



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## TRASTORNOS GASTRODUODENALES Y OBESIDAD

# Antiinflamatorios no esteroideos. Tratamiento y prevención de complicaciones

## *Non-steroidal anti-inflammatory drugs: prevention and treatment of complications*

**M.A. Ballesteros-Amozurrutia**

*Gastroenterólogo adscrito al Hospital Ángeles del Pedregal*

Las complicaciones gastrointestinales reportadas atribuibles a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) varían en grado considerable. Influyen los parámetros de éxito empleados, clínicos o endoscópicos [úlceras pépticas (UP) vs gastritis erosiva mediante escalas], o bien la mortalidad en la que intervienen factores comórbidos no siempre relacionados con AINE. Por ello, la gastropatía por AINE es un término ambiguo que suscita confusión al hablar de la eficacia de los tratamientos.

Para aclarar la influencia del tipo de estudio clínico en la frecuencia de hemorragia del tubo digestivo alto no variceal (HTDANV) por AINE, un meta-análisis incluyó ocho estudios de cohorte, 21 de casos y controles y ocho aleatorizados de pacientes que ingirieron AINE no selectivos más de un mes. Otro de casos y controles con ácido acetilsalicílico (ASA) > 325 mg. Los riesgos se expresaron en RM. En casos y controles, la RM fue de 2.5 para AINE y 8 para ASA. En cohortes fue de 3.7 para AINE y en una cohorte de 3.4 para AINE y 11 para ASA<sup>1</sup>.

AINE y ASA tienen mayor riesgo de HTDANV, pero también de hemorragia digestiva baja (HTB), cuyo riesgo relativo con ingestión crónica de AINE, ASA, clopidogrel (CLOP) o coumadínicos no está definido. Es un estudio prospectivo de pacientes admitidos en hospitales españoles institucionales por

HTDANV y HTB entre 2009 y 2011, pareados por edad y sexo con pacientes externos o familiares. Se excluyeron hemorragia variceal, Mallory Weiss, esofagitis o neoplasias. Se incluyó a 755 pacientes con edad promedio de  $66 \pm 15$  años, 58% hombres, 54% con HTDANV y 755 controles. Los coumadínicos tuvieron el mayor riesgo de HTDANV (3.5) y HTB (2.5). Los AINE tuvieron mayor riesgo de HTDANV (3.2) y en menor grado HTB (1.6). El ASA, por el contrario, elevó más el riesgo de HTB (2.3) y HTDANV (1.5). El ibuprofeno (IBP) mostró menor riesgo de HTDANV (0.6), pero se incrementó la HTB a 1.8 (IC 1.3-2.5). El CLOP tuvo mayor riesgo semejante: HTDANV (1.6) y HTB (1.5)<sup>2</sup>.

La importancia relativa de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en la hemorragia digestiva secundaria a AINE es aún controversial. La Universidad Tohoku de Japón presentó el mejor trabajo realizado de los presentados sobre el tema durante la *Digestive Disease Week 2012*. Se determinó la influencia de *H. pylori* en gastropatía por ASA, considerando el nivel de secreción ácida gástrica (GAS). *H. pylori* provoca hipersecreción en etapas iniciales de la infección por hipergastrinemia por inflamación antral que reduce la somatostatina. Se compararon con pacientes con infección por *H. pylori* avanzada que tienen hiposecreción ácida gástrica, consecuencia de gastritis atrófica fúndica secundaria, y también

Autor para correspondencia: Hospital Ángeles del Pedregal. Periférico Sur 3697-650, Col Héroes de Padierna, México, D. F., México. C.P. 10700.

Correo electrónico: maballamo@yahoo.com (M.A. Ballesteros-Amozurrutia).

con pacientes *H. Pylori*<sup>-</sup>. Se incluyó a 89 pacientes, con edad promedio 70 años y ASA crónico. Se excluyó a quienes tomaban IBP, esteroides o AINE. Se usó la escala de Lanza modificada para gastropatía por endoscopia. Luego se administró pentagastrina IM, 6 µg/kg. Una hora después se repitió endoscopia y GAS. Validación previa, nivel normal de GAS, 3.6 meq/L/10 min<sup>3</sup>. Hiposecretor: secreción menor de 2.6 meq/L/10min. La GAS fue significativamente menor en pacientes *H. pylori*<sup>+</sup>, 1.4 vs 3.7 meq/L/10 min; la mayoría de los *H. pylori*<sup>+</sup> fue hiposecretora, 40/53. De los *H. pylori*<sup>-</sup>, 12/38 (32%) tuvieron gastropatía intensa, 11/15 (73%) fueron normosecretores *H. pylori*<sup>+</sup> y 6/40 (15%) hiposecretores *H. pylori*<sup>-</sup>. Los pacientes *H. pylori*<sup>+</sup> hiposecretores tuvieron riesgo de gastropatía intensa, RM 0.3 (0.08-0.9). En cambio, los pacientes *H. pylori*<sup>+</sup> normosecretores tuvieron mucho mayor riesgo de gastropatía intensa, RM 5.96 (1.57-22.6). La gastropatía fue antral en 53% de *H. pylori*<sup>-</sup>, pangástrica en 33% y fúndica en 14%. Por su parte, en los pacientes *H. pylori*<sup>+</sup> hiposecretores fue antral en 22%, pangástrica en 11% y fúndica en 67%, en tanto que en 91% de los *H. pylori*<sup>+</sup> normosecretores fue fundamentalmente fúndica. En consecuencia, en los pacientes *H. pylori*<sup>+</sup> con GAS normal *H. pylori* es un factor sinérgico del daño por ASA, no así en individuos *H. pylori*<sup>+</sup> con hiposecreción ácida<sup>4</sup>.

Se utilizó análisis de base de datos holandesa para estudiar la incidencia y los factores de riesgo en HTDANV por ingestión de AINE menos de un mes comparados con sujetos con AINE por más de tres meses: 729,000 pacientes con AINE agudo y 49,553 crónico. Los pacientes con AINE agudo fueron menores (48 vs 61 años) y los AINE crónicos tuvieron mayor comorbilidad (RM 1.8). Sin embargo, la incidencia de HTDANV fue doble en AINE agudo (6 vs 3 / 1,000 años/pacientes). Factores de riesgo: edad > 60 años en ambos grupos y < Hb crónica en AINE agudo RM 9.7 (3.9-24), cirrosis 7.4 (1.8-30.2), anticoagulantes 2.4 (1.05-5.3), reflujo gastroesofágico 3.8 (1.7-8.4). El IBP redujo el riesgo de HTDANV: RM 0.69 (0.5-0.8), como también la ingestión previa de AINE 0.8 (0.6-0.9)<sup>5</sup>.

La recurrencia de hemorragia de HTB en pacientes que han sangrado y continúan con dosis cardioprotectoras de ASA se desconoce. Seguimiento de cohorte que presentó HTB de 2000 a 2007. Se incluyó a quienes ingerían ASA hasta una semana antes del inicio de su recurrencia por melenas o hematoquezia y panendoscopia negativa. Recurrencia de HTB clínicamente aparente o < 2 g de Hb. Los expedientes electrónicos de 10 años evaluados por expertos incluyeron a 341 pacientes con recurrencia de HTB, 1,125 pacientes/año; 583 pacientes/año continuaron con ASA y 642 pacientes año sin ASA. Se descartó a 177 (91 con cáncer, 38 con HTDA y 48 < Hb no relacionada con tubo digestivo). De 55 casos analizados, 39 tomaban ASA y 16 no, RM 2.21 (1.24-3.96,  $p = 0.0007$ ). Los pacientes con ASA tienen doble riesgo de recurrencia HTB. Otros fueron género femenino RM 1.4 y fumadores RM 2.99<sup>6</sup>.

Los AINE causan daño al intestino delgado con igual frecuencia que a estómago y duodeno. Este daño intestinal por AINE, y en particular por ASA, parece no prevenirse con IBP; en realidad, tal vez aumente<sup>7</sup>. La frecuencia de daño intestinal grave por AINE se evaluó por endocápsula en pacientes con artritis reumatoide (AR), 106 pacientes: edad promedio de 60.3 (20-83) años; 86 mujeres con AINE por tres o más

meses. Se excluyó a los pacientes con ingestión concomitante de ASA o misoprostol. Evaluación con escala de Graham<sup>8</sup>: 29/106 (27.4%) pacientes desarrollaron daño grave y otros tantos daño leve. El daño grave coincidió con menor nivel de Hb. Factores de riesgo independientes para daño grave: IBP, RM 6 (IC 1.5-24.3); > 65 años: RM 4.3 (IC 1.5-12.1); y antagonistas H2: RM 3.8 (IC 1.2-12.2). Factores como alcohol, tabaco, COXIB, metotrexato o esteroides no aumentaron la incidencia de daño intestinal<sup>9</sup>.

El estrés y los AINE, en particular el ASA, son factores de exacerbación de colitis experimental, aunque se desconocen sus mecanismos fisiopatogénicos. Este estudio en ratas exploró dichos mecanismos. En preparaciones *in vivo* se evaluó la intensidad de la colitis inducida por la administración intrarrectal de ácido trinitrobenzoesulfónico (TNBS) bajo diversas condiciones, como estrés por inmovilidad, administración intragástrica de ASA (40 mg/kg/día) y en ambas condiciones con premedicación intragástrica durante 10 días de *Saccharomyces boulardii*: 10<sup>8</sup> CFU/ml o rifaximina: 100 mg/kg (RIFA). Se evaluaron la intensidad de la colitis *ex vivo*, las alteraciones en el flujo colónico, la actividad de mieloperoxidasa (MPO) y la expresión mucosa de TNF-IL1, COX-2, VEGF y mRNA-iNOS. También se evaluó la flora bacteriana (*E. coli*, *Enterococcus spp.*) en muestras de mucosa colónica, heces, sangre, hígado y bazo. El TNBS intrarrectal provocó colitis aguda con disminución notoria de la perfusión sanguínea e incrementó cuatro veces el peso del tejido, la MPO y niveles séricos de IL-1 y TNF. ASA aumentó el daño así como los niveles de MPO, más aún en condiciones de estrés. Además, el estrés agrava la colitis experimental con ASA como consecuencia de menor perfusión colónica y mayores niveles de citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF) y COX-2, iNOS y VEGF aumentaron la permeabilidad intestinal que favorece la translocación bacteriana. La premedicación con SB y sobre todo RIFA disminuyen el daño inducido por estrés y atenúan la disminución de la perfusión, el daño colónico y la translocación de *E. coli* a tejidos extraintestinales<sup>10</sup>.

Estudio prospectivo doble ciego en pacientes con factores de riesgo para desarrollar pancreatitis pospapiotomía transendoscópica (PPP) (disfunción de Oddi, canulación difícil, precorte, papiotomía pancreática), aleatorizados a indometacina (100 mg BID transrectal) o placebo, inmediatamente después del procedimiento. Se evaluaron desarrollo de PPP y su gravedad: 602 de los 948 pacientes planeados a incluir; se concluyó el estudio por el comité de seguridad del protocolo, dados los resultados contundentes. De los que recibieron placebo, 52/307 (17%) desarrollaron PPP, en tanto que sólo lo hicieron 27/295 (9.2%) de los que recibieron indometacina; disminución del riesgo del 46% (IC 17-65%,  $p = 0.005$ ) y el riesgo absoluto del 7.7% y NNT 13 para prevenir un episodio de pancreatitis. Desarrollaron PPP moderada 27 (8.8%) de los que recibieron placebo y 13 (4.4%) con indometacina ( $p = 0.034$ ). No hubo consecuencias clínicas secundarias al empleo de la indometacina. Esta última reduce en forma significativa la incidencia e intensidad de la PPP en pacientes con alto riesgo de desarrollarla, por lo que clínicamente se recomienda su empleo<sup>11</sup>.

## Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Leontiadis GI, Yuan Y, Tse F, et al. Risk of serious complications of upper gastrointestinal in patients receiving non-selective NSAIDs for at least 4 weeks: a series of systematic reviews of randomized controlled trials, cohort studies and case control studies. DDW 2012; mayo 19 a 22; San Diego, CA. 1078.
2. Lanas A, Bujanda L, Sostres C, et al. Risk of upper and lower GI bleeding in patients treated with NSAIDs, ASA, clopidogrel or anticoagulants. DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 854.
3. Iijima K, Ohara S, Sekine H, et al. A new endoscopic method of gastric acid secretory testing. Am J Gastroenterol. 1998;93:2113-8.
4. Iijima K, Ara N, Abe Y, et al. Paradoxical effects of H pylori infection on low-dose aspirin induced gastropathy depending on the gastric acid secretion level. DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 484
5. Groot NL, Matthijs PH, Verkooijen HM, et al. Risk Factors for upper gastrointestinal bleeding in short an long term NSAID users. DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 482.
6. Chan FKL, Leung Ki EL, Tse YK, et al. Risk of recurrent lower gastrointestinal bleeding with continued low dose aspirin therapy: a 10 year retrospective cohort study. DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 483.
7. Casado-Arroyo R, Polo-Tomás M, Lanas A, et al. Lower GI bleeding is more frequent tan upper on dual antiplatelet therapy when PPI use is high: long-term follow-up of a 1221 patient cohort. Gastroenterology. 2011;140(Suppl 1):137-138.
8. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3:55-9.
9. Watanabe T, Tanigawa T, Nadatani Y, et al. Prevalence and risk factors of severe non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal damage in patients with rheumatoid arthritis. DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Tu1337.
10. Zwolinska-Wcislo MM, Kontureck PC, Drozdowicz, et al. Beneficial effects of probiotic *Saccharomyces boulardi* and rifaximine in stress- and NSAID-induced exacerbation of experimental colitis. DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 186.
11. Elmunzer BJ, Sheiman JM, Lehman GA, et al. A randomized controlled trial of rectal indomethacin for the prevent of post-ERCP pancreatitis. N Engl J Med. 2012;366:1414-14.