuerte asociación entre ingestión de AINEs y el desarrollo de complicaciones graves de la enfermedad diverticular.¹⁵

La intensidad o gravedad del daño gastrointestinal por ingesta de AINEs depende de la dosis del medicamento, tiempo de administración, tolerancia del paciente y la presencia de enfermedad gastrointestinal asociada. Se ha demostrado que la enteropatía por AINEs ocurre en aproximadamente 2/3 de los pacientes que los toman por lo menos durante seis meses.¹⁶

No se ha establecido claramente el mecanismo fisiopatogénico del daño intestinal por AINEs. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por inactivación funcional de la ciclooxigenasa, ha sido sugerida como el mecanismo más frecuentemente involucrado;¹⁷⁻¹⁹ esta hipótesis es apoyada por estudios experimentales en

modelos animales que demuestran que las prostaglandinas exógenas previenen el daño intestinal. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas reduce la integridad intestinal, produciendo aumento de la permeabilidad vascular, permitiendo la entrada de toxinas, bacterias y antígenos lumenales dentro de la mucosa causando infiltración inflamatoria con aumento de la apoptosis y del infiltrado linfocitario en la *lamina propia* y epitelio. Además, los AINEs también tienen efectos en la coagulación sanguínea, por lo que cualquier lesión gastrointestinal es más común que presente hemorragia. Otro mecanismo implicado en la génesis de inflamación y ulceración intestinal es el contacto directo de los AINEs, ya que se han observado por microscopia fragmentos del medicamento en las biopsias.²⁰

Recientemente Yamagiwa y cols.²¹ demostraron que la administración de AINEs induce granulocitosis severa en varios sitios del cuerpo y activación del sistema nervioso simpático, siendo el colon uno de los órganos más afectados, produciendo también daño hepático, renal y enteropatía. Además, demostraron que aumentan la granulopoyesis en la médula ósea, así como la activación en número y funciones de los granulocitos y linfocitos periféricos resultando en daño tisular. Al preguntar por qué la administración de AINEs induce granulocitosis en varios tejidos y cómo éstos en forma activada resultan en daño tisular, se concluye que el factor clave son los receptores adrenérgicos de superficie. Los AINEs inhiben la síntesis de prostaglandinas, las cuales actúan como un sistema antagónico en contra de la producción de catecolaminas. La supresión de prostaglandinas resulta en elevación del nivel de catecolaminas liberadas en las glándulas adrenales y nervios simpáticos en todo el organismo; los granulocitos activados producen radicales libres y estimulación de las bacterias y sus productos. De acuerdo a esto, el estómago y el colon, donde las bacterias residen, pueden convertirse en blanco de los granulocitos y producir daño tisular.

En nuestro primer caso clínico presentamos una típica enteropatía por ingesta crónica de AINEs. Aunque desafortunadamente no se realizó enteroscopia con toma de biopsia, se llegó al diagnóstico de enteropatía del yeyuno por AINEs, cuando el paciente presentó mejoría clínica inmediata al suspender el naproxeno y desaparición de los signos radiológicos inflamatorios del yeyuno en el tránsito intestinal realizado dos meses después.

En el segundo caso se presenta un paciente con hemorragia digestiva baja asociada a AINEs, la colonos-

copia demostró la causa de la hemorragia al observar dos ulceraciones grandes en el colon derecho.

En el futuro, con la mejor comprensión de los mecanismos fisiopatogénicos y con el uso de la tecnología moderna (panendoscopia, enteroscopia con toma de biopsia, tránsito intestinal, gammagrama intestinal con leucocitos o eritrocitos marcados y videocolonoscopia con biopsia), se logrará diagnosticar oportunamente el daño gastrointestinal asociado a la ingesta crónica de AINEs. Desafortunadamente, en la actualidad sólo se diagnostican los casos agudos o con complicaciones, lo que retrasa el tratamiento y prevención en los pacientes consumidores de AINEs y síntomas gastrointestinales leves o moderados.

REFERENCIAS

1. Sun DC, Roth SH, Mitchell CS, Englund DW. Upper gastrointestinal diseases in rheumatoid arthritis. *Am J Dig Dis* 1974; 19: 405-10.
2. Levy M. Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic ulcer disease: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *N Engl J Med* 1974; 290: 1159-62.
3. Etienney I, Beaugerie L, Viboud C, Flahault A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for acute diarrhoea: a case crossover study. *Gut* 2003; 52: 260-3.
4. Khan AZ, George K, Defriend J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic stenosis: an unusual cause of a right-sided colonic mass. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 403-5.
5. Püspök A, Kiener HP, Oberhuber G. Clinical, endoscopic, and histologic spectrum of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced lesions in the colon. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 685-91.
6. Berg D, Zhang J, Weinstock J, et al. Rapid development of colitis in NSAID-Treated IL-10-deficient mice. *Gastroenterology* 2002; 123: 1527-42.
7. Bjarnason I, Hayllar J, Smethurst, et al. Metronidazole reduces intestinal inflammation and blood loss in non-steroidal anti-inflammatory drug induce enteropathy. *Gut* 1992; 33: 1204-8.
8. Bjarnason I, Hayllar J, Macpherson A, Russell A. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832-47.
9. Milles A, Howatson A, Torrance C, et al. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New Engl J Med* 1992; 327: 749-54.
10. Davies N. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1311-21.
11. Bridges A, Marshall J, Diaz-Arias A. Acute eosinophilic colitis and hypersensitivity reaction associated with naproxen therapy. *Am J Med* 1990; 89: 526-7.
12. Gizzi G, Villani V, Brandi G, et al. Ano-rectal lesions in patients taking suppositories containing non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Endoscopy* 1990; 22: 146-8.
13. Kurahara K, Matsumoto T, Iida M, et al. Clinical and endoscopic features of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic ulcerations. *Am J Gastroenterology* 2001; 96: 473-80.
14. Felder J, Korelitz B, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterology* 2000; 95: 1949-54.
15. Corder A. Steroids non-steroidal anti-inflammatory drugs, and serious septic complications of diverticular disease. *BMJ* 1987; 295: 1238.
16. Bjarnason I, Fehilly B, Smethurst IS, et al. Importance of local versus systemic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in increasing small intestinal permeability in man. *Gut* 1991; 32: 275-7.
17. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987; 93: 480-9.
18. Bjarnason I, Williams P, Smethurst P, et al. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on the permeability of the human small intestine. *Gut* 1986; 27: 1292-7.
19. Robert A. Cytoproduction by prostaglandins. *Gastroenterology* 1979; 77: 761-7.
20. Israel L, Koea J, Stewart I, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced strictures of the colon. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1362-4.
21. Yamagiwa S, Yoshida Y, Halder RC, et al. Mechanisms involved in enteropathy induced by administration of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDS). *Dig Dis Sci* 2001; 46: 192-9.