

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO

**MANIFESTACIONES ENDOSCÓPICAS GASTROINTESTINALES
SECUNDARIAS AL USO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS**

TESIS QUE PRESENTA

DR. JOSÉ DE JESÚS VARGAS ALEMÁN

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

ASESORES: DR. JUAN MANUEL BLANCAS VALENCIA
DR. OSCAR HERNÁNDEZ MONDRAGÓN

MÉXICO,D.F.

FEBRERO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DOCTORA
LEONOR ADRIANA BARILE FABRIS
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
JOSÉ HALABE CHEREM
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
JUAN MANUEL BLANCAS VALENCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOSCOPIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

AGRADECIMIENTOS

Agradezco la oportunidad y el privilegio que me da Dios para poder realizar este trabajo.

Dedicado especialmente a mis padres, por su apoyo incondicional, cariño y amor.

A mi familia por su confianza y apoyo.

A mis asesores por haber confiado en mí y en este proyecto. A todos mis compañeros médicos y enfermeras, por su apoyo profesional.

Y sin lugar a dudas a todos los pacientes que colaboraron con este trabajo y a todas aquellas personas que han contribuido a mi crecimiento profesional y personal y que han hecho posible el sueño de ser internista al emprender un fascinante viaje por el interior del ser humano.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
ANTECEDENTES	4
MARCO TEÓRICO	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	36
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO	37
MATERIAL Y MÉTODOS	38
INSTRUMENTO DE RECOLECCION	41
RESULTADOS	42
DISCUSION	70
CONCLUSIONES	72
BIBLIOGRAFIA	74

MANIFESTACIONES ENDOSCÓPICAS GASTROINTESTINALES SECUNDARIAS AL USO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

1. RESUMEN

Blancas V. J. Vargas A, J. Manifestaciones endoscópicas gastrointestinales secundarias al uso de antiinflamatorios no esteroideos. Servicio de Endoscopía Digestiva. UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

-Introducción: Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) representan uno de los grupos de fármacos más ampliamente utilizados. Su uso se asocia con un espectro amplio de reacciones indeseadas, en especial en el tracto gastrointestinal.

-Objetivo: Describir los hallazgos endoscópicos encontrados en la mucosa gástrica y duodenal por el uso de antiinflamatorios no esteroideos de los pacientes que acuden al servicio de Endoscopía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

-Material y métodos: Es un estudio longitudinal prospectivo descriptivo, serie de casos consecutivos, que se llevó a cabo del 1º de noviembre al 31 de diciembre de 2005 que incluyó a 13 pacientes mayores de 20 años con ingesta activa de antiinflamatorios no esteroideos diariamente por más de 2 meses. Se excluyeron todos los pacientes menores de 20 años de edad, con ingesta de inhibidor de bomba de protones en los últimos 3 meses, con hipertensión portal o con otras causas de gastropatía, hemorragia digestiva o aquellos quienes no desearon participar en el estudio.

-Resultados: Se analizaron un total de 13 pacientes, 7 mujeres, (53.84%) y 6 hombres (46.1%) con un promedio de edad de 56.3 años. Se encontraron diversas

indicaciones de uso de antiinflamatorios no esteroideos, las más frecuentes fueron la enfermedad articular degenerativa (23.0%) y la cardiopatía isquémica (23.0%), seguidos de mastalgia por mastopatía fibroquística (15.3%), artritis reumatoide (15.3%), artralgias (7.6%), artritis reumatoide juvenil (7.6%) y migraña (7.6%). Por consumo de diclofenaco, se evidenciaron endoscópicamente erosiones en la mucosa gastrointestinal, puntilleo hemorrágico subepitelial, duodenitis y úlceras. Por consumo de ASA, se presentaron datos de pangastropatía crónica y poliposis gástrica. Por consumo de naproxeno se presentaron datos de gastropatía erosiva, al igual que por consumo de piroxicam, rofecoxib y sulindaco.

-Conclusiones: En el presente estudio se encontró que existe una relación directa entre el tipo de antiinflamatorio no esteroideo, la dosis y empleo del medicamento. El AINE más utilizado y a su vez el más dañino para la mucosa gastrointestinal fue el diclofenaco. Los grados de lesión gastrointestinal dependen mucho del tipo de AINE así como la dosis y tiempo de consumo del mismo. De entre los más frecuentes fueron encontrados diversos grados de esofagitis, así como úlceras a nivel bulbar, prepilóricas y antrales múltiples. La gastropatía por AINEs produce erosiones en la mucosa con puntilleo hemorrágico subepitelial, que tiene predilección por el fundus y el cuerpo gástricos. Estos hallazgos endoscópicos también se asociaron a manifestaciones clínicas diversas tales como la epigastralgia urente, reflujo gastroesofágico, pirosis, dispepsia e inespecíficas, como dolor abdominal difuso y náuseas. Es importante conocer los hallazgos endoscópicos de cada AINE para recetarlo adecuadamente y de esta manera no generar mayor daño a la mucosa gastrointestinal.

2. INTRODUCCIÓN.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) representan uno de los grupos de fármacos más ampliamente utilizados. Se utilizan como agentes antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos. Su uso tan difundido se atribuye en buena parte a la prevalencia elevada de artrosis y artritis reumatoide, afecciones para las cuales los AINE son muy efectivos. Aunque estos compuestos representan una clase de fármacos de gran eficacia, su uso se asocia con un espectro amplio de reacciones indeseadas, en especial en el tracto gastrointestinal, el riñón y las plaquetas. Sin embargo, en algunos casos los efectos antiplaquetarios resultan beneficiosos, como sucede con la aspirina para la profilaxis cardiovascular.

Entre todos los medicamentos, los AINE son los que se prescriben con mayor frecuencia en todo el mundo. Se estima que el 70% de las personas mayores de 65 años los utilizan. En la actualidad, todos los AINE se administran por vía oral, con excepción del ketorolac, que es de uso parenteral. El consumo real de AINE es mucho mayor que el conjunto de los 25 AINE prescritos. Se calcula que el empleo de AINE de venta libre es muy superior al de los AINE recetados, incluido el uso particularmente alto de los preparados no prescritos de aspirina. Por ejemplo, mientras que anualmente se hacen 70 millones de recetas en Estados Unidos, se venden más de 30 mil millones de comprimidos de AINE de venta libre.(1)

Lamentablemente, las consecuencias adversas más importantes del empleo tan difundido de AINE son las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con esta clase de fármacos. Aunque el espectro de reacciones es extenso, la mayoría de los efectos adversos se localiza en el tracto gastrointestinal. Entre las

complicaciones más graves se hallan la hemorragia y la perforación, que dan cuenta de casi todas las muertes de origen gastrointestinal asociadas con AINE, cuya prevalencia aumenta con la edad. (2,3).

La mayor parte de lo que se ha escrito respecto de los efectos gastrointestinales de los AINE tiene relación con el estómago y el duodeno. Sin embargo, los efectos de los AINE pueden hallarse en todos los niveles del tracto gastrointestinal.

3. ANTECEDENTES.

En un estudio realizado por Abraham y colaboradores en 2002, se observó que los pacientes en tratamiento con AINEs para alivio del dolor, tenían un factor de riesgo o más para desarrollar hemorragia de tubo digestivo alto.

En junio de 2002, Sheik y colaboradores del departamento de Gastroenterología de la Universidad de California publicaron un estudio longitudinal de endoscopias gastrointestinales en 6 meses previos de evaluación para estudio de hemorragia de tubo digestivo alto, anemia de origen incierto y dolor abdominal. Analizaron 55 pacientes que tomaban ticlopidina y AINEs o aspirina. Se encontró que los pacientes que tomaban ticlopidina tenían mayor daño en la mucosa gastrointestinal que los pacientes controles. (3)

Vinageras Barroso y colaboradores llevaron a cabo un estudio retrospectivo realizado en 133 pacientes que se presentaron con síntomas de hematemesis y/o melena, los cuales fueron ingresados de junio de 2003 a junio de 2004 en el Hospital Español de México con diagnóstico de hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA) en estudio a los cuales se les realizó una endoscopia alta. De los 133 pacientes, 72 fueron mujeres (54.1%), edad promedio 71.5+-21.8 años y 61 fueron hombres (45.8%) edad promedio de 62 +-20.3. La etiología más frecuentemente

observada fueron las úlceras gástricas en 34 casos (25.5%) úlceras duodenales en 29 casos (25.5%), gastritis en 21 casos (15.7%), esofagitis en 7 (5.2%), duodenitis en 6 (4.5%), síndrome de Mallory-Weiss en 5 (3.7%) y cáncer en 1 (0.75%), otras causas de hemorragia en 20 pacientes (15%) y sin origen de hemorragia de tubo digestivo alto en 6 (4.5%). La asociación con AINEs se presentó en 62 pacientes (46.6%) el número de pacientes transfundidos fue de 52 (39%) con un promedio de 2+-2.98 concentrados globulares por paciente, la hemoglobina de ingreso promedio fue de 11.0 gr/dl y de egreso de 12 gr/dl +- 2.14, el promedio de días intra hospitalarios fue de 5.3 días. Se realizó tratamiento endoscópico en 53 pacientes (39.8%), inyección de adrenalina + polidocanol en 20 casos (37.7%), inyección con adrenalina en 10 (18.8%), tratamiento térmico con argón plasma en 9 (16.9%), inyección con adrenalina + etanolamina en 6 (11.3%), inyección de adrenalina + tratamiento térmico con argón plasma en 4 (0.5%) y polidocanol en 4 (7.5%). En este estudio se demostró que la etiología más frecuente de la hemorragia de tubo digestivo alto no varicela en el Hospital Español de México, continua siendo por la presencia de úlceras gástricas y úlceras duodenales con una alta relación al uso de AINEs y de predominio en mujeres mayores de 60 años. (5)

Dubois y colaboradores en agosto de 2004 resaltaron que la aspirina incrementaba el riesgo de hemorragia de tubo digestivo alto asociada con AINEs de un 5.8 a un 7.7% de los casos. Destacaron que los agentes gastroprotectores reducen significativamente el riesgo de daño gastrointestinal en pacientes con terapia con antiinflamatorios no esteroideos, especialmente en aquellos que han recidivado dosis bajas de aspirina como cardioprotección. (6)

En septiembre de 2004, Gallego-Sandin y colaboradores publicaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar el efecto del ibuprofeno en la mucosa gástrica. Se realizó estudio endoscópico 1 semana previa y después al tratamiento con ibuprofeno, ibuprofeno-arginato (600 mg cada 6 hrs por 3 días). Este último causó un mejor rango de efectos adversos en la mucosa gástrica. (7)

En noviembre de 2004, Pilotto y colaboradores publicaron un estudio que incluyó a 676 pacientes ancianos con uso de AINEs y 2435 pacientes sin ingesta de estos fármacos, cuyo objetivo fue el de evaluar el daño a la mucosa gastroduodenal por AINEs, para lo cual se realizó control endoscópico a ambos grupos. Los resultados de este estudio afirman que existen factores de riesgo asociados a la gastropatía por AINEs tales como edad, género, infección por H. Pylori y que el uso de antiseoretos e inhibidores de la bomba de protones, reduce el riesgo de hemorragia digestiva por AINEs.

Nakashima y colaboradores del departamento de Gastroenterología y hepatología de Saitama Medical School, en Japón, publicaron en junio de 2005, un estudio clínico de pacientes japoneses con úlcera inducida por dosis bajas de aspirina y otros AINEs. De los 238 pacientes estudiados con historia de ingesta de AINEs se realizó seguimiento endoscópico a todos ellos. En este estudio se observó la asociación de úlceras hemorrágicas y AINEs en un 28.2% de los casos, aproximadamente un tercio de los pacientes hospitalizados desarrollaron úlceras hemorrágicas. (8)

En octubre de 2005, la Dra. Nena S. Abraham, gastroenteróloga del Colegio de Medicina Baylor e investigadora del Centro Médico de la Veteran's Administration Michael E. De Bakey de Houston, afirmó que los AINEs son los medicamentos

prescritos con mayor frecuencia en los Estados Unidos, además de que varios millones de estadounidenses utilizan versiones de venta sin receta en dosis menores. Afirmó además que las hemorragias gastrointestinales superiores incluidas las úlceras que pueden perforar las paredes del estómago, se presentan en el 4.5% de los pacientes que toman AINEs durante mucho tiempo. Las hemorragias internas son particularmente peligrosas para los mayores de 65 años, pues el riesgo de muerte relacionado con dicho sangrado es 30 veces superior en las personas de mayor edad. (9)

En enero de este mismo año, Niv y colaboradores realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia de lesiones gastrointestinales altas y el efecto de la aspirina en la mucosa gastrointestinal en sujetos asintomáticos que tomaban 100 a 325 mg/día de aspirina. Se observó por endoscopía a una población de 90 pacientes tomados de los servicios de oftalmología y cardiología del hospital de Tel Aviv en Israel. Un total de 47.8% de los pacientes presentaban úlceras o erosiones, gastroduodenitis erosiva en 13 pacientes, úlcera gástrica en 14, úlcera duodenal en 2 de ellos, y úlceras gastroduodenales en 2. La infección por H. Pylory fue positiva en el 26% de los casos. (10)

En febrero de 2003, Medina Sánchez y colaboradores del departamento de Gastroenterología y endoscopías del Hospital de Especialidades de Monterrey, N.L., del Instituto Mexicano del Seguro Social publicaron un estudio sobre los hallazgos endoscópicos en una población de pacientes con enfermedades reumáticas bajo tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos.

De enero a julio de 2002, se estudiaron 10 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide o enfermedad articular degenerativa con o sin sintomatología

digestiva, escogidos al azar, que se encontraran en tratamiento médico con AINEs, teniendo como criterios de inclusión: manejo médico con AINEs convencionales (es decir que no estuvieran con manejo a base de inhibidores de COX 2) por lo menos 1 mes previo al estudio, ausencia de otra patología, ausencia de tabaquismo e historia negativa de hemorragia digestiva. A todos los pacientes se les programó una endoscopia superior con la finalidad de evidenciar los cambios dados por el tratamiento con AINEs.

Fueron un total de 10 pacientes, de los cuales 7 eran mujeres y 3 hombres con un promedio de edad de 46 años, 6 pacientes tenían el diagnóstico de artritis reumatoide y los 4 restantes el diagnóstico de enfermedad articular degenerativa. En relación al tratamiento con AINEs 5 pacientes estaban siendo manejados con naproxen a dosis de 500 mg cada 12 horas, 4 pacientes con diclofenaco 75 mg cada 24 horas y 1 paciente con sulindaco 200 mg cada 12 horas. Respecto a los hallazgos endoscópicos: en 7 pacientes se observaron a nivel gástrico erosiones superficiales difusas menores de 5 mm con predominio en región antral en 5 pacientes y en los 2 restantes con predominio de cuerpo y antro.

En 2 pacientes se encontraron, úlcera gástrica ambas en antro cubiertas de fibrina Forrest III y en el paciente restante se observó además de erosiones superficiales en estómago una úlcera duodenal cubierta de fibrina a nivel de bulbo. Los resultados de este estudio mostraron una alta incidencia de lesiones gástricas asociadas al uso de AINEs independientemente del medicamento utilizado. La frecuencia con que se presentaron úlceras asociadas a AINEs es semejante a otras series descritas las cuales reportan de un 10 a un 25%. (4).

4. MARCO TEÓRICO.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se hallan entre los grupos farmacológicos más ampliamente utilizados. Son de utilidad, como agentes antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos. Su uso tan difundido se atribuyen en buena parte a la prevalencia elevada de artrosis y artritis reumatoide, afecciones para las cuales los AINE son muy efectivos. Aunque estos compuestos representan una clase de fármacos de gran eficacia, su uso se asocia con un espectro amplio de reacciones indeseadas, en especial en el tracto gastrointestinal, el riñón y las plaquetas. Sin embargo, en algunos casos los efectos antiplaquetarios resultan beneficiosos, como sucede con la aspirina para la profilaxis cardiovascular. Debido a que los efectos colaterales gastrointestinales son los más frecuentes en estos fármacos, muchas investigaciones recientes se han centrado en mejorar su perfil de seguridad.

EPIDEMIOLOGÍA.

Entre todos los medicamentos, los AINE son los que se prescriben con mayor frecuencia en todo el mundo. Se calcula que en el curso de un año, uno de cada cinco estadounidenses es tratado con AINE, ya sea por prescripción médica o como medicamentos de venta libre. Se estima que el 70% de las personas mayores de 65 años usa AINE semanalmente.(11) En la edición 2001 de Physicians Desk Reference figuraban 25 AINE diferentes para su prescripción en los Estados Unidos, 6 de los cuales a base de salicilatos y 2 actualmente clasificados como inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).(13). Otros 3 inhibidores específicos de la COX-2 esperaban ser aprobados para su uso en 2002.

En la actualidad, todos los AINE se administran por vía oral, con excepción del ketorolaco, que es de uso parenteral. Sin embargo pronto estará disponible otro AINE con administración parenteral, el parecoxib sódico (un inhibidor específico de la COX-2). El consumo real de AINE es mucho mayor que el conjunto de los 25 AINE prescritos. Se calcula que el empleo de AINE de venta libre es muy superior al de los AINE recetados, incluido el uso particularmente alto de los preparados no prescritos de aspirina.

Lamentablemente, las consecuencias adversas más importantes del empleo tan difundido de AINE son las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con esta clase de fármacos. Aunque el espectro de reacciones es extenso, la mayoría de los efectos adversos se localiza en el tracto gastrointestinal. Entre las complicaciones más graves se hallan la hemorragia y la perforación, que dan cuenta de casi todas las muertes de origen gastrointestinal asociadas con AINE, cuya prevalencia aumenta con la edad. La mayor parte de lo que se ha escrito respecto a los efectos gastrointestinales de AINE tiene relación con el estómago y el duodeno. Sin embargo, los efectos de los AINE pueden hallarse en todos los niveles del tracto gastrointestinal.

MECANISMOS DE TOXICIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.

Independientemente del sitio donde se produce el daño gastrointestinal, los mecanismos por los cuales los AINE causan lesiones son similares. Los mecanismos generales pueden agruparse en dos categorías: 1) los que dependen de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa y 2) los que son independientes de esta inhibición, categoría en la que intervienen procesos tóxicos mucosos locales (efectos tópicos).

a) Efectos tópicos.

Existen muchas evidencias de que la aspirina y otros AINE causen lesiones en la mucosa gastrointestinal, en parte por un efecto tópico directo. A los pocos minutos de la ingestión de AINE, se produce la denudación de las células epiteliales superficiales y un aumento de la permeabilidad de la mucosa a los iones sodio e hidrógeno, lo cual en el nivel experimental se refleja por una disminución en la diferencia del potencial transmucoso.(13). La mayoría de los AINE son ácidos orgánicos débiles que al pH gástrico ácido habitual no se ionizan, y ello permite que sean libremente solubles en lípidos. Una vez que se solubilizan en los lípidos, los AINE difunden a través de la membrana celular del epitelio mucoso gástrico hacia el citoplasma intracelular con un pH cercano a 7. Después de ser ionizados los AINE intracelulares se tornan solubles en agua y quedan atrapados dentro de las células. Debido al atrapamiento intracelular, se acumulan en el interior de las células en concentraciones muy variadas y ocasionan efectos tóxicos locales, algunos dependientes de la inhibición de la ciclooxigenasa y otros independientes de ella. Otro mecanismo tópico de la lesión por AINE es la disminución del

contenido de fosfolípidos y del poder hidrófugo superficial de la capa de gel de moco gástrico.

Los efectos tópicos de los AINE son posiblemente los principales responsables de las hemorragias y las erosiones que se observan en forma aguda después de la exposición a estos fármacos. Durante la administración a corto plazo (1 a 2 semanas), los AINE con cubierta entérica producen considerablemente menos lesiones erosivas y hemorrágicas tópicas agudas que las formulaciones simples, sin capa entérica, observación que sustenta el concepto del efecto tóxico local de los AINE. (14).

Sin embargo, la administración a largo plazo de las formulaciones con capa entérica determina una tasa de úlceras gástricas similar a la que se observa con las formulaciones simples presumiblemente como resultado de un mecanismo de lesión sistémico. Además, las úlceras gástricas y duodenales se desarrollan después de la administración de AINE intravenosos o por supositorios rectales, otro aval para el efecto no tópico o sistémico.

b) Inhibición de la ciclooxigenasa.

El efecto beneficioso de los AINE de disminuir la inflamación sistémica y sus efectos deletéreos en el tracto gastrointestinal están en parte relacionados con la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. En el interior del tracto gastrointestinal, la reducción de las concentraciones de prostaglandinas de la mucosa inducida por los AINE es la que más contribuye a su toxicidad. La ciclooxigenasa actúa sobre el ácido araquidónico para generar prostaglandinas y tromboxano. Las prostaglandinas son una familia relacionada con los ácidos grasos que se encuentran en todas las células corporales. En los seres humanos, las

prostaglandinas E2, I2 y F2 son los productos principales del metabolismo del ácido araquidónico producidas por el estómago y el duodeno. Las prostaglandinas participan en actividades diversas, como la mediación en la respuesta inflamatoria y la regulación del flujo sanguíneo renal. Dentro del tracto gastrointestinal, protegen a la mucosa de lesiones. Otros posibles mecanismos a través de los cuales las prostaglandinas brindan sus efectos protectores mucosos son la estimación de la secreción mucosa de bicarbonato, la estimulación de la secreción de moco, el aumento del flujo sanguíneo de la mucosa, además evitan la interrupción de la barrera mucosa gástrica, aceleran la proliferación celular, estimulan los procesos de transporte iónico de las células y la producción del adenosinmonofosfato cíclico, promueven la formación de fosfolípidos activos superficiales, el mantenimiento de los compuestos sulfhidrido de la mucosa gástrica, la estabilización de los lisosomas celulares y de las membranas celulares. De todos ellos, se cree que el mantenimiento del flujo sanguíneo mucoso es el mecanismo más importante que participa en los efectos protectores de las prostaglandinas en la mucosa gastrointestinal.(15)

La ciclooxigenasa, enzima que limita la velocidad de la síntesis de prostaglandinas, es inhibida por los AINE. Con excepción de los inhibidores específicos de la COX-2, los AINE, al inhibir la ciclooxigenasa, reducen las concentraciones de prostaglandinas en la mucosa gastroduodenal y provocan la pérdida de un mecanismo muy importante de protección contra las lesiones mucosas. La aspirina, mediante la acetilación de la ciclooxigenasa, inhibe a esta enzima en forma irreversible, mientras que la inhibición de la ciclooxigenasa por otros AINE, es reversible, de una manera independiente de la concentración. Con

la aspirina, la capacidad de sintetizar prostaglandinas no retorna a la normalidad hasta pasados varios días, cuando se sintetiza enzima nueva. Esto explicaría por qué, comparada con los AINE, sigue siendo uno de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas más potente. Una evaluación prospectiva de los efectos gastrointestinales de las dosis bajas de aspirina en los seres humanos reveló que una dosis tan reducida como 10 mg suprime las prostaglandinas del estómago aproximadamente en un 60% y causa lesiones gástricas, incluso úlceras.(16)

A principio de la década de 1990, se identificaron 2 isoformas de la ciclooxigenasa en células de mamíferos, la ciclooxigenasa COX-1 y la COX-2.(17). Según los datos surgidos de estudios en animales, la COX-1 se halla en la mayoría de los tejidos corporales, incluido el estómago. Por el contrario, en condiciones fisiológicas normales, la COX-2 puede ser inducida a través de la acción de citocinas, factores de crecimiento y endotoxinas. Aunque hay muchas diferencias entre las isoformas de la COX, una destacable es que la COX-2 sería la isoforma principal que participa en la inflamación. También se piensa que hay una pequeña actividad de COX-2 en el estómago y las plaquetas. En estudios del tracto gastrointestinal humano se ha demostrado actividad escasa o nula de la proteína COX-2, a diferencia de la abundancia de COX-1 y de su actividad.(18)

En esta hipótesis revisada de la inhibición de COX, un inhibidor específico de COX-2 debería conservar sus propiedades antiinflamatorias y tener menos efectos adversos gastrointestinales y antiplaquetarios. Este concepto ha llevado a desarrollar y aplicar en la clínica AINE específicos COX-2. En 1999, en Estados Unidos comenzaron a usarse dos inhibidores específicos de la COX-2, el celecoxib y el rofecoxib. Todos los AINE usados en la clínica antes de 1999

inhibían tanto la COX-1 como la COX-2; estos AINE más antiguos son denominados AINE inespecíficos. Los datos en animales obtenidos en 2000 indican que para que se produzca la ulceración gástrica deben ser inhibidas tanto la COX-1 como la COX-2. Es interesante que en un modelo de inhibición selectiva de la COX-1 no hubo daño gástrico.(24)

Aun pensando que los AINE inespecíficos inhiben ambas isoformas de COX, su selectividad para COX-1 o la COX-2 tiene una variación amplia. Debe destacarse que una limitación de los datos in vitro es que sus efectos no son totalmente paralelos a los de un fármaco determinado.

c) Mecanismos multifactoriales del daño inducido por fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Aunque la inhibición de la síntesis de prostaglandinas contribuye a la lesión mucosa inducida por AINE, no ha quedado establecido si la inhibición de las prostaglandinas representa el mecanismo principal. En algunos estudios después de la administración de AINE hubo escasa correlación entre el daño de la mucosa gástrica y el grado de supresión de las prostaglandinas. Es posible que junto con la supresión de las prostaglandinas actúen otros factores, que aumentan la propensión a la lesión mucosa por AINE. Por ejemplo, se ha demostrado que tras la administración de indometacina aumenta la secreción ácida del estómago (posiblemente a través de vías mediadas por calcio), disminuye el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica (20) y se reduce el gasto de bicarbonato duodenal (21).

Los AINE también podrían afectar la secreción de moco ya que se ha demostrado que inhiben su síntesis, reducen la incorporación de precursores radiomarcados en sus glucoproteínas y alteran el espesor de la capa mucosa. Cabe destacar que,

como las prostaglandinas intervienen en la regulación de cada uno de los mecanismos mencionados, es posible que todas las respuestas fisiológicas a la administración de AINE puedan ser medidas por las prostaglandinas.

Los AINE pueden potenciar la secreción de pepsinógeno, y al igual que sus efectos sobre la secreción ácida, esta acción puede estar regulada por el calcio. Sin embargo, en contraste con los efectos de los AINE sobre el ácido gástrico, el aumento de la secreción de pepsinógeno por los AINE es independiente de la inhibición de las prostaglandinas endógenas y puede actuar mediante un mecanismo posreceptor. Otros estudios en los cuales el tratamiento con un inhibidor de la pepsina inhibe la ulceración inducida por AINE han aportado evidencias adicionales.

El argumento más sólido para sustentar la depleción de prostaglandina como un elemento muy importante de las úlceras inducidas por AINE es que cuando ésta se produce en la mucosa, por inmunización activa o pasiva con anticuerpos antiprostaglandinas, conduce a la formación de úlceras gastrointestinales, muchas de las cuales están complicadas (perforadas o sangrantes) en el momento de la presentación. Además las úlceras inducidas por AINE pueden ser evitadas con dosis pequeñas de prostaglandinas exógenas.

A partir de modelos de experimentación en animales se ha propuesto que los neutrófilos contribuyen a la patogenia de las lesiones gástricas inducidas por AINE. En las ratas, la lesión gástrica inducida por estos fármacos es significativamente atenuada por la inducción previa de neutropenia. En neutrófilos al endotelio vascular en la microcirculación gástrica y mesentérica, se produce una reducción del flujo sanguíneo a través de la mayor expresión de moléculas de

adhesión intercelulares en las células endoteliales y de los CD11/CD18 en los leucocitos. Por otra parte, el tratamiento previo con anticuerpos monoclonales dirigidos contra esos sitios de adherencia evita casi por completo la lesión inducida por AINE. El daño gástrico inducido por AINE no puede explicarse del todo por su efecto tópico o por la supresión de prostaglandinas.

Los estudios más recientes sobre el mecanismo de la lesión mucosa indican que puede haber mayor complejidad en los mecanismos fisiopatológicos.

A la luz de los conocimientos actuales sobre los mecanismos de la lesión mucosa inducida por AINE parece razonable concluir que, aun si la supresión de prostaglandinas es un requisito para el daño mucoso, también es posible que la adherencia vascular de los neutrófilos y las alteraciones del flujo sanguíneo mucoso constituyen condiciones necesarias. Además, la irritación mucosa tóxica producida por los AINE probablemente contribuya a esas modificaciones fisiológicas de la mucosa. En conjunto, las observaciones clínicas de las manifestaciones gastrointestinales de los AINE tal vez sean el reflejo de los efectos combinados de todos esos mecanismos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA LESIÓN POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL.

En el estómago y el duodeno, la evidencia de una asociación causa y efecto entre el uso de AINE y la lesión mucosa es muy estrecha, pero en otras regiones del tracto gastrointestinal la relación es más especulativa. La mayoría de los estudios de lesiones por AINE en esas áreas está limitada al informe de casos o de series. Sin embargo, algunas observaciones recientes han señalado la existencia de cierta relación muy cercana entre el uso de AINE y el daño gastrointestinal.

ESÓFAGO.

Úlceras.

Las manifestaciones tóxicas principales de los AINE en el esófago son las úlceras y la estenosis. No obstante, las úlceras esofágicas no son específicas de los AINE. La ulceración del esófago ha sido comunicada en relación por lo menos con 25 medicamentos diferentes, considerando todos los fármacos asociados con ulceración esofágica la incidencia de úlcera por AINE cae a cerca de la mitad del grupo.

No existe un mecanismo único común a todos los casos que explique la ulceración esofágica inducida por fármacos, porque las propiedades de los diversos medicamentos que la causan son diferentes. Se cree que las úlceras esofágicas provocadas por la aspirina se inician con la interrupción de la barrera mucosa del esófago para la difusión de hidrógeno, lo que torna a la mucosa esofágica subyacente más susceptible al reflujo ácido gástrico.(22)

En el campo de la experimentación en animales, la úlcera del esófago puede ser inducida inmediatamente después de pocas dosis orales de un AINE. Un mecanismo común en todos los casos de úlcera esofágica por fármacos es el contacto prolongado de la mucosa con un medicamento que tiene propiedades físicas relativamente cáusticas.

El diagnóstico de úlcera esofágica inducida por AINE se basa sobre todo en la exclusión de otras posibles causas, como la enfermedad por reflujo, el cáncer o las infecciones en pacientes que están recibiendo AINE en forma simultánea.

No existe otro tratamiento específico más que tratar de obtener la curación de la úlcera lo antes posible con terapias supresoras de ácido y aconsejar al paciente que evite ingerir AINE sin alimentos, con no menos de 150 ml, de agua o antes de acostarse.

Estenosis.

Como complicación del tratamiento con AINE, la estenosis esofágica ha tenido una consideración menos amplia que la úlcera. Los mismos medicamentos por vía oral que se asocian con la úlcera también se vinculan con la estenosis del esófago. Los factores de riesgo de la estenosis inducida por estos fármacos son también similares, como permanecer en cama, la ingestión de comprimidos inmediatamente antes de dormir o durante el período posoperatorio y las formulaciones de comprimidos de liberación sostenida. En general, las estenosis esofágicas son nadas con ácido, la mucosa que se halla entre la estenosis y la unión gastroesofágica está inflamada; por lo tanto, el diagnóstico de estrechez esofágica inducida por AINE se confirma si esa mucosa es normal desde los aspectos endoscópico e histológico.

Esofagitis.

Los datos que indican una relación causal entre el consumo de AINE y la esofagitis son menos firmes que los de la úlcera y la estenosis. Como la enfermedad por reflujo gastroesofágico tiene una prevalencia elevada en la población general, sería necesario realizar un estudio de gran envergadura para demostrar que los AINEs causan esofagitis independientemente del ácido. Todos los estudios que informan esofagitis inducida por estos fármacos son referencias de casos o series pequeñas.(23).

No existen trabajos controlados, prospectivos y bien planificados que evalúen esa relación potencial. Sin embargo, es interesante que los pacientes con esofagitis tienen una prevalencia mucho mayor de uso de AINE que los controles. Los AINE pueden exacerbar la tendencia a la esofagitis en los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, más que representar una causa independiente de inflamación del esófago.

ESTÓMAGO Y DUODENO.

El estómago y duodeno son los órganos más comunes e importantes que sufren daño por AINE. Muchas de las dificultades en el intento de cuantificar los efectos adversos atribuibles a los AINE surgen de la diversidad de vías a través de las cuales pueden ser definidos. Para evaluar la magnitud de los efectos tóxicos de estos medicamentos se han usado los síntomas, las lesiones mucosas endoscópicas y, sobre todo, los cuadros gastrointestinales graves; las complicaciones gastrointestinales superiores serias constituyen la morbilidad clínica más importante de los AINE. Alrededor del 2 al 4% de los pacientes tratados con AINE sufren anualmente una ulceración gastrointestinal sintomática (es decir, úlcera asociada a dolor, perforación, sangrado u obstrucción). Cuando se tienen en cuenta los millones de personas que consumen AINE, ese porcentaje sería mínimo comparado con el gran número de úlceras gastrointestinales sintomáticas, episodios de hemorragias digestiva y perforaciones que se presentan a lo largo de cada año. Sin embargo mucho más común que los episodios gastrointestinales superiores con manifestaciones clínicas evidentes inducidos por AINE son los grados menores de toxicidad mucosa.

Gastropatía por fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

En general, la ingestión de aspirina y otros AINE produce erosiones mucosas gástricas agudas y hemorragias subepiteliales. En el examen microscópico de las muestras de biopsia gástrica de los pacientes que consumen AINE la presencia de un infiltrado inflamatorio mucoso no es mayor que la esperada, de acuerdo con los controles comparables por edad que no reciben AINE. De ahí que, en la práctica los AINE no son causa de gastritis histológica. Un término más apropiado para este estado es el de gastropatía por AINE. Aunque la gastropatía por AINE puede producirse en todo el estómago, tiene predilección por el fundus y el cuerpo gástricos. La correlación de erosiones y de hemorragias submucosas pequeñas múltiples en todo el estómago es muy sugestiva del uso de AINE. Esos hallazgos endoscópicos, aunque visualmente alarman, suelen ser asintomáticos.

Úlceras.

En estudios endoscópicos, durante los 3 primeros meses del uso de AINE la incidencia de úlceras gástricas nuevas oscila entre el 10 y el 40% y la de úlceras duodenales entre el 4 y el 15%. Sin embargo, la mayor parte son asintomáticas. El riesgo de úlcera inducida por AINE clínicamente significativa durante los 3 primeros meses está cerca del 1%.

En un estudio endoscópico prospectivo en el cual los pacientes con úlcera que recibían AINE fueron comparados con portadores de úlcera que no los consumían (controles), los primeros experimentaron dolor ulceroso en menor número que los segundos. La úlcera asintomática inducida por AINE puede ser especialmente difícil porque los pacientes suelen sangrar o sufrir perforaciones como primera manifestación de la enfermedad. Entre los pacientes con úlceras

sangrantes, aquellos que consumieron AINE tienen 2 veces más posibilidades de haber estado asintomáticos antes de la presentación de quienes no los recibieron.(24)

No son claras las razones por las cuales el uso de AINE se asocia con úlceras que no presentan síntomas. Se ha sugerido que estos fármacos pueden inducir analgesia o bien exacerbar una úlcera “silente” previa causando su perforación o sangrado. Como resultado de sus acciones antiplaquetarias, los AINE son anticoagulantes, por lo tanto, pueden aumentar la tendencia a sangrar de una úlcera preexistente. Otra posibilidad es que al comenzar el tratamiento muchos pacientes que no toleran los AINE a causa de la dispepsia suspenden su uso. El resto que tolera la medicación continúa con el consumo y están expuestos al riesgo continuado de úlcera asintomática, la cual puede progresar hasta una complicación como la hemorragia o la perforación.

Ciertos grupos parecen estar en mayor riesgo que otros de sufrir úlceras por AINE y en consecuencia deben ser considerados a la hora de planificar la estrategia para prevenir o reducir esta complicación. El factor de riesgo más significativo es el antecedente de enfermedad ulcerosa péptica o de una complicación ulcerosa, factores éstos que aumentan al doble el riesgo de episodios gastrointestinales inducidos por AINE. Es necesario destacar que el antecedente previo de enfermedad ulcerosa aumenta ese riesgo en todos los pacientes, no sólo en aquellos que consumen AINE.

La edad avanzada también es un factor de riesgo. Aunque parece haber un umbral de edad en el cual el riesgo aumente en forma importante, éste se incrementa linealmente con la edad.

Se han escogido datos discordantes en cuanto al efecto que tiene la duración de la exposición a los AINE, sobre el riesgo de enfermedades gastrointestinales relacionadas con su uso. Algunos estudios con control de casos han señalado que el riesgo de complicaciones gastrointestinales es mayor en el curso de los primeros 30 días de tratamiento. Una explicación posible para este período de alto riesgo es que con la exposición continuada a los AINE la mucosa gástrica se adapta a sus efectos nocivos y se hace luego más reciente (fenómeno conocido como adaptación gástrica). No obstante en 1995 y 2000, estudios prospectivos controlados de pacientes con artritis que habían recibido AINE durante largo tiempo demostraron que el riesgo de complicaciones graves gastrointestinales inducidas por AINE tiene un carácter acumulativo y lineal.

A partir de estudios epidemiológicos se ha llegado a establecer que a medida que la dosis de AINE aumenta, paralelamente lo hace el riesgo de complicaciones ulcerosas. Esta relación dosis respuesta se observa con todas las clases de AINE y es también lineal. Asimismo, el uso concurrente de más de uno de estos fármacos es un factor de riesgo porque ello aumenta fundamentalmente la dosis total.

Otro factor de riesgo son el uso simultáneo de glucocorticoides o anticoagulantes y las comorbilidades, como enfermedades cardíacas graves o artritis reumatoide. Sin embargo, los glucocorticoides solos no aumentan independientemente el riesgo de enfermedad ulcerosa.

El consumo regular de alcohol junto con el uso regular de AINE es un factor de riesgo adicional de efectos adversos gastrointestinales. Es de destacar la ingestión habitual de dosis bajas de aspirina aumenta el riesgo gastrointestinal alto en consumidores del alcohol. Entre los bebedores, el uso de 325 mg/día o más de aspirina, día por medio, se asocia con un riesgo 7 veces superior de la hemorragia digestiva en comparación con el de las personas que no beben o usan dosis bajas de aspirina.

En el pasado se aceptaba que el riesgo de úlcera péptica era equivalente para todos los tipos de AINE. Sin embargo, los estudios epidemiológicos han estratificado a ciertos AINE más antiguos por el riesgo de hemorragia o de perforación. El ibuprofeno figura como un AINE asociado con riesgo relativamente bajo de complicaciones ulcerosas. Esta característica debe interpretarse con precaución porque a menudo el ibuprofeno se consume como un preparado de venta libre, en dosis que tienen una equivalencia terapéutica inferior a las de otros AINE prescritos. Por lo tanto, esta posición aparentemente baja del ibuprofeno en el ordenamiento puede ser un reflejo de la dosis más que del tipo de AINE. Otros AINE que podrían considerarse como de bajo riesgo son los salicilatos no acetilados etodolac y nabumetona.

Aspirina en dosis bajas.

La prescripción diaria de dosis bajas de aspirina (usualmente 325 mg/día o menos) para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares es muy común. En estudios controlados de aspirina en dosis bajas, el tratamiento aumentó el riesgo de hemorragia digestiva y la posibilidad de hospitalización por úlceras.(25).

Aunque en muchos de esos trabajos se ha sugerido que la aspirina en dosis bajas puede asociarse con aumento del riesgo de toxicidad gastrointestinal, son pocas las publicaciones que ofrecen datos a cerca del grado de riesgo. En un estudio con control de casos, el uso de una dosis de aspirina de sólo 75 mg/día se asoció con la duplicación del riesgo de hemorragia digestiva alta. Un estudio de aspirina en dosis bajas para la prevención de accidentes cerebrovasculares controlado con placebo informó que las tasas de hemorragia digestiva fueron mayores con la aspirina que con el placebo. En el curso de 6 años, más de 2,400 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, 300 mg/día de aspirina ó 1,200 mg/día de aspirina y se observó una relación dosis-respuesta significativa entre la aspirina administrada y la hemorragia digestiva. Las tasas de hemorragia digestiva alta en los grupos con placebo y con 300 y 1.200 mg/día de aspirina fueron del 0.1, 0.3 y 0.6%, respectivamente, con un riesgo relativo de 3.5 veces mayor para la aspirina en dosis de 300 mg/día, comparada con el placebo. En 2000, un estudio con control de casos indicó un riesgo relativo de hemorragia digestiva alta para la dosis de 300 mg/día de aspirina de 2.4 o menos. Aunque los preparados buffer con cubierta entérica, en dosis de 325 mg/día probablemente se asocian con menor incidencia de dispepsia, tienen un riesgo de hemorragia digestiva alta semejante al de los pacientes que reciben aspirina simple.

La suma de estos datos sobre los riesgos y los beneficios de las dosis diarias bajas de aspirina indica que cualquier formulación en dosis de 325 mg/día o menores, aunque sea útil para la profilaxis vascular, se asocia con aumento del riesgo de complicaciones gastrointestinales 2 veces como mínimo y posiblemente

de 4 veces. Tales conclusiones han llevado a investigar la toxicidad de dosis de aspirina menores a 325 mg/día.

Por lo tanto, parecería que no hay dosis administrada por vía oral que sea eficaz para la profilaxis cardiovascular pero que carezca de riesgos gastrointestinales.

Helicobacter pylori y fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Los AINE y la bacteria *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) son las dos causas principales de úlceras gastroduodenales. Existen muchas características de las úlceras inducidas por AINE y relacionadas con *H. Pylori* que indican que esos dos tipos de úlcera son entidades fisiopatológicamente diferentes. Primero, las úlceras por AINE se producen en pacientes no infectados con *H. Pylori*.(26). La localización anatómica, las características histológicas, los patrones de recurrencia y los síntomas también las distinguen. Cuando la enfermedad ulcerosa se desarrolla en relación con el uso de AINE, las úlceras gástricas son 2 veces más frecuentes que las duodenales; las úlceras relacionadas con *H. Pylori* son más comúnmente duodenales. *H pylori* casi siempre se asocia con una gastritis crónica activa, mientras que no es una característica habitual que las úlceras por AINE presenten un cuadro histológico de gastritis. La administración experimental de AINE no causa gastritis histológica. Como *H pylori* se halla hasta en el 50% de las personas normales mayores a 60 años, es de esperar que el uso de AINE en personas añosas provoque úlceras inducidas por AINE asociadas con gastritis crónica activa en la mitad de los pacientes portadores de úlceras antiguas. En realidad en la literatura médica cerca de la mitad de las úlceras relacionadas con AINE se asocian a gastritis activa crónica.

Otra diferencia notable entre las úlceras inducidas por AINE y las relacionadas con H pylori reside en su naturaleza o recurrencia. Cuando el uso de AINE es interrumpido, las úlceras no recidivan, las úlceras por AINE no son recurrentes. Por el contrario, las úlceras por H pylori tienen tasas de recurrencia anuales del 50 al 80% si el microorganismo no es erradicado con antibióticos.

Por último, la dispepsia es un cuadro común en las úlceras relacionadas con H pylori, mientras que la mayoría de las úlceras inducidas por AINE son asintomáticas.

Puesto que los AINE y H. Pylori pueden causar úlceras independientemente, se plantea el interrogante de si el riesgo de úlcera es mayor cuando se combina la infección por H pylori con el consumo de AINE que cuando esos factores actúan solos. Los datos acerca de la contribución del H pylori al riesgo de lesión de la mucosa gastrointestinal inducida por AINE han sido contradictorios. No obstante, por motivos que se desconocen puede haber un efecto sinérgico gastrointestinal nocivo de la aspirina y H. Pylori.

INTESTINO DELGADO.

La variedad y la magnitud de las consecuencias clínicas del uso de AINE en el intestino delgado han sido subestimadas hasta hace poco tiempo porque el intestino delgado es relativamente inaccesible a la investigación.

Úlceras.

Es bastante común que los pacientes experimenten hemorragia digestiva aguda o crónica mientras toman AINE, aún sin la demostración endoscópica del origen del sangrado en el estómago, el duodeno o el colon. Aunque en la clínica se sospecha

que el sitio de la pérdida de sangre es el intestino delgado, ésta no suele confirmarse mediante los estudios diagnósticos.

La endoscopia del intestino delgado ha sido siempre dificultosa porque no se dispone hasta el momento de enteroscopios que permitan un examen apropiado. Los estudios radiológicos no han sido de gran ayuda diagnóstica, ya que su sensibilidad es baja para la detección de lesiones pequeñas.

Se han realizado muy pocos estudios prospectivos para determinar la asociación de AINE y las úlceras del intestino delgado. En un estudio con examen endoscópico se evaluó a largo plazo el intestino delgado de pacientes con artritis reumatoide bajo tratamiento con AINE y signos de hemorragia digestiva crónica. Se comprobó una prevalencia de 26% de úlceras del intestino delgado.(27). Sin embargo, el problema mayor en este estudio fue que el tipo de endoscopio utilizado tenía poca sensibilidad para observar la mucosa intestinal. Su visión de alrededor de un tercio de la circunferencia de la luz del intestino permite una inspección muy escasa de cualquier área en particular, y no es capaz de retornar a una zona sospechosa para una inspección detallada. Ya han aparecido generaciones de enteroscopios más nuevos, con campo visual más amplio, que hacen posible la inspección más controlada de la mucosa de los pacientes con sangrado intestinal de origen incierto.

Además del sangrado, otra consecuencia de los AINE es la perforación del intestino delgado. La mayor parte de la evidencia de que los AINE causan perforación proviene de estudios controlados y varios casos publicados. La evidencia más concluyente de la asociación entre los AINE y las úlceras de intestino delgado fue aportada por un estudio en autopsias que comparó las

úlceras en pacientes que habían recibido AINE antes de su muerte con las observadas en un grupo control que había tomado AINE.

Esta evaluación reveló la presencia de úlceras en el 8.4% en el grupo AINE y solamente en el 0.6% del grupo control dato que sugiere con más fuerza a los AINE como causa de úlcera de intestino delgado. En el mismo estudio de autopsias, se observaron úlceras gástricas y duodenales en el 22 y el 12% de quienes recibían AINE. Sin embargo, no hubo relación entre las úlceras gástricas o duodenales y las úlceras de intestino delgado.

Los mecanismos de perforación de la perforación de intestino delgado inducida por AINE son los mismos que intervienen en el estómago y el duodeno, es decir, el efecto tóxico sobre la mucosa local y la inhibición de las prostaglandinas. La tasa más elevada que la esperada de perforación intestinal con preparados de AINE de liberación lenta indica su participación en el efecto local. Sin embargo, la observación de que la depleción de las prostaglandinas de la mucosa mediante la inmunización con anticuerpos dirigidos contra las prostaglandinas causa perforación intestinal en los animales argumenta a favor de la inhibición de la prostaglandina como mecanismo principal.

Estenosis.

De modo similar a los efectos de los AINE en el esófago su uso puede provocar estenosis en el intestino delgado. No obstante existen ciertos aspectos anatomopatológicos particulares de las estenosis del intestino delgado cuya configuración va desde estenosis inespecíficas de base ancha hasta diafragmas intestinales. Los diafragmas suelen ser múltiples, delgados, como tabiques membranosos concéntricos, los cuales pueden estrechar la luz hasta el tamaño de

un orificio muy pequeño. La luz intestinal puede reducirse tanto que aparecen síntomas de obstrucción del intestino delgado. En general, los diafragmas están localizados en el yeyuno.

Su aspecto histológico muestra fibrosis submucosa con el epitelio suprayacente normal, excepto en el extremo central del diafragma, que contiene células inflamatorias agudas y crónicas. Como los diafragmas intestinales no han sido asociados con otras afecciones que no sean el uso de AINE, en la actualidad se cree que son patognomónicos de éste. La prevalencia de los diafragmas es muy baja; en una revisión retrospectiva de muestras de intestino delgado obtenidas quirúrgicamente se detectaron diafragmas en el 1.5% y se los asoció con AINE en todos los casos. (28)

Estos diafragmas son particularmente difíciles de diagnosticar porque ningún procedimiento diagnóstico tradicional es muy útil. Para detectar los diafragmas durante la cirugía puede ser necesario palpar la pared intestinal. Si el intestino delgado está distendido con aire, su detección se facilita.

Enteropatía por AINEs.

Además de las lesiones estructurales como las úlceras, las estenosis y los diafragmas, los AINE pueden causar una entidad clínica de inflamación intestinal difusa y aumento de la permeabilidad de la mucosa. Esta entidad, denominada enteropatía por AINE, puede identificarse en la clínica por la presencia de sangre oculta en la materia fecal, anemia ferropénica, malabsorción de nutrientes y enteropatía perdedora de proteínas. De estas manifestaciones, la pérdida de sangre es la que más importancia clínica tiene. En muchos pacientes que consumen AINE en forma crónica la prueba de sangre oculta en la materia fecal

es positiva y existe anemia ferropénica, sin que la endoscopia logre identificar un sitio en el tracto gastrointestinal alto o el colon que justifique el sangrado. Después de la anemia, la pérdida de proteínas es la manifestación clínica más común de la enteropatía por AINE, que es casi siempre leve y no acarrea problemas clínicos mayores.

Sin embargo, se ha informado que algunos pacientes tienen concentraciones de albúmina sérica inferior a 1.7 mg/dl. La disfunción ileal también puede ocurrir, pero suele ser asintomática y carente de importancia clínica. En ocasiones puede haber diarrea secundaria a la malabsorción de grasas o de sales biliares. La detección de deficiencia de vitamina B12 por medio del laboratorio es común en los pacientes con artritis reumatoide, pero no suele tener manifestaciones clínicas. La malabsorción de la D-xilosa y de grasa también es leve y a menudo sin relevancia clínica. Teniendo en cuenta todas estas manifestaciones, se estima hasta el 70% de los pacientes que consumen AINE presenta algún componente de enteropatía por AINE, aunque la mayoría de los trastornos son leves y sin expresión clínica.

Los componentes fisiopatológicos de la enteropatía por AINE son la permeabilidad intestinal aumentada y la inflamación del intestino. El mecanismo preciso por el cual los AINE conducen a estas modificaciones es incierto. Una hipótesis es que provocan la solución de continuidad de la barrera mucosa del intestino delgado que aumenta la permeabilidad a diversos agentes incluso a las bacterias que están dentro de su luz.(29) La invasión bacteriana de la mucosa produce inflamación intestinal difusa que cuando se combina con aumento de la permeabilidad intestinal puede causar el síndrome de malabsorción de la enteropatía por AINE.

COLON.

La mayoría de los efectos de los AINE en colon son asintomáticos. Del mismo modo que en el intestino delgado, las úlceras, la estenosis, los diafragmas inducidos por AINE también ocurren en el colon. Sin embargo, hay pocos casos publicados sobre efectos colónicos. La falta de exposición tópica del colon a los AINE, como consecuencia de la absorción más proximal de los AINE en el intestino delgado, también puede contribuir a la menor toxicidad.

Úlceras.

Se han encontrado úlceras producidas por AINE en el ciego, el colon transverso y el sigmoides; el colon derecho, en especial el ciego es el sitio de ulceración más común. Todas las clases de AINE, incluso la aspirina a dosis bajas de 325 mg/día, han causado úlceras colónicas. Sin embargo, el diclofenaco, los preparados de AINE de liberación sostenida y los AINE en supositorios son los que más suelen asociarse con este proceso. La ulceración se puede complicar con sangrado y perforación sobre todo del ciego. Es difícil demostrar una relación de causa y efecto entre los AINE y la ulceración del colon porque casi toda la información obtenida proviene del informe de casos. La patogenia de la úlcera colónica inducida por AINE no se conoce. Sin embargo se sospecha que puede ser la consecuencia de una respuesta inflamatoria al AINE intraluminal que causa un aumento de la permeabilidad de la mucosa. (30)

Estenosis.

Se han descrito estenosis similares a diafragmas y estenosis de base ancha, con predilección por el ciego y el colon derecho.

Colitis.

Los AINE inducen diversas formas de colitis. Se conocen casos de colitis eosinofílica, colagenosa, pseudomembranosa e inespecífica que han sido asociados. El síntoma más común es la diarrea acuosa, la cual, a veces puede ser sanguinolenta. También puede producirse una pérdida de peso significativa. En general, los hallazgos colonoscópicos son normales, aunque puede haber ulceraciones difusas susceptibles de ser confundidas con enfermedad intestinal inflamatoria. La extensión de la ulceración varía desde una proctitis hasta la pancolitis. El examen histológico suele revelar una colitis leve inespecífica a menos que estén presentes otras variantes (eosinofílica, pseudomembranosa o colagenosa). Debido a los hallazgos histológicos inespecíficos, la presentación variable y la distribución segmentaria de la colitis inducida por AINE, inicialmente puede ser difícil diferenciar esta afección de la enfermedad de Crohn. (30)

Enfermedad anorrectal.

La administración rectal de AINE en forma de supositorios se asocia muchas veces con inflamación, úlceras y estenosis del ano y recto. Los pacientes pueden quejarse de proctalgia, tenesmo o diarrea acuosa. También se han descrito heces sanguinolentas y mucoides e incontinencia fecal. Alrededor del 10 al 30% de los pacientes tratados con supositorios de AINE informan efectos colaterales importantes. (30)

Enfermedad diverticular.

Existen casos individuales que indican que los AINE son la causa de perforación diverticular colónica. (31). En muchos casos relacionados con preparados de indometacina de liberación prolongada, la perforación se atribuye al efecto

mecánico de una cápsula que se ha introducido en el divertículo. En general, los estudios realizados indican que existe una posibilidad de que las complicaciones diverticulares graves puedan estar vinculadas con el uso de AINE.

Enfermedad intestinal inflamatoria.

Los AINE no solo pueden inducir una afección semejante a la enfermedad intestinal inflamatoria, sino que también pueden activarla si existía en estado quiescente. Esto ocurre con más frecuencia en la colitis ulcerosa que en la enfermedad de Crohn. Los mecanismos sugeridos a través de los cuales los AINE pueden exacerbar la inflamación colónica son la inhibición de la ciclooxigenasa y la derivación del metabolismo del ácido araquidónico hacia los leucotrienos proinflamatorios. De todos los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, solo un subgrupo experimenta exacerbaciones sintomáticas cuando reciben AINE. Si sufren una recaída, ésta se presenta a los pocos días de haber recibido AINE.

HIGADO.

Lesión hepática inducida por antiinflamatorios no esteroideos.

Comparados con otras clases de fármacos, los AINE tienen una incidencia relativamente baja de hepatotoxicidad. La prevalencia de una elevación leve de las enzimas hepáticas en el suero se asocia con el uso de AINE en el 1 al 15% de los casos y es considerada un efecto de clase de estos agentes.(32)

La mayoría de estos incrementos no origina manifestaciones clínicas y la prevalencia de la aparición clínica de los efectos de los AINE es inferior a la incidencia de la elevación de las enzimas séricas.

El mecanismo por el cual casi todos los AINE provocan lesiones hepáticas es una reacción idiosincrásica más que una toxicidad extrínseca del agente. La aspirina es una excepción por cuanto la lesión que produce parece estar relacionada con la dosis y refleja una hepatotoxicidad intrínseca. La mayoría de los AINE causan un tipo de lesión hepatocelular colestásica o mixta observado con muy poca cantidad de agentes. Entre los diversos AINE, el diclofenaco ha sido uno de los que más comúnmente se vinculó con este problema.

PÁNCREAS.

Pancreatitis inducida por AINE.

En relación con la gran cantidad de pacientes que los consumen, la pancreatitis inducida por AINE es infrecuente. El sulindaco es el único AINE que se vincula a la pancreatitis. Se han comunicado casos de recurrencia de la pancreatitis al reanudar la administración con sulindaco. En general, la pancreatitis por sulindaco suele aparecer en pocas semanas o meses de haber comenzado el tratamiento.

Los casos publicados de pancreatitis asociada con otros AINE diferentes del sulindaco son raros. Tanto indometacina como ácido mefenámico, oxifenbutazona, ketoprofeno y piroxicam se relacionaron ocasionalmente con pancreatitis.(33) No obstante, ninguno de ellos cumplió con los criterios que definen la pancreatitis inducida por fármacos.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son las manifestaciones endoscópicas por uso de antiinflamatorios no esteroideos? ¿Existe alguna correlación entre los hallazgos clínicos y endoscópicos asociada al uso de antiinflamatorios no esteroideos?

La enfermedad ulcerosa péptica constituye un trastorno inflamatorio del estómago, del duodeno o ambos, el cual en algún momento de la vida afecta a más de 10% de la población en nuestro país; tiene relativamente baja mortalidad, pero importante impacto en el estilo de vida y altos costos para el paciente. Los AINE son de los medicamentos más consumidos en México y representan un importante impacto económico, no sólo para la economía de la institución de salud, sino también para la economía familiar y personal de los pacientes.

En general, la ingestión de aspirina y otros AINE producen erosiones mucosas gástricas agudas y hemorragias subepiteliales. En el examen microscópico de las muestras de biopsia gástrica de los pacientes que consumen AINE la presencia de un infiltrado inflamatorio mucoso no es mayor que la esperada, de acuerdo con los controles comparables por edad que no reciben AINE. De ahí que, en la práctica, los AINE no son causa de gastritis histológica. Un término más apropiado para este estado es el de gastropatía por AINE. Aunque la gastropatía por AINE puede producirse en todo el estómago, tiene predilección por el fundus y el cuerpo gástricos. La constelación de erosiones y de hemorragias submucosas pequeñas múltiples en todo el estómago es muy sugestiva del uso de AINE. Estos hallazgos endoscópicos aunque visualmente alarman, suelen ser asintomáticos.

6. JUSTIFICACIÓN.

Son bien conocidos los efectos colaterales que tiene el uso de AINE sobre la mucosa gastrointestinal, sin embargo es necesario conocer cuáles son las manifestaciones endoscópicas que trae el uso de estos fármacos, así como realizar una correlación entre los hallazgos endoscópicos y el tipo, dosis y tiempo de empleo de antiinflamatorios. Hasta el momento, no se ha realizado ningún estudio con estas características, por lo que se justifica la realización del estudio

7. OBJETIVOS.

GENERAL.

Describir los hallazgos endoscópicos encontrados en la mucosa gástrica y duodenal por el uso de antiinflamatorios no esteroideos de los pacientes que acuden al servicio de Endoscopía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

8. MATERIAL Y MÉTODOS.

Es un estudio longitudinal prospectivo descriptivo, serie de casos consecutivos.

UNIVERSO Y MUESTRA.

-Universo: Se estudiaron a los pacientes de la segunda década de la vida en adelante que acudieron al servicio de Endoscopía del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI que consumieron AINE diariamente.

-Muestra: El tipo de muestreo es aleatorio y el tamaño de la muestra es de 13 pacientes.

LÍMITES DE TIEMPO Y ESPACIO.

Este estudio se llevó a cabo a partir del 1º de noviembre de 2005 y concluyó el 31 de diciembre de 2005.

Se les aplicó un cuestionario de estudio a todos los pacientes que consuman AINE diariamente y que acudan al servicio de Endoscopía del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Todos los pacientes mayores de 20 años que consuman antiinflamatorios no esteroideos diariamente y que acudieron a realización de endoscopía del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI del 1º noviembre al 31 de diciembre de 2005.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Se excluirá del estudio a todos los pacientes que sean menores de 20 años de edad y que consuman AINE.
- Pacientes que toman inhibidor de bomba de protones junto con AINE

- Se excluirán del estudio a todos aquellos pacientes que presenten otras causas de gastropatía asociadas, como la asociada a hipertensión portal, o la asociada a otros medicamentos o a otras causas.
- No podrán incluirse en el estudio los pacientes que hayan suspendido el tratamiento con AINE por más de 1 mes.
- Pacientes que no deseen colaborar en el estudio

VARIABLES.

I. INDEPENDIENTES.

- Edad.
- Sexo.
- Tipo de AINE utilizado.
- Dosis de AINE.
- Tiempo de consumo (días/ meses/ años).
- Indicacion de su uso.

II. DEPENDIENTES.

- Hallazgo endoscópica
- Manifestaciones clínicas.

DEFINICIONES OPERACIONALES.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Compuestos que inhiben las actividades de ciclooxigenasa 1 (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2) y con ello la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos que median acciones antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias.

Hallazgos endoscópicos: Se trata de la manifestación gastrointestinal esofágica, gástrica o duodenal encontrada por medio de la panendoscopia en aquellos pacientes que presentan consumo regular de AINES. En general se trata de manifestaciones leves como erosiones, petequias o graves como úlceras con o sin estigmas de sangrado reciente o en alguna fase de cicatrización. El término en general es el de gastropatía asociada a uso de AINES.

9. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

DEPARTAMENTO DE ENDOSCOPIA.

“MANIFESTACIONES ENDOSCÓPICAS GASTROINTESTINALES SECUNDARIAS AL USO DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS”

NOMBRE:

AFILIACIÓN:

EDAD:

SEXO:

OCUPACIÓN:

1. Antecedentes Heredofamiliares

2. ¿Fuma o ha fumado alguna vez? SI NO ¿Cuánto tiempo?

3. ¿Ingiere bebidas alcohólicas? SI NO CANTIDAD:

4. Enf crónica degenerativas

5. Terapéutica actual

6. ¿Cuál es el AINE que toma? Dosis habitual.

7. ¿Desde hace cuánto tiempo?

8. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas que ha presentado por el uso de AINEs?

HALLAZGOS Y DX. ENDOSCÓPICOS:

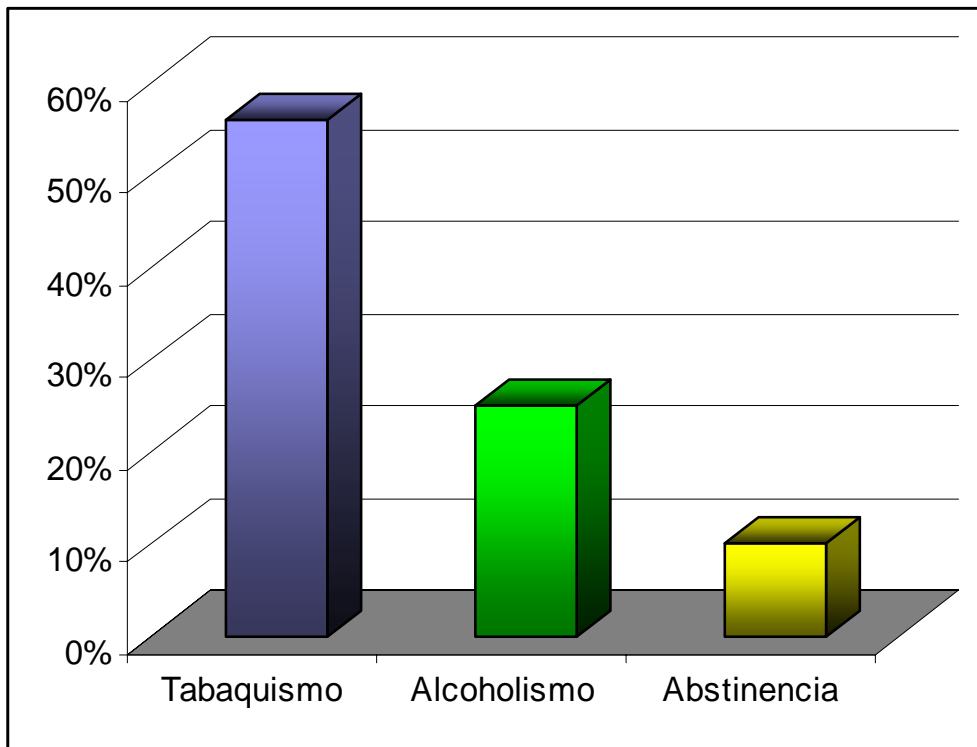
10. RESULTADOS.

Se analizaron un total de 13 pacientes en el estudio, 7 mujeres, (53.84%) y 6 hombres (46.1%) con un promedio de edad de 56.3 años (Tabla 1). La frecuencia de alcoholismo y tabaquismo se refleja en la gráfica 1.

Tabla 1. Características de la Población

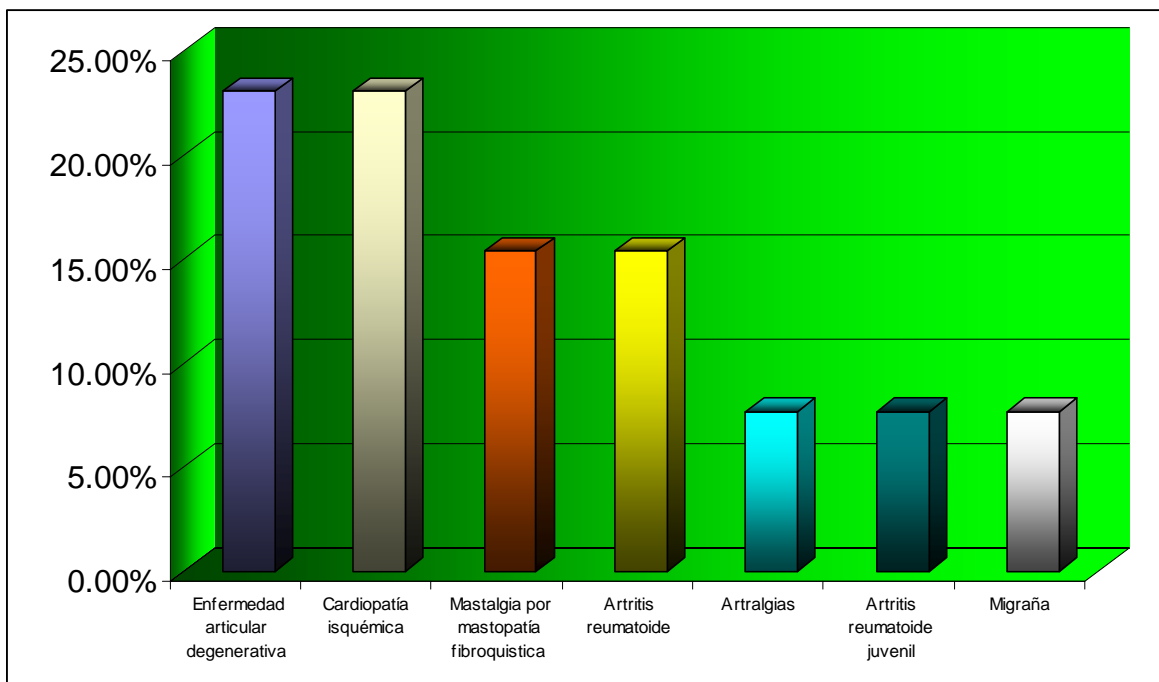
CARACTERÍSTICAS	TOTAL	PORCENTAJE
Pacientes estudiados	13	100%
Hombres	6	46.15%
Mujeres	7	53.85%

Gráfica 1. Porcentaje de alcoholismo y tabaquismo en la población estudiada



Se encontraron diversas indicaciones de uso de antiinflamatorios no esteroideos, las más frecuentes fueron la enfermedad articular degenerativa y la cardiopatía isquémica, seguidos de mastalgia, artritis reumatoide, artralgiás, artritis reumatoide juvenil y migraña. (Gráfica 2).

Gráfica 2. Indicaciones de uso de Antiinflamatorios no esteroideos



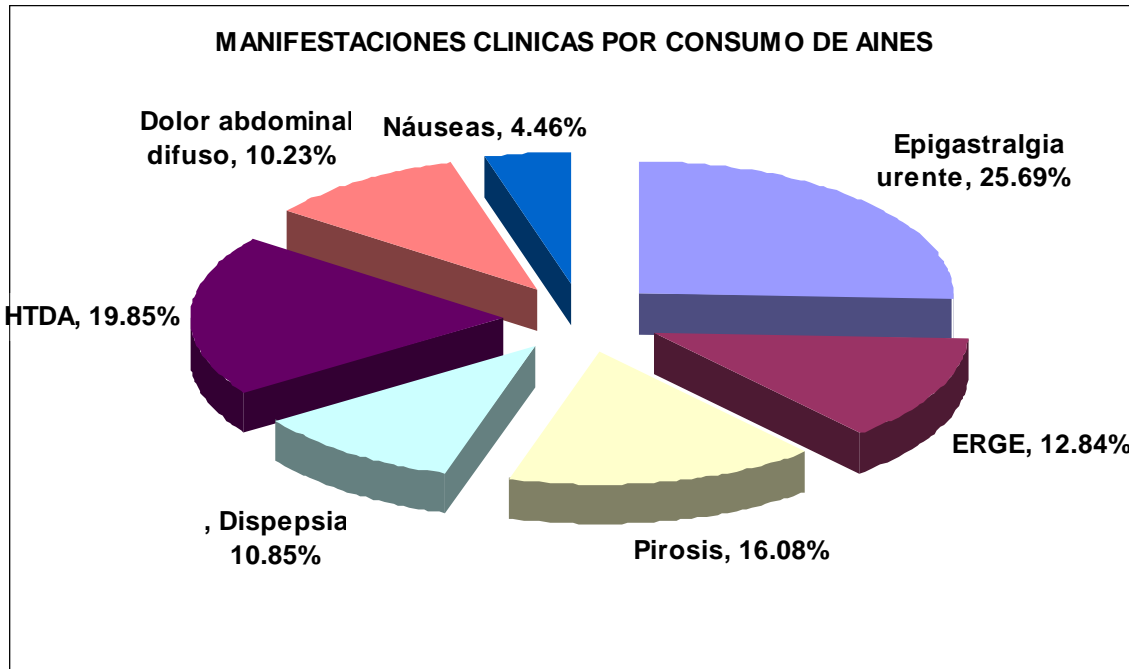
El diclofenaco demostró ser el antiinflamatorio no esteroideo más utilizado por la población estudiada, seguido del ácido acetilsalicílico utilizado como antiinflamatorio y antipirético por muchos pacientes y otros como cardioprotección para isquemia coronaria. (Tabla 2).

Tabla 2. Utilización de los diversos tipos de AINES

AINE	PORCENTAJE UTILIZADO
Diclofenaco	42.31%
Acido acetilsalicílico	23.08%
Naproxeno	15.38%
Sulindaco	3.85%
Piroxicam	7.69%
Rofecoxib	7.69%

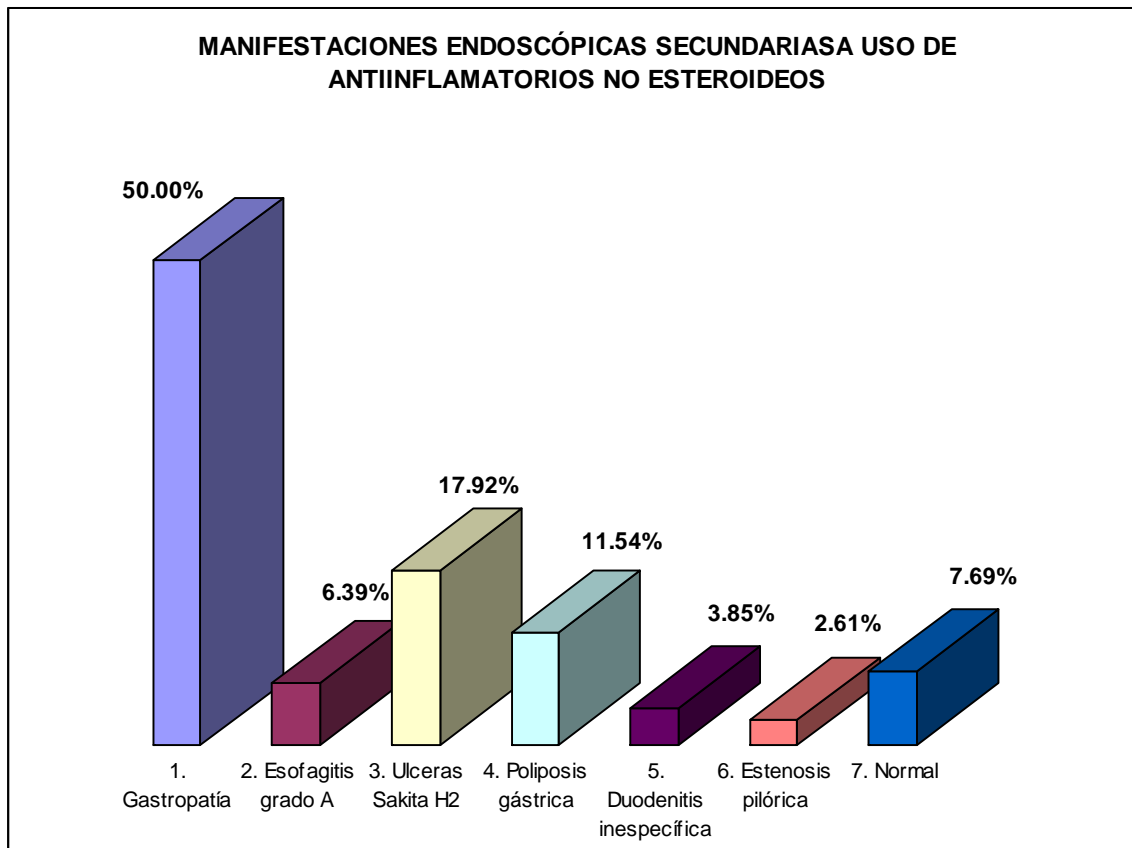
Las manifestaciones clínicas por uso de antiinflamatorios no esteroideos en este grupo de población fueron muy diversas, sin embargo se demostró como la más frecuente la epigastralgia urente, seguida por el reflujo gastroesofágico, pirosis, dispepsia, así como datos de hemorragia de tubo digestivo, dolor abdominal difuso y náuseas. (Gráfica 3).

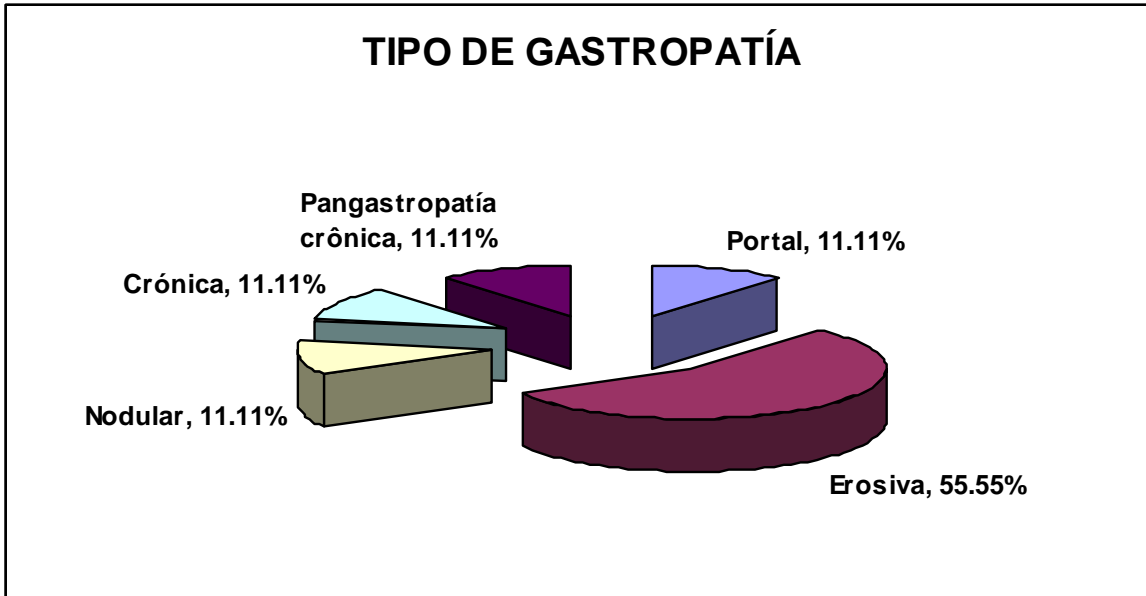
Grafica 3. Manifestaciones clínicas asociadas al uso de antiinflamatorios no esteroideos.



Fueron diversos los hallazgos endoscópicos encontrados. Entre los más frecuentemente encontrados se encontró la gastropatía (50%), úlceras (17.9%) y poliposis gástrica (11.5%).-Gráfica 4-. El tipo de gastropatía más frecuentemente encontrado fue la erosiva (55.5%). -Gráfica 5-

Grafica 4. Porcentaje de hallazgos endoscópicos gastrointestinales por uso de antiinflamatorios no esteroideos.





Gráfica 5. Tipo de Gastropatía asociada a AINEs.

Existe diverso daño a nivel de la mucosa gastrointestinal por consumo de antiinflamatorios no esteroideos. Se observa mayor daño a la mucosa gastrointestinal por diclofenaco, seguido de naproxen. Se encontró en uno de los casos uso de sulindaco combinado con diclofenaco, la presencia de gastropatía erosiva antral y en uno de los casos, por uso de sulindaco sólo, no se evidenciaron lesiones. (Tabla 3).

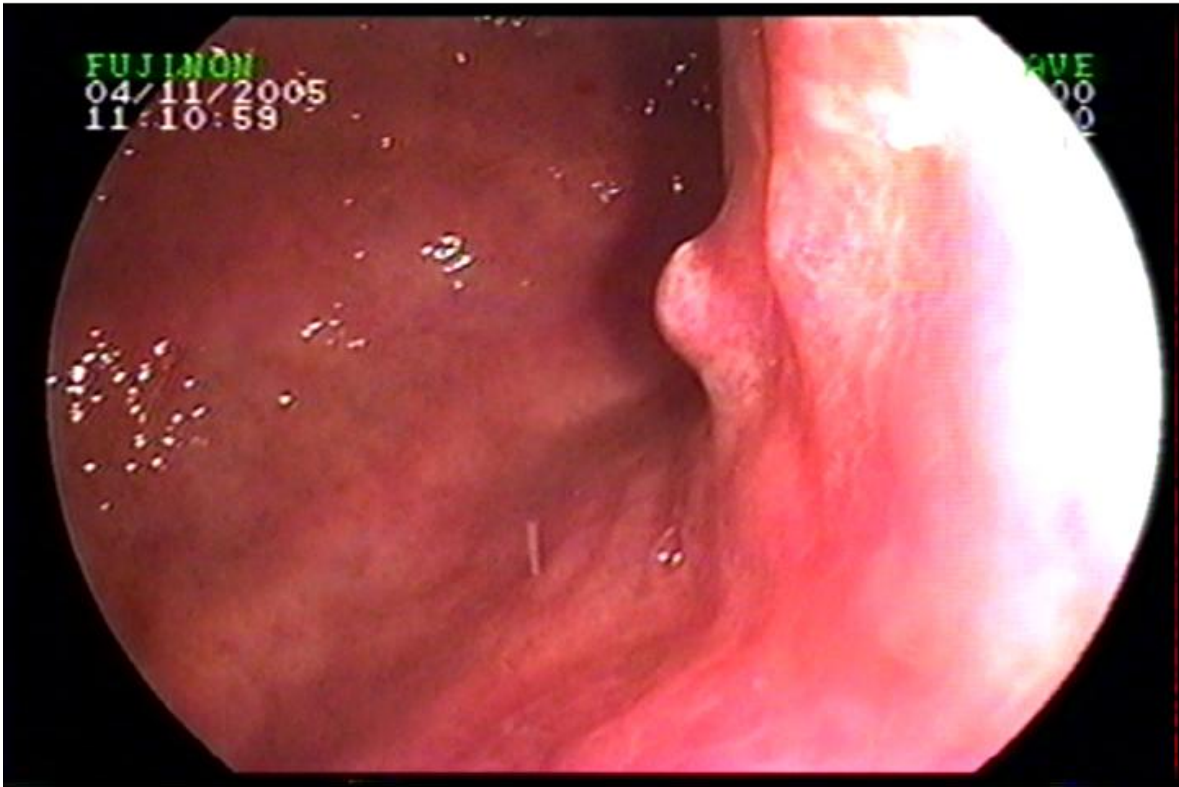
Tabla 3. Relación entre tipo de AINE y hallazgos endoscópicos

AINE	HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS
Diclofenaco	Erosiones, puntilleo hemorrágico subepitelial, gastropatía folicular, puntilleo blanquecino duodenal, rupturas de mucosa esofágica, úlceras eritematosas, úlcera cicatrizada
Acido acetilsalicílico	Pangastropatía crónica, pólipo gástrico inflamatorio
Naproxen	Erosiones antrales (gastropatía astral erosiva), úlcera bulbar Sakita H2.
Sulindaco + Diclofenaco	Erosiones antrales
Sulindaco	Estudio normal
Piroxicam	Erosiones antrales, petequias
Rofecoxib	Puntilleo hemorrágico subepitelial, gastropatía portal

El diclofenaco fue el AINE más utilizado en la población estudiada (43.7%), se manejó a dosis de 100 y 200 mg/día.

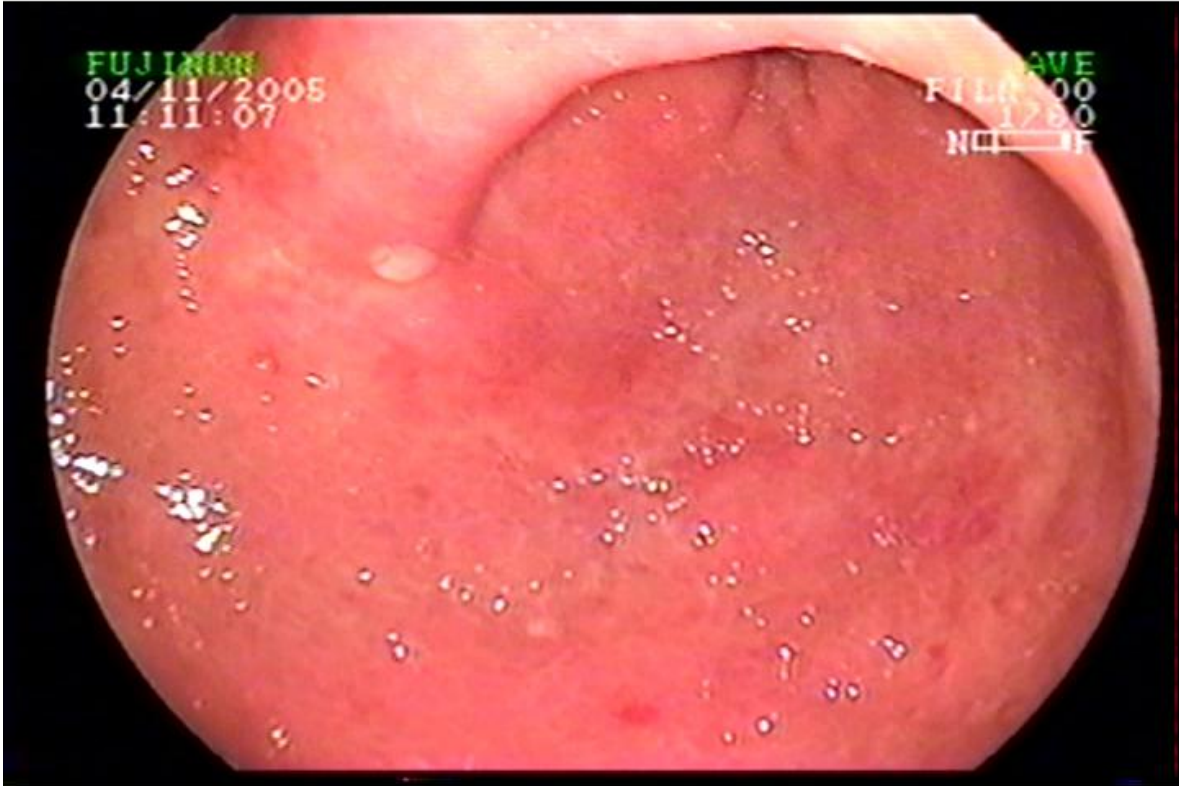
EJEMPLOS DE IMÁGENES ENDOSCÓPICAS.

1) GASTROPATÍA PORTAL LEVE



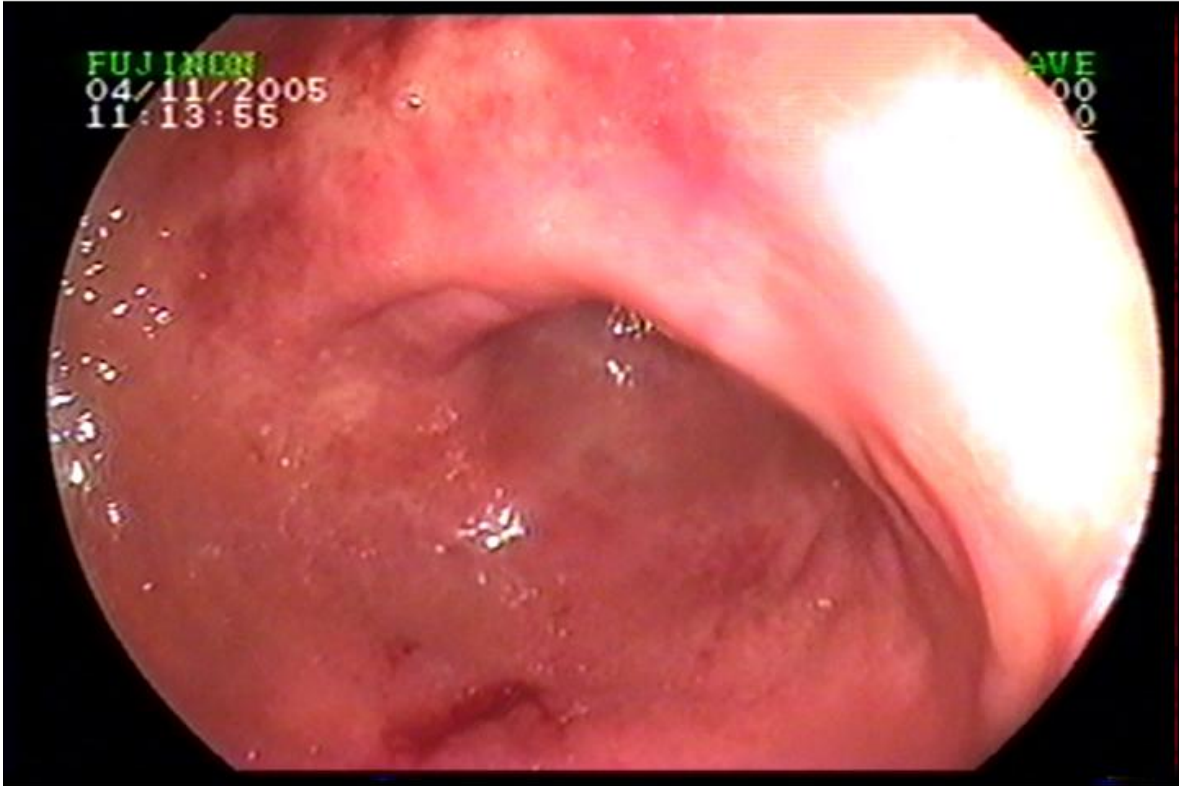
Se observa la mucosa de cuerpo y antro con presencia de eritema en parches difuso superficial asociadas a uso de diclofenaco

2) GASTROPATÍA EROSIVA AGUDA



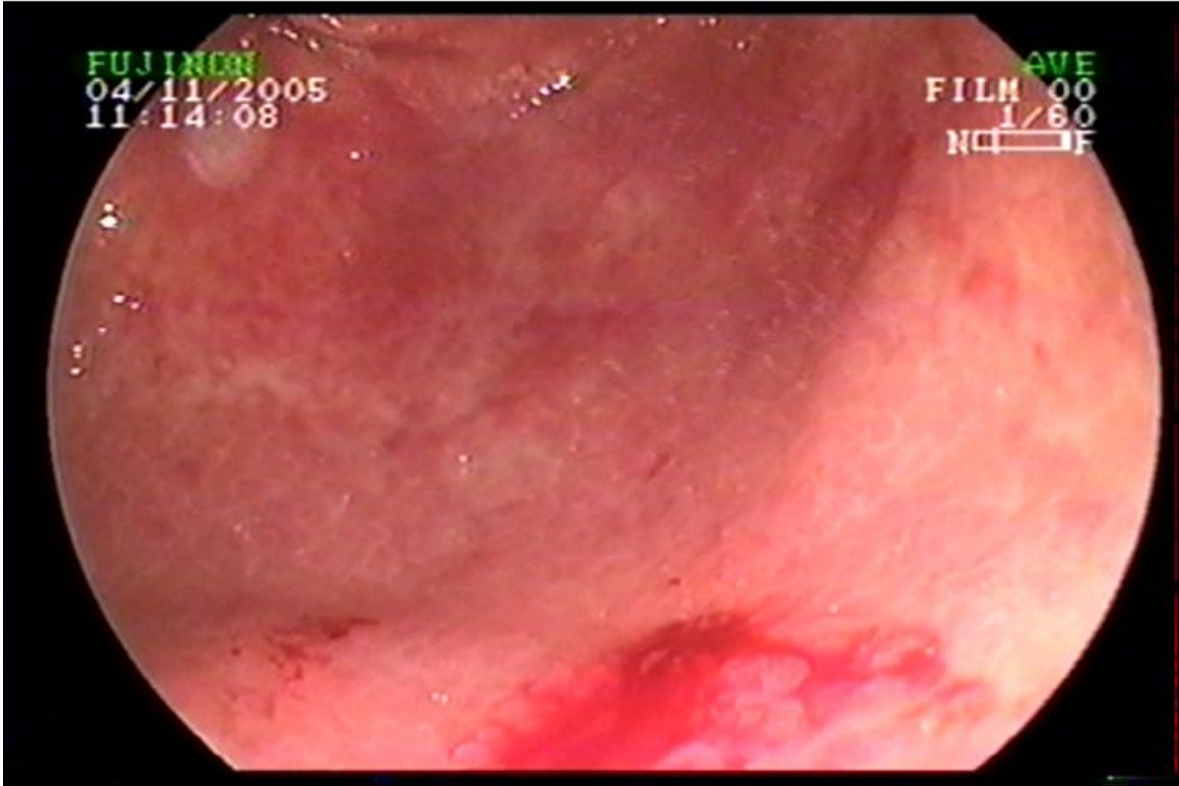
En la figura previa se observan lesiones correspondientes a presencia de lesiones hemorrágicas (puntilleo hemorrágico superficial) y eritema en parches.

3) GASTROPATÍA EROSIVA AGUDA 2



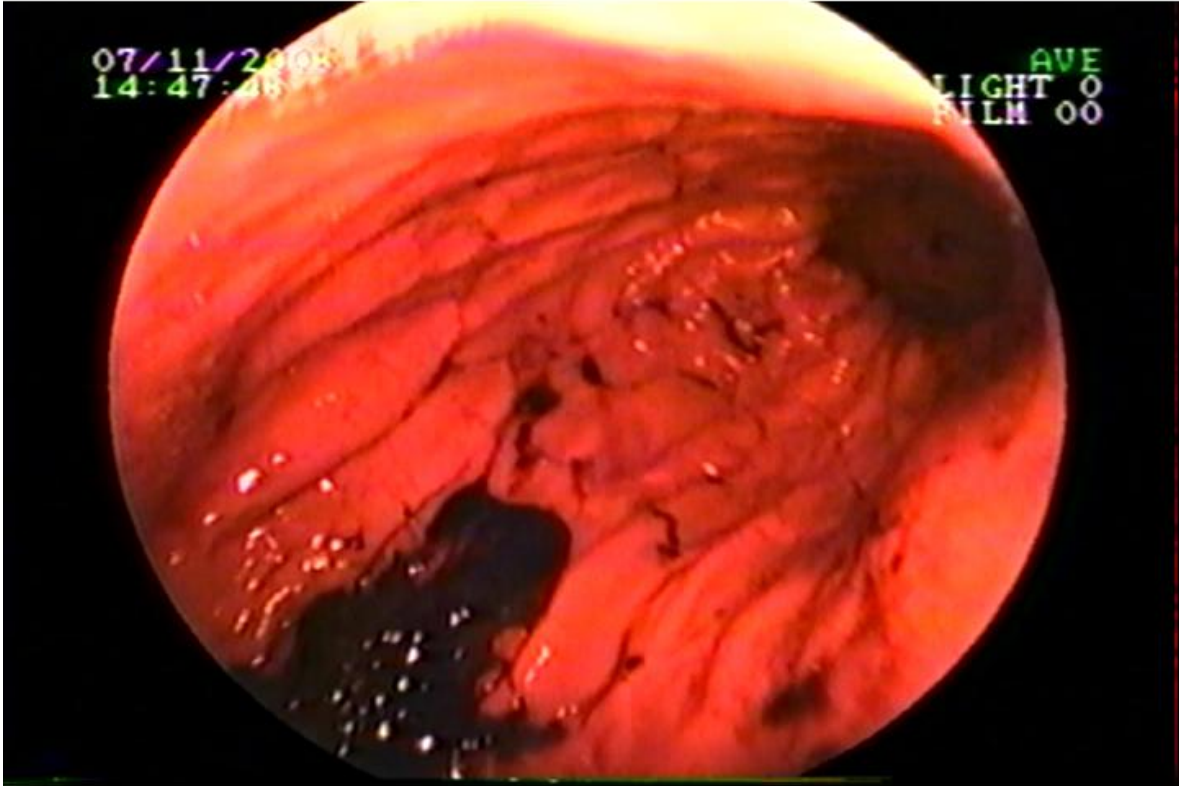
Se observan endoscópicamente las lesiones correspondientes a la Gastropatía erosiva, donde se observa puntillero hemorrágico subepitelial y erosiones a nivel de la mucosa de cuerpo y antro.

4) GASTROPATÍA EROSIVA AGUDA 3



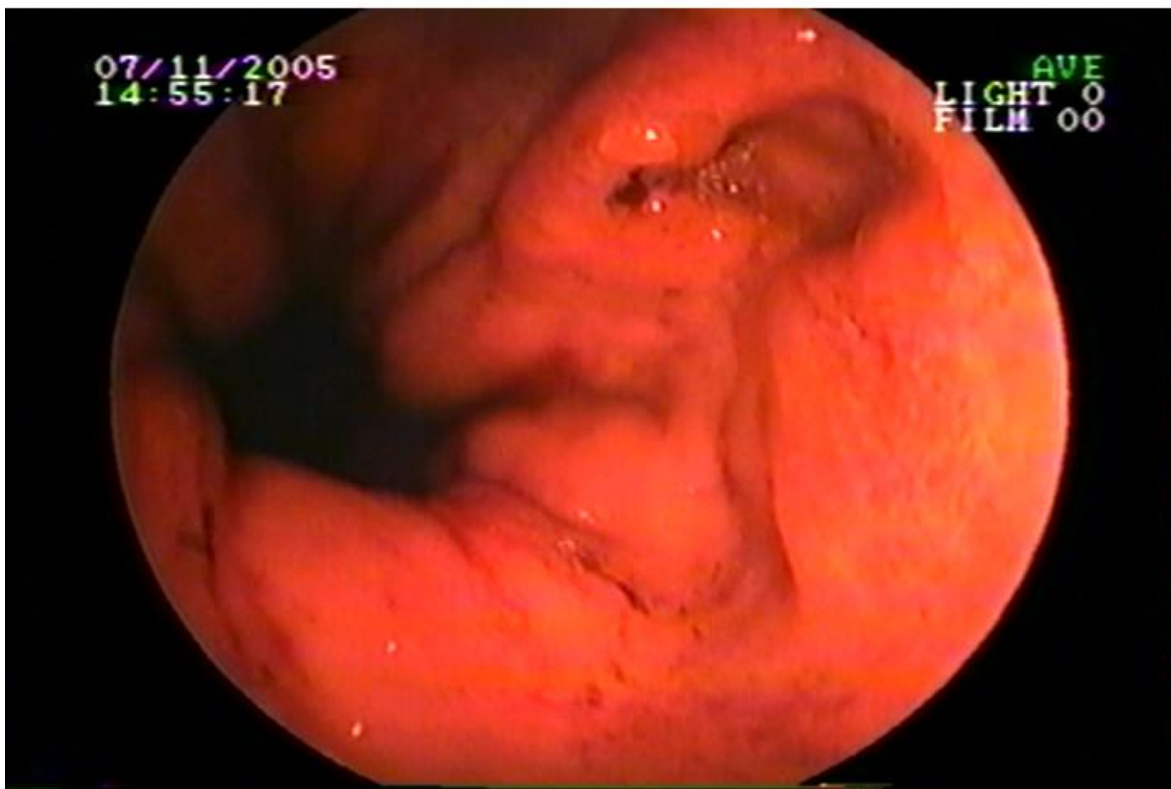
En la imagen endoscópica previa se aprecia pérdida de continuidad de la mucosa gástrica, así como erosiones y puntillero hemorrágico subepitelial, relacionadas con el consumo de diclofenaco.

5) PANGASTROPATÍA CRÓNICA



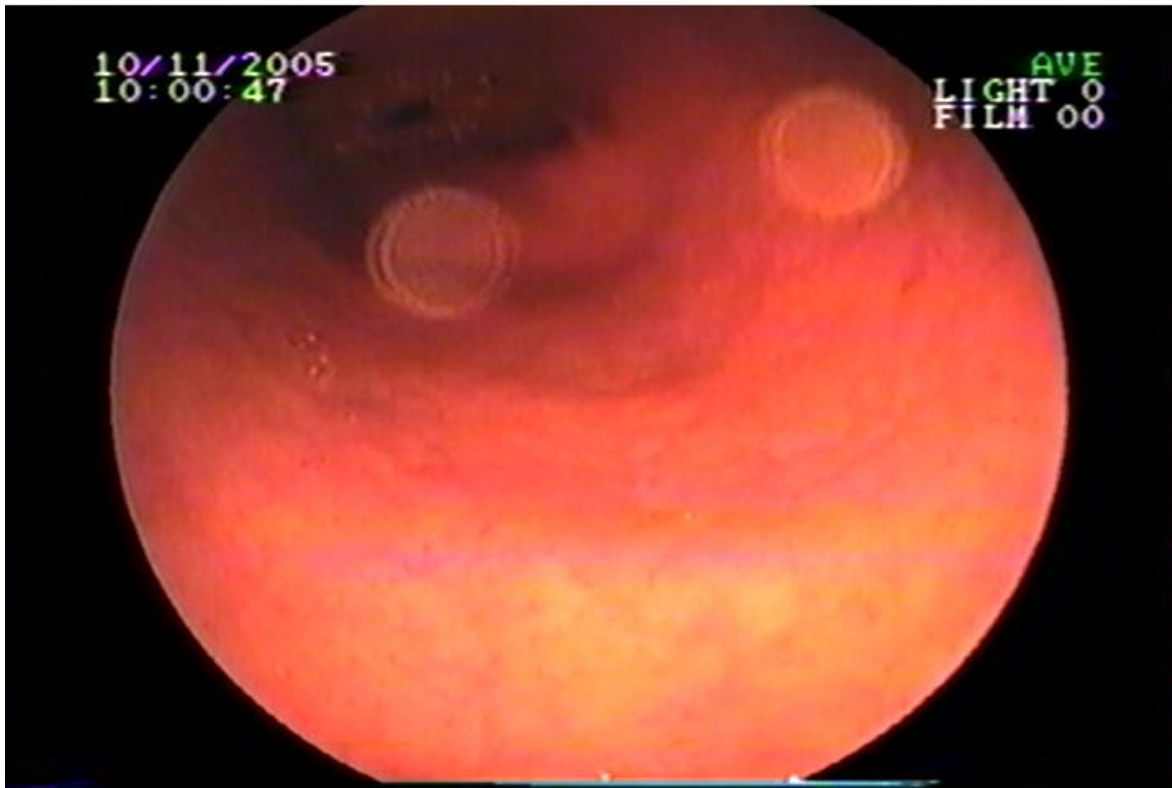
En la imagen previa, la mucosa de cuerpo y antro se observó con patrón en mosaico y de aspecto adelgazado, lo cual permitió visualizar los vasos sanguíneos. Se observa a su vez, pérdida de continuidad de la mucosa y restos de hemorragia.

6) PANGASTROPATÍA CRÓNICA



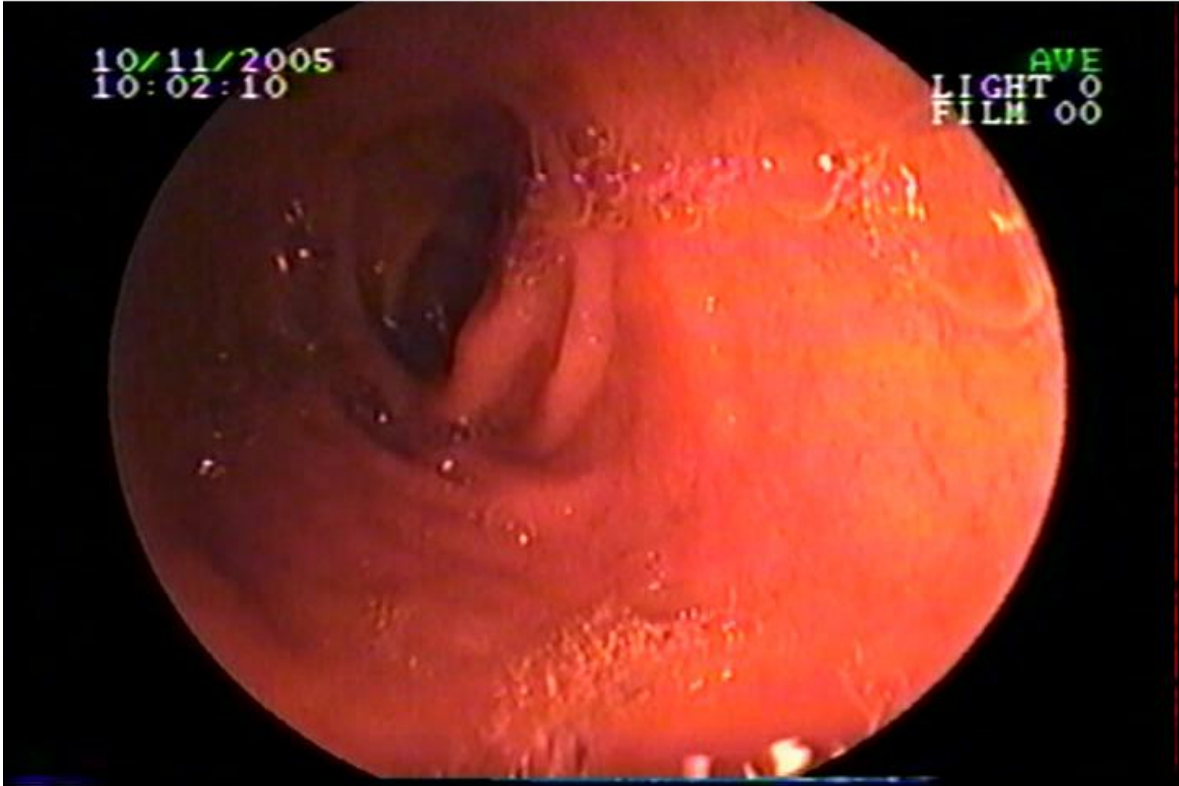
En la figura previa, se observa la mucosa adelgazada y con patrón en mosaico, que describe a una pangastropatía crónica.

7) GASTROPATÍA FOLICULAR



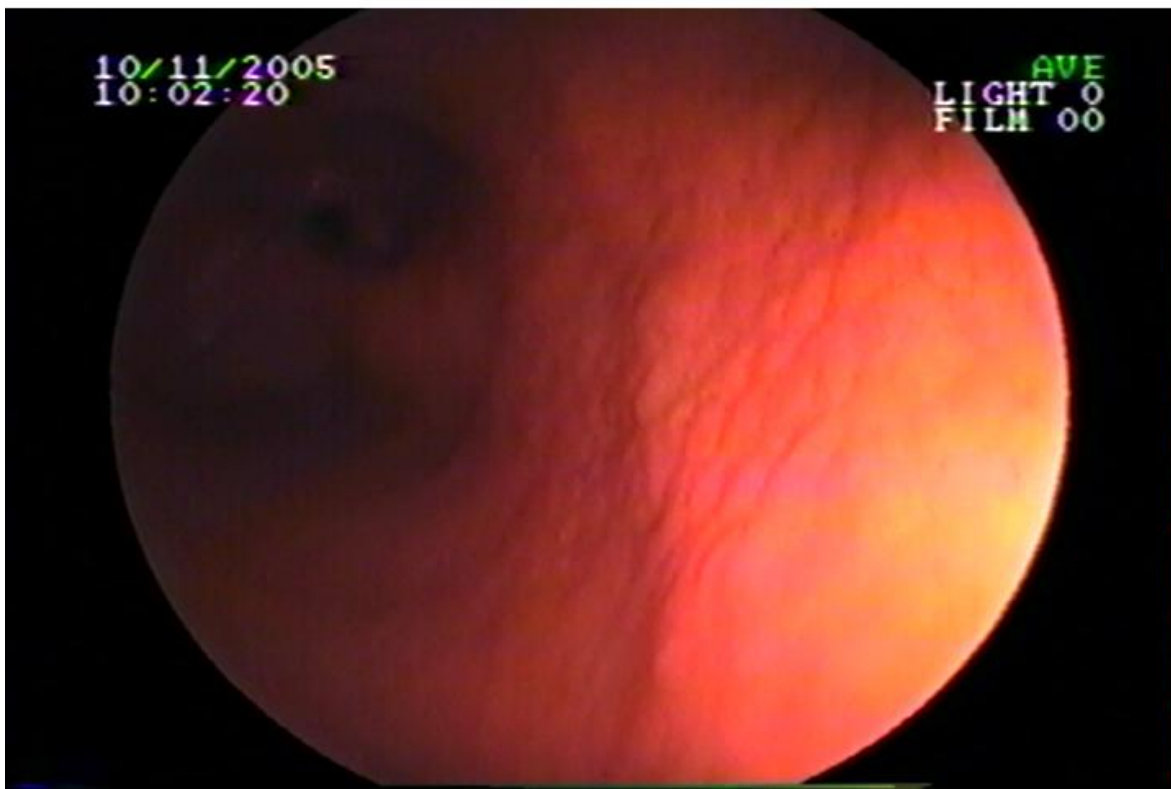
En la figura previa se observa el patrón de serpiente característico de la gastropatía folicular.

8) GASTROPATÍA FOLICULAR 2



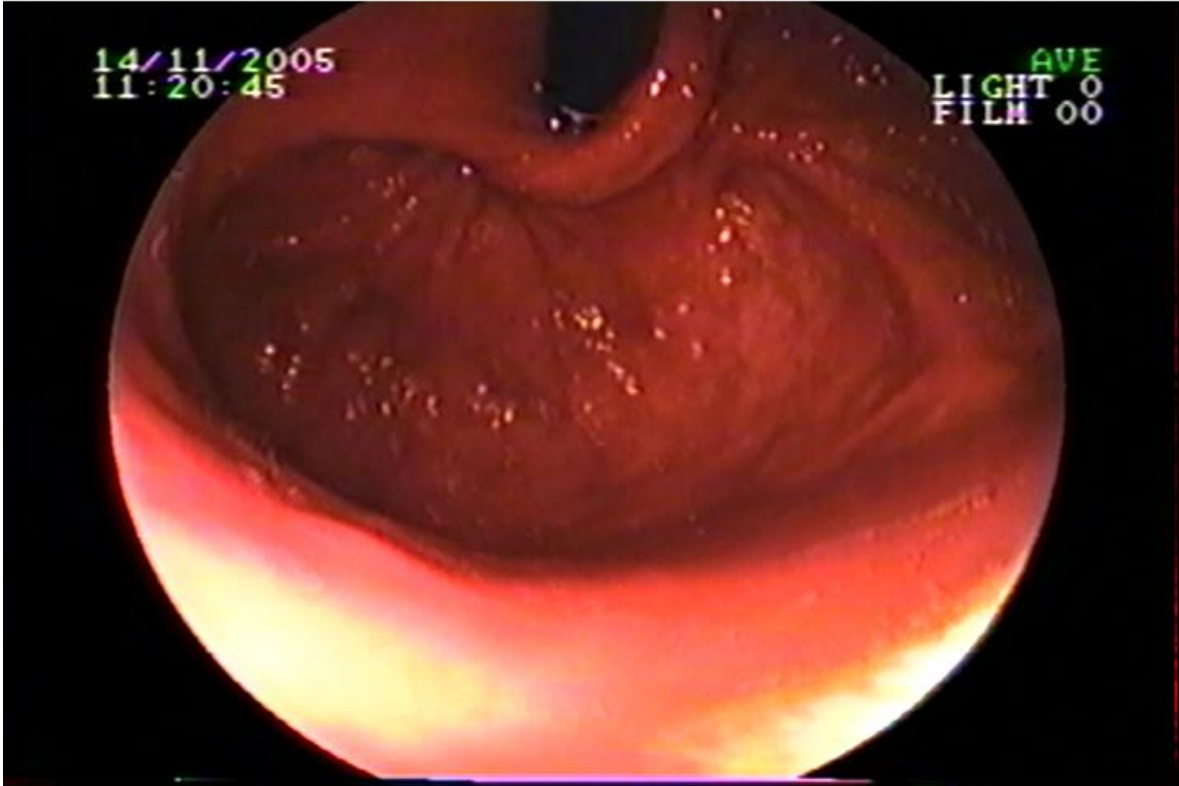
Se observa puntillero hemorrágico subepitelial, así como la mucosa de cuerpo y antro hiperémica, por consumo de diclofenaco.

9) DUODENITIS INESPECIFICA



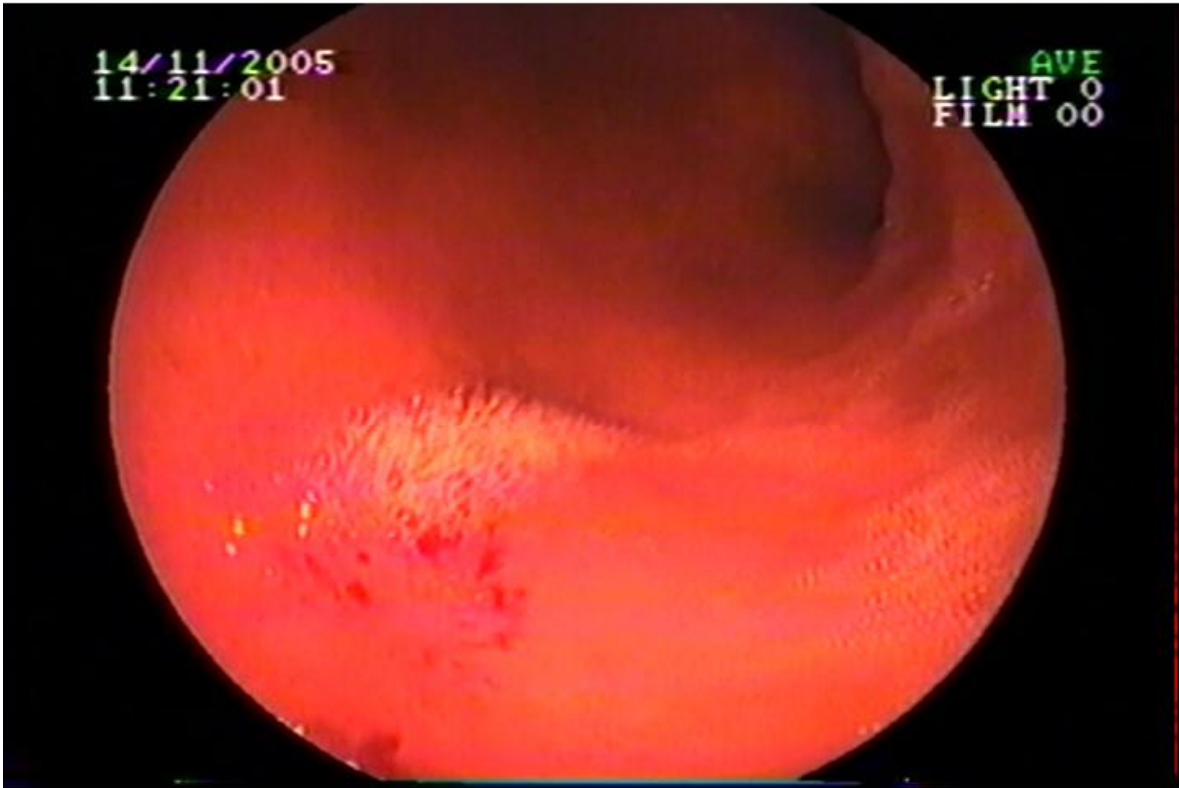
En la figura previa, se describió al duodeno de forma y distensibilidad adecuadas, la mucosa del bulbo fue normal, pero en la 2ª porción se presentó puntilleo blanquecino compatible con duodenitis inespecífica.

10) GASTROPATÍA EROSIVA DE CUERPO



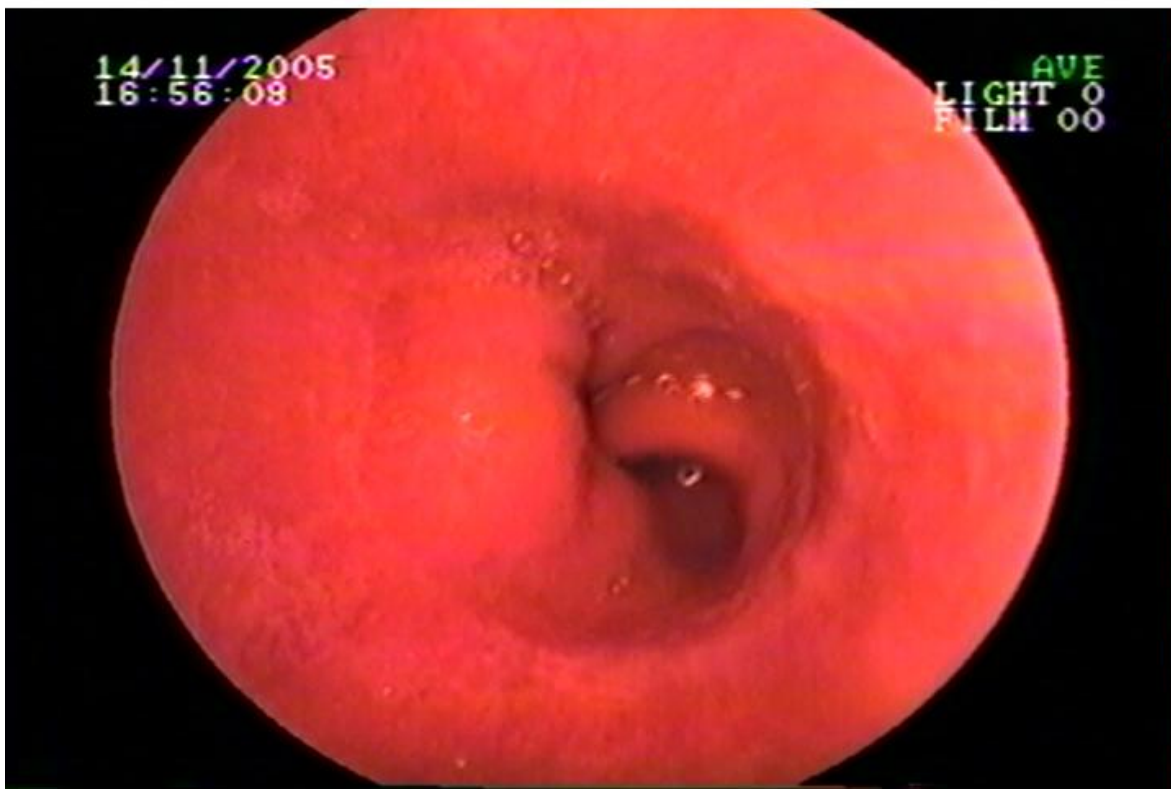
Se observó afección del cuerpo gástrico por consumo de AINEs (la imagen es a la retrovisión).

11) GASTROPATÍA EROSIVA DE CUERPO 2



En la figura previa la mucosa del cuerpo gástrico presenta erosiones cubiertas de hematina localizadas en la cara posterior.

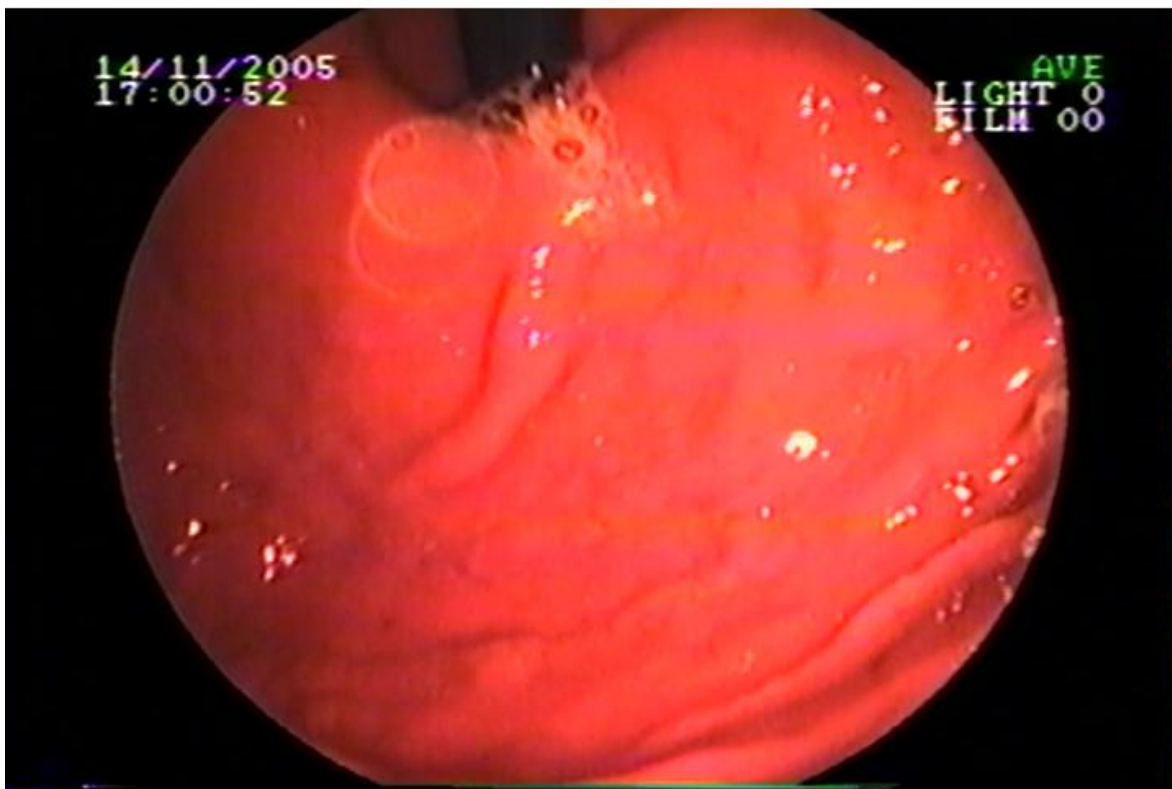
12) ESOFAGITIS GRADO "A" DE LOS ANGELES



Se presenta a la mucosa esofágica normal hasta los 38 cm de la arcada dentaria superior donde se encontró el cambio de epitelios, el cual se encontró erosionado sobre la cara lateral derecha menos de 5 mm.

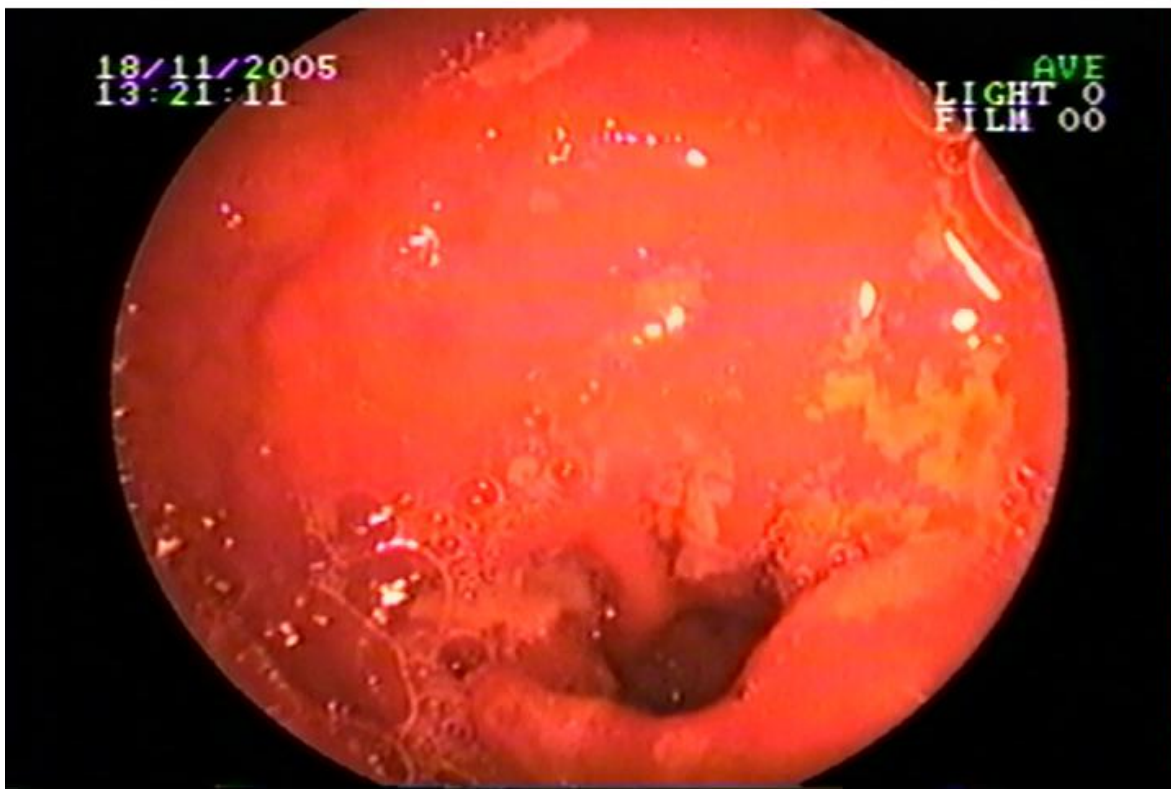
En la esofagitis grado A de los Angeles se presentan una o más rupturas de la mucosa confinadas a los pliegues mucosos, cada uno menor a 5 mm.

13) GASTROPATÍA CRÓNICA



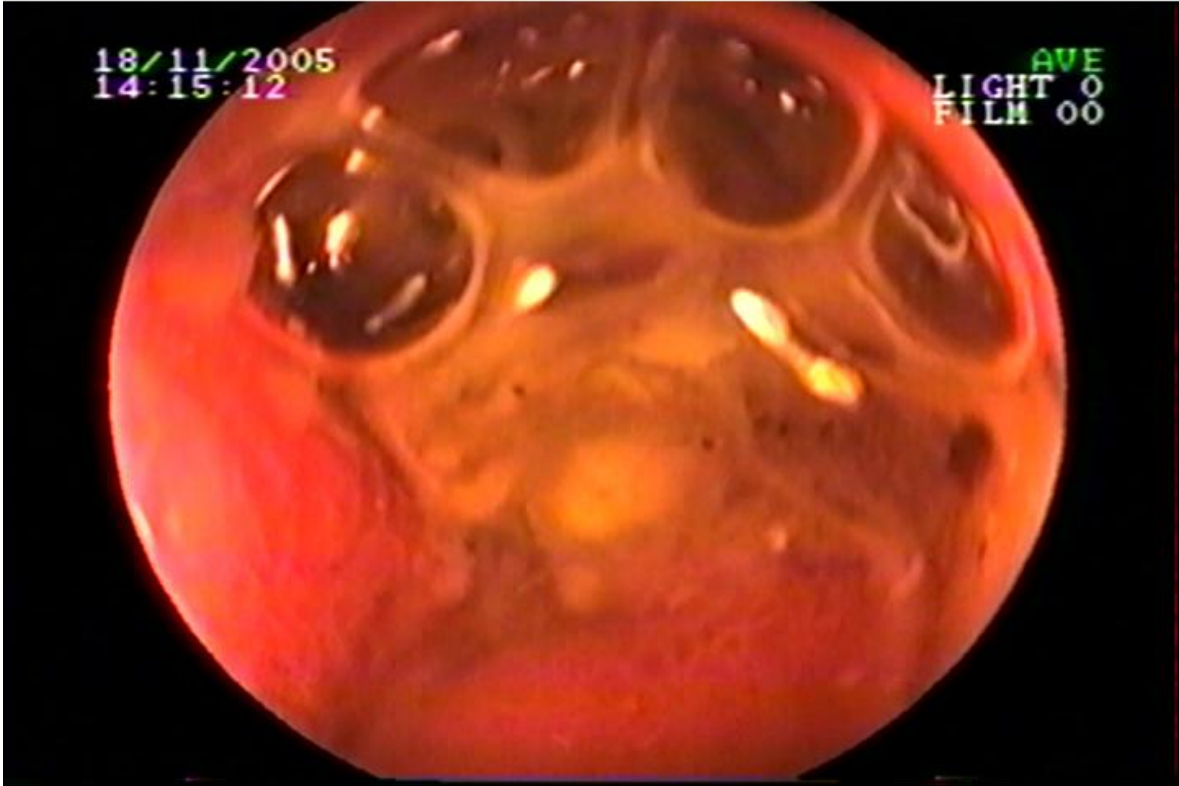
Se observa la mucosa de cuerpo y antro con patrón reticular. A la retrovisión, la incisura angularis de aspecto normal, el hiato se encontró abierto y no abraza adecuadamente al endoscopio. El paciente consumió diclofenaco por 2 años.

14) ULCERA BULBAR



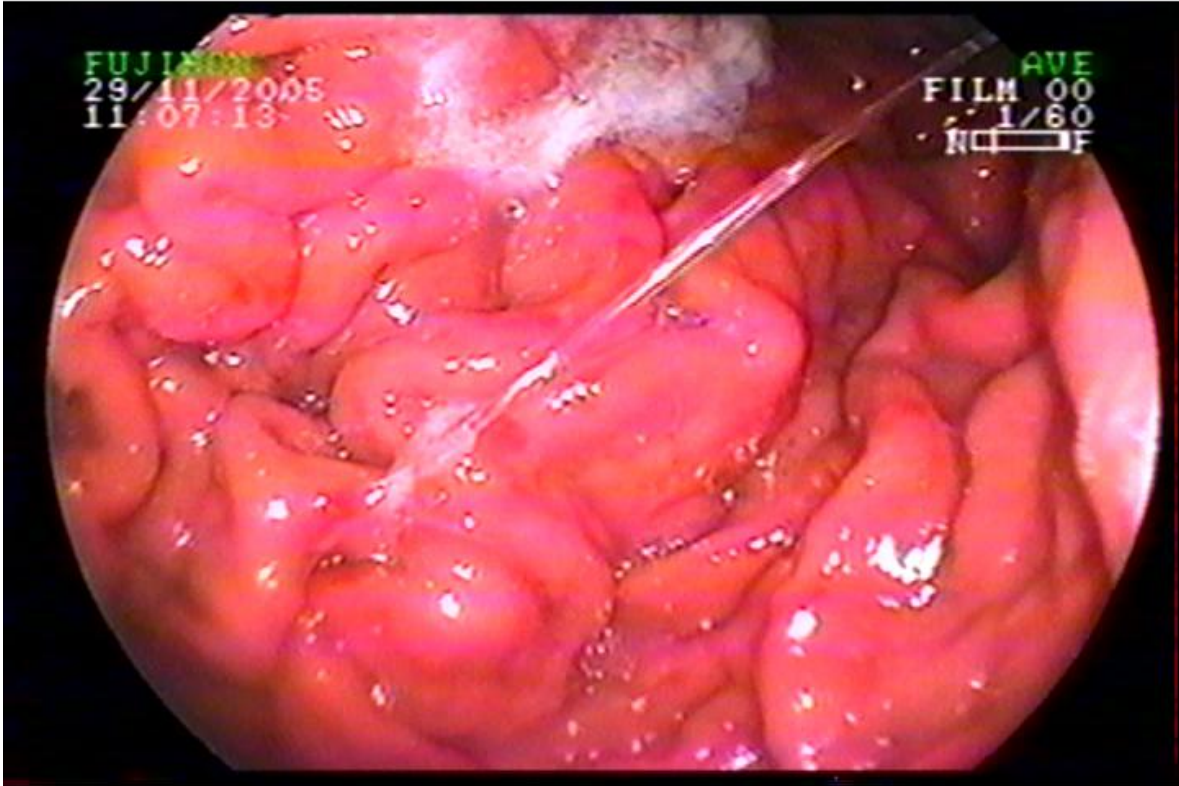
En la figura previa se observa con cicatriz lineal de aproximadamente 5 mm de longitud, blanquecina, como hallazgo endoscópico por consumo de naproxeno. En las úlceras Sakita H2, el epitelio cubre la base por completo, hay pliegues confluentes y un halo rojo importante.

15) ESTENOSIS PILORICA SECUNDARIA



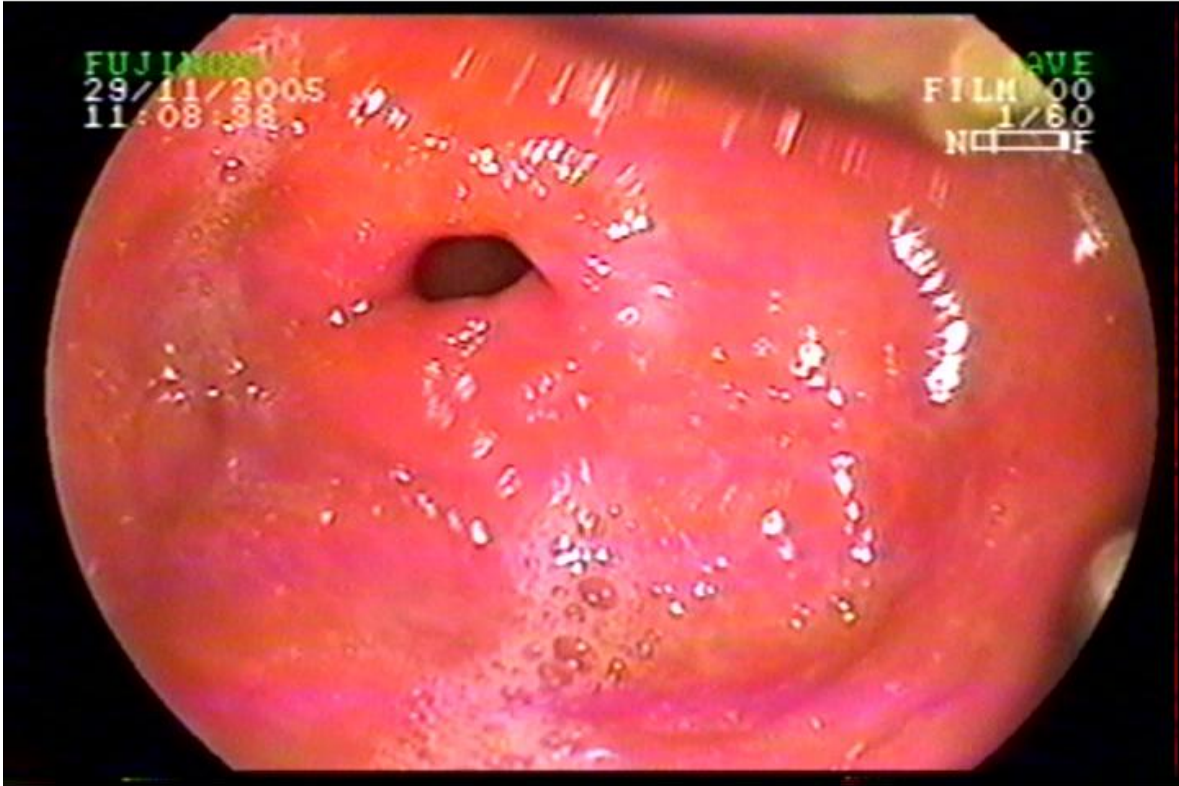
Los AINEs pueden ocasionar estenosis esofágica y pilórica en un 1.5% de los casos. Se observó en este caso al estómago de forma y distensibilidad adecuadas, con la mucosa de cuerpo y antro de características normales. El píloro central deformado por un nicho ulceroso fibroso, lo que hizo imposible el paso del endoscopio hacia el duodeno por el riesgo de perforación a este nivel. Se observa en la imagen endoscópica previa, abundante material alimenticio residual.

16) GASTROPATÍA PORTAL INTENSA



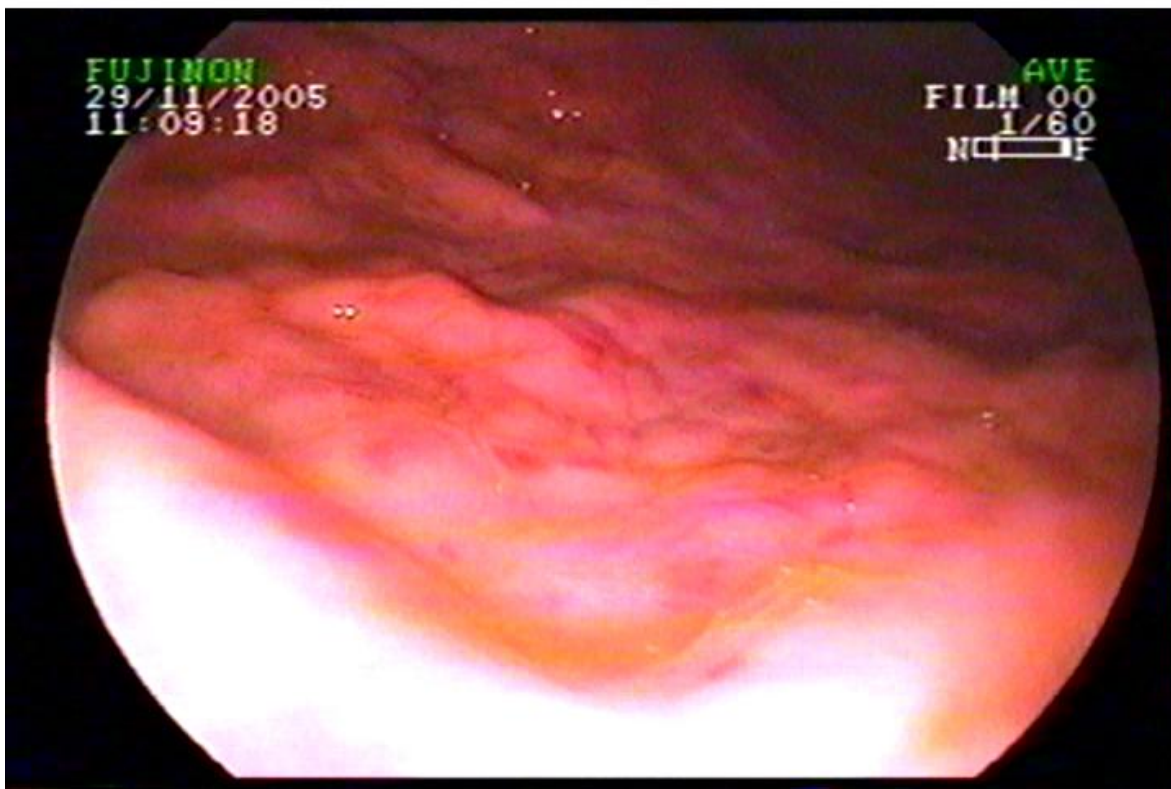
En la imagen endoscópica anterior, se observa la mucosa de fundus con patrón reticular y puntillero hemorrágico subepitelial. La mucosa de cuerpo y antro también presentaron estas características.

17) GASTROPATÍA EROSIVA



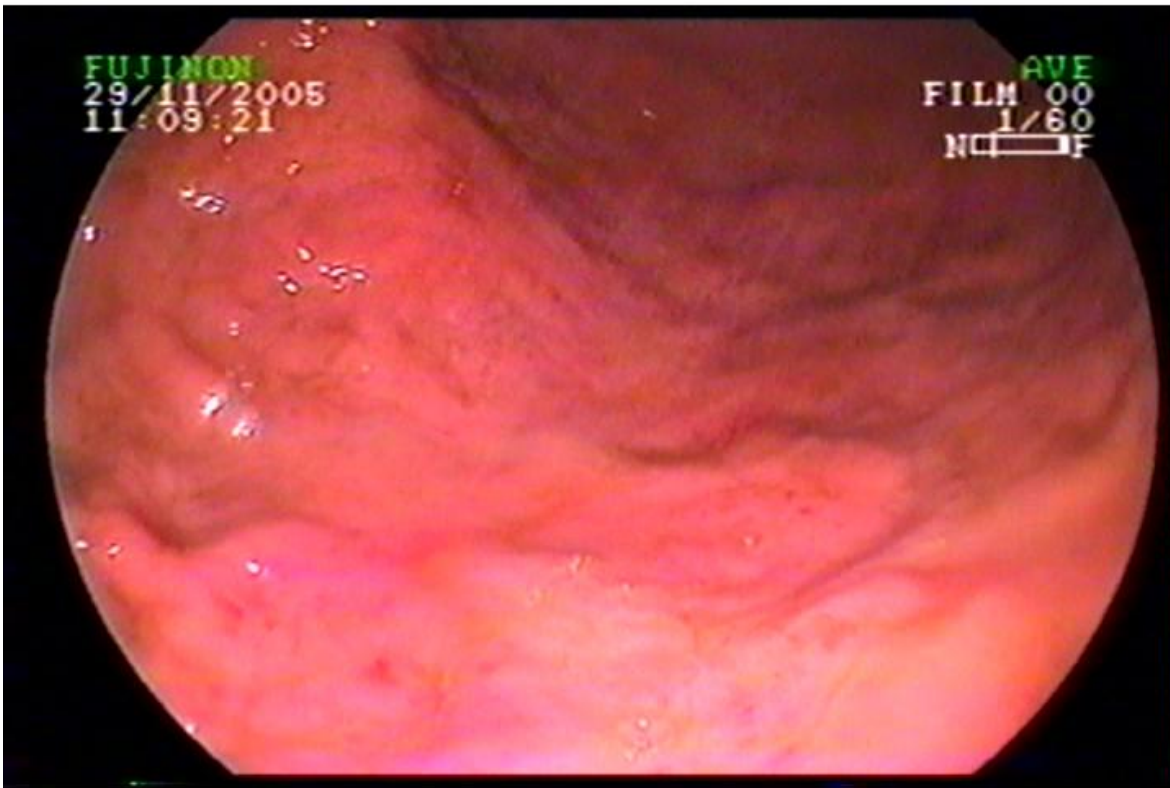
Se observa en la imagen previa puntillero hemorrágico subepitelial, sin datos de hemorragia visible por consumo de diclofenaco.

18) ULCERAS ANTRALES MULTIPLES



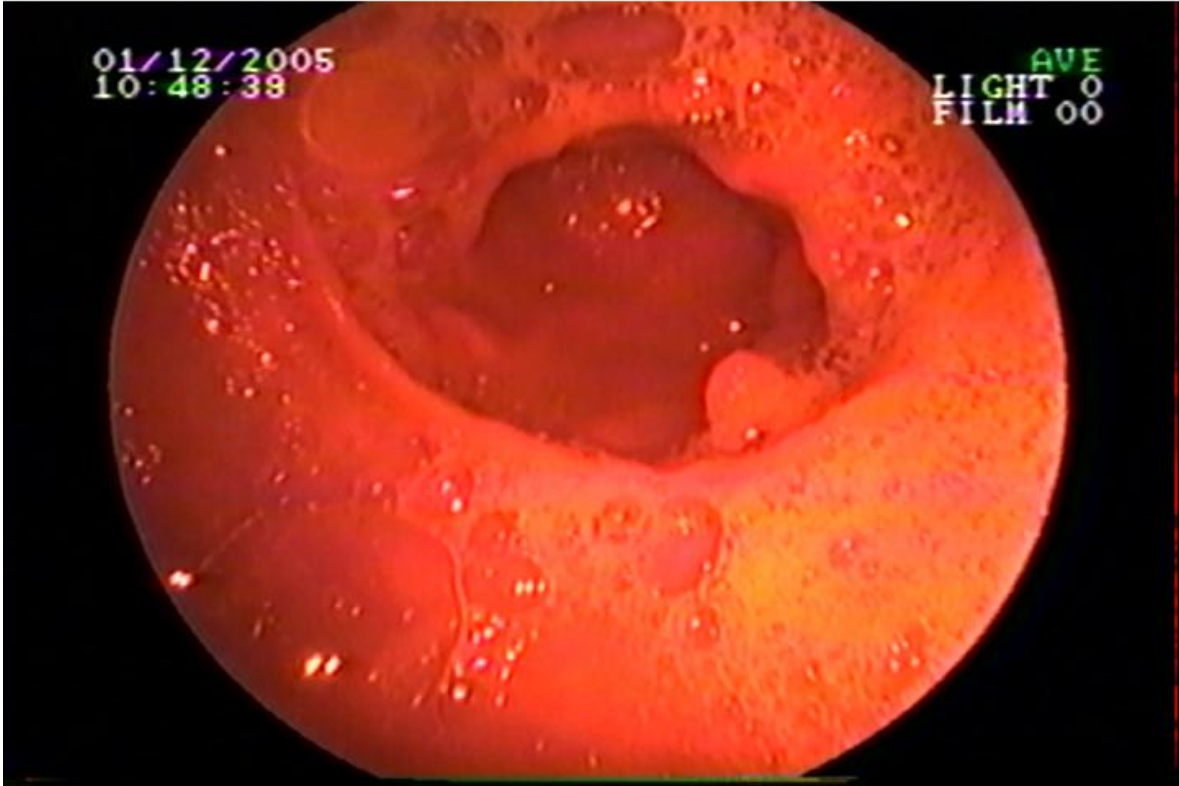
Se observa en la imagen anterior presencia de múltiples lesiones excavadas redondeadas y longitudinales con base de fibrina (Úlceras antrales múltiples Forrest III), localizadas en la porción prepilórica, por consumo de diclofenaco por 3 meses (600 mg/día).

19) ULCERAS ANTRALES MULTIPLES



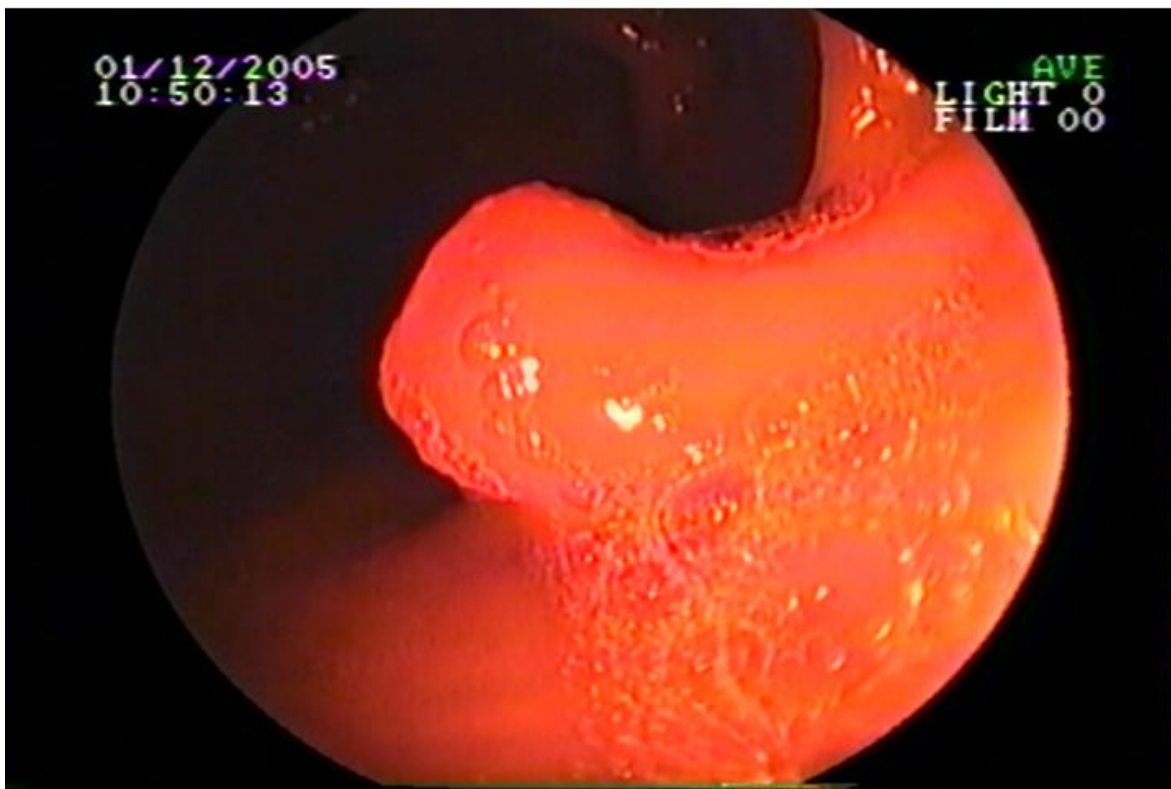
En las úlceras Forrest III, no hay estigmas de hemorragia porque las lesiones se encuentran cubiertas de fibrina.

20) PÓLIPO GÁSTRICO



Se observó durante el estudio, la presencia de un pólipo gástrico de aproximadamente 5 mm de tamaño localizado a 6 cm del píloro, sin características de hemorragia.

21) PÓLIPO GÁSTRICO



Se observa en la imagen anterior la presencia de un pólipo gástrico no ulcerado a 6 cm del píloro.

11. DISCUSIÓN.

En el presente estudio se encontró que existe una relación directa entre el tipo de antiinflamatorio no esteroideo, la dosis y empleo del medicamento. El AINE más utilizado y a su vez el más dañino para la mucosa gastrointestinal fue el diclofenaco, seguido de ácido acetilsalicílico. Se encontró que su uso como cardioprotector se ha asociado a hemorragia digestiva alta y a la posibilidad de hospitalización por úlceras (25), por lo cual no hay dosis administrada por vía oral que sea eficaz para la profilaxis cardiovascular que carezca de efectos gastrointestinales.

La edad avanzada constituye un factor de riesgo a su vez para desarrollar enfermedades gastrointestinales relacionadas con el uso de AINEs, así también como el consumo de alcohol y tabaquismo y uso de esteroides, que se ha demostrado que aumentan el riesgo de enfermedad ulcerosa gastrointestinal. Los grados de lesión gastrointestinal dependen mucho del tipo de AINE así como la dosis y tiempo de consumo del mismo. De entre los más frecuentes descritos en la literatura y encontrados en el estudio fueron diversos grados de esofagitis, así como úlceras a nivel bulbar, prepilóricas y antrales múltiples. La gastropatía por AINEs produce erosiones en la mucosa con puntilleo hemorrágico subepitelial, que tiene predilección por el fundus y el cuerpo gástricos. Estos hallazgos endoscópicos también se asociaron a manifestaciones clínicas diversas tales como la epigastralgia urente, reflujo gastroesofágico, pirosis, dispepsia e inespecíficas, como dolor abdominal difuso y náuseas.

Las manifestaciones endoscópicas por consumo de AINEs se demostró que también fueron muy diversas, de entre las más frecuentes se hallaron a la

gastropatía de tipo erosivo, seguida de la de origen portal, nodular, crónica y pangastropatía. También se demostró que las úlceras fueron una patología frecuentemente relacionada al consumo de estos fármacos. Se encontraron úlceras a nivel bulbar, prepilóricas y antrales múltiples. Se reportó también un caso de esofagitis, poliposis gástrica en antro y de tipo inflamatorio, duodenitis y estenosis pilórica.

El tiempo de consumo fue un factor determinante en el daño a la mucosa gastrointestinal presentado. Se encontró un promedio de consumo de 2 años en todos los pacientes estudiados. Asimismo, se encontró una relación directamente proporcional con la dosis indicada. La mayoría de los pacientes incluidos consumen 200 mg/día de diclofenaco, seguidos de naproxeno (500 mg/día) y ácido acetilsalicílico 300 mg/día.

Se encontraron diversas alteraciones a nivel de esófago, tales como presencia de úlceras con bordes irregulares, con o sin presencia de fibrina, así como dilataciones vasculares submucosas, o pérdida de la continuidad de la mucosa esofágica. Se encontró un 30.7% de los casos asociado a várices esofágicas y 7.6% a esofagitis. Sin embargo, también se evidenció que muchos de los pacientes estudiados consumidores de AINEs no presentan datos de lesión a nivel esofágico.

Se encontró afección gástrica en la mayoría de los pacientes. De entre las lesiones encontradas endoscópicamente, se describieron presencia de eritema en parches difuso superficial, formaciones polipoideas, así como una mucosa de cuerpo y antro con patrón en mosaico de aspecto adelgazado, que en ocasiones se tornó hemorrágica y con presencia de erosiones a nivel prepilórico.

También se encontraron lesiones de mucosa a nivel de cuerpo y antro con puntillero hemorrágico subepitelial y con patrón folicular correspondientes a gastropatía mixta (folicular y erosiva), o en ocasiones con patrón nodular probablemente asociado a la presencia de H. Pylori. Se evidenciaron úlceras en un 30.7% de los casos a nivel prepilórico con o sin fibrina, además de poliposis gástrica en un 15.3% de los casos y estenosis pilórica en 7.6%. En general las lesiones gástricas ulcerosas encontradas fueron excavadas redondeadas o longitudinales.

Se encontró que en un 92.4% de los casos estudiados no se presentó lesión a nivel duodenal, (a nivel de bulbo y 2ª porción). Sin embargo, se reportaron 2 casos de duodenitis inespecífica (7.6%) y de úlcera duodenal cubierta de fibrina por lesión antigua.

12. CONCLUSIONES.

Los antiinflamatorios no esteroideos son un grupo de fármacos ampliamente consumidos a nivel mundial y en México. Lamentablemente su uso se ha asociado a diversos efectos adversos a nivel de diversos aparatos y sistemas, como el gastrointestinal. Su uso se ha asociado a denudación de células epiteliales superficiales y aumento de la permeabilidad de la mucosa. La ciclooxigenasa, enzima que participa activamente en la producción de prostaglandinas y tromboxanos a partir de ácido araquidónico, es inhibida por los antiinflamatorios no esteroideos. Al ser inhibidas las prostaglandinas, que constituyen un ejemplo importante de citoprotectores de la mucosa, se pierde un mecanismo importante en la protección de la mucosa gastrointestinal.

Es importante que los pacientes que consumen este tipo de fármacos consuman protectores de mucosa gástrica o inhibidores de bomba de protones para disminuir la incidencia de lesiones hemorrágicas o ulcerosas, además de que deben de suspender el hábito tabáquico y el consumo de alcohol.

Es importante conocer las lesiones endoscópicas gastrointestinales por uso de antiinflamatorios no esteroideos además de correlacionarlos con la clínica para conocer a los diversos grupos de riesgo sujetos a lesiones a nivel del aparato digestivo, que van de lesiones erosivas leves hasta úlceras profundas que pueden generar hemorragias de tubo digestivo altas y que pueden contribuir a la mortalidad de los pacientes.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Lanas A, Serrano P. Evidence of aspirin use in both upper and lower gastrointestinal perforation. *Gastroenterology* 112; 686-89, 1997.
2. Griffin MR, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 114: 257-63, 1991.
3. Sheik, Rafiq, Romano, P. Et al. Endoscopic evidence of mucosal injury in patients taking ticlopidine compared with patients taking aspirin/nonsteroidal antiinflammatory drugs and controls. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 34 (5): 529-32. 2002.
4. Medina Sánchez, P. Hallazgos endoscópicos en una población de pacientes con enfermedades reumáticas bajo tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. *Revista Salud Pública y Nutrición*. 2 (3): 34-40.2003.
5. Marín Chávez, L. Etiología de la hemorragia de tubo digestivo alto no varicela en 133 pacientes (1 año) en el Hospital Español de México. *Servicio de Endoscopía*. Junio 2004.
6. Dubois, R. Risk of upper gastrointestinal injury and events in patients treated with cyclooxygenase (COX-1/COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drugs, COX-2 selective NSAIDS and gastroprotective cotherapy. *Journal of Clinical Rheumatology*. 10 (4): 178-189. 2004.

7. Gallego-Sandin, et al. Comparison of gastric endoscopic lesions and tolerability to ibuprofen and ibuprofen-arginate in healthy subjects. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 39 (9): 834-35. 2005.
8. Pilotto, A. Proton-pump inhibitors reduce the risk of uncomplicated peptic ulcer in elderly either acute or chronic users of aspirin/nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 20 (10): 1091-1097. 2004.
9. Abraham y cols. Riesgo de hemorragia gastrointestinal y uso de antiinflamatorios no esteroideos. *Gastroenterology*. (24): 34-42. 2005.
10. Niv, Y. Endoscopy in asymptomatic minidose aspirin consumers. *Digestive Diseases & Sciences*. 50 (1): 78-80. 2005.
11. Talley NJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and dyspepsia in the elderly. *Digestive Disease & Sciences* 40:1345-50, 1995.
12. Physicians' Desk Reference, 50th ed. NJ, Medical Economics Data Production, 2001.
13. Baskin WN, et al. Aspirin-induced ultrastructural changes in human gastric mucosa. *Annals of Internal Medicine* 114; 257-263. 2001.
14. Lanza FL. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Eng J Med* 303; 136-38, 1980.
15. Gana TJ. Gastric mucosa blood flow in misoprostol pretreated aspirin-induced ulceration. *Ann Surg* 327-34, 1988.

16. Cryer, B. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury. *Gastroenterology* 117: 17-25, 1999.
17. Xie, W, et al. Expression of a mitogenresponsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 88; 2692-96, 1991.
18. Kargman, S, et al. Characterization of prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey, and human gastrointestinal tracts. *Gastroenterology* 119; 706-14.2000
19. Wallace, J. NSAID-induced gastric damage in rats: Requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology* 119; 706-714, 2000.
20. Kauffman, GL, et al. Intravenous indomethacin and aspirin reduce basal gastric mucosal blood flow in dogs. *Am J Physiol* 238; G131-G134, 2000.
21. Selling JA, et al. Indomethacin inhibits duodenal mucosal bicarbonate secretion and endogenous prostaglandin E, output in human subjects. *Ann Intern Med* 106: 368-71. 1987.
22. Heller, SR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and benign oesophageal structure. *BMJ* 285; 167-68. 2002.
23. Minocha, A. Pill-esophagitis caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 86; 1086-89, 1991.
24. Armstrong, CP. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 28; 527-532. 1987.

25. Aspirin Myocardial Infarction Study Research Group: A randomized, controlled trial of aspirin in persons recovered from myocardial infarction. JAMA 243; 661-69, 1980.
26. Laine, L. Nonsteroidal antiinflammatory drug associated gastric ulcers do not require Helicobacter pylori for their development. Am J Gastroenterol 87; 1398-1402, 1992.
27. Morris, AJ. Enteroscopic diagnosis of small bowel ulceration in patients receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs. Lancet 337; 520. 1991.
28. Lang, J. Diaphragm disease. J Clin Pathol 41; 516-26. 2001.
29. Mizoguchi, et al. Lack of small intestinal ulcerogenicity of nitric oxide-releasing indomethacin, NCX-30, in rats. Aliment Pharmacol Ther 15; 257-67. 2001.
30. Kurahara, K. Clinical and endoscopic features of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced colonic ulcerations. Am J Gastroenterol 96; 473-80, 2001.
31. Langman, MJS. Use of antiinflammatory drugs by patients admitted with small or large bowel perforation and haemorrhage. BMJ 290; 347-49. 1985.
32. Lee, W. Drug-induced hepatotoxicity. N Eng J Med 333; 1118-1127, 1995.
33. Mc Arthur, K. Drug-induced pancreatitis: A critical review. Gastroenterology 78; 813-20. 1996.