



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Curso Pre-congreso Gastroenterología 2010

¿Cómo disminuir el riesgo de toxicidad por AINE?

Dr. Mario Arturo Ballesteros Amozurrutia

Hospital Ángeles del Pedregal, México DF

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) provocan complicaciones gastrointestinales (GI), renales y cardiovasculares (CV), lo que eleva la mortalidad secundaria por hemorragia digestiva, insuficiencia coronaria, cardíaca o renal, y accidentes cerebrovasculares (ACV). La estrategia de prevención radica en identificar a las poblaciones en riesgo, mismas que varían para el daño GI y CV/ACV.

La morbimortalidad GI suele ser del orden de 1% a 4% por año, particularmente durante las primeras semanas. El uso de AINE es con mucho el factor más importante asociado a la hemorragia digestiva alta de etiología no varicosa (HDANV), siendo la causa en más de la mitad de los casos. Una quinta parte de las complicaciones digestivas son intestinales. En pacientes con artritis reumatoide, la mortalidad debida a AINE es de 15 por 100 000; afortunadamente las cifras han disminuido desde 1992, como resultado de la juiciosa prescripción, el empleo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y posiblemente la menor prevalencia de *Helicobacter pylori*.

■ ¿Cómo identificar a los pacientes en riesgo?

La dispepsia no predice daño gastroduodenal de significación clínica. El desarrollo de úlcera péptica (UP) por AINE y de complicaciones como HDANV, obstrucción antroduodenal y perforación suele ser asintomático hasta la presentación del evento grave. En estudios prospectivos con evaluación endoscópica trimestral, la aparición de UP

alcanza 20% a 30% a los tres meses y puede llegar a 45% al año. Sin embargo, cuando se considera la prevalencia no acumulativa por estudios periódicos, ésta oscila entre 15% y 30%. En contraste, en más de dos terceras partes de los pacientes con dispepsia asociada a AINE, no se evidencia UP por endoscopia. Por consiguiente, la dispepsia no es una referencia adecuada para identificar a los sujetos en riesgo.

Los factores de riesgo de complicación gastroduodenal por AINE son: Edad mayor de 65 años, antecedentes de UP, ingesta concomitante de otros medicamentos (ácido acetilsalicílico, múltiples AINE, otros antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes o corticoesteroides) y finalmente -con mucho el más importante-, el antecedente de HDANV. *H. pylori* aumenta el riesgo de UP asociada a AINE, pero no las complicaciones, de forma que su erradicación es recomendable pero insuficiente para reducir la morbimortalidad por estos agentes.

Existen variaciones considerables en la importancia relativa de los factores de riesgo. La frecuencia de complicaciones GI por AINE en población abierta es de 2% a 4% y en presencia de factores de riesgo aumenta a 30%; sin embargo, el antecedente de HDANV eleva a 400% el riesgo de una nueva hemorragia.

La edad aumenta las complicaciones posiblemente por la ingesta de medicamentos concomitantes, la morbilidad asociada y la síntesis reducida de prostaglandinas (PG).

Los AINE inhiben a las enzimas ciclooxigenasa (COX) 1 y 2, la primera necesaria para

mantener el flujo y la replicación celular gastrointestinal, así como el flujo renal, y la segunda promotora de inflamación, fiebre y dolor. La inhibición de estas enzimas depende de la dosis y la clase del agente, de tal forma que algunos AINE (como indometacina, sulindac y piroxicam) inhiben más a la COX 1 que otros, lo que posiblemente se relaciona con una mayor selectividad por la COX 2 y también con una vida media más prolongada de los metabolitos activos por mayor circulación enterohepática. Menos tóxicos resultan etodolaco, ibuprofeno y nabumetona. El ASA aún a dosis de 10 mg/día inhibe permanentemente a la COX en las plaquetas bloqueando su adhesividad. No existe un AINE 100% seguro; también el acetaminofén a dosis superiores de 1 g/día produce efectos GI.

Las complicaciones también aumentan en forma proporcional a la dosis de AINE; ocurre así con el empleo simultáneo de varios de estos agentes o bien con el uso concomitante de anticoagulantes, esteroides y particularmente ASA. Este último elimina las ventajas GI de los inhibidores selectivos de la COX 2 (COXIB). El ASA incrementa el riesgo de hospitalización y HDANV; incluso a dosis cardioprotectoras (80 mg) conduce al desarrollo de UP en 6% a 8% de los pacientes mayores de 65 años, siendo ésta muchas veces asintomática antes de la HDANV.

Es importante evitar la prescripción de dosis altas y procurar incluso la formulación de la dosis analgésica más baja, además de considerar otras alternativas para antipiresis o analgesia en las poblaciones de riesgo; cabe recordar que el dolor es el motivo más frecuente de prescripción y automedicación. Cuando se utilizan como antiinflamatorios, no debe excederse la dosis recomendada de estos agentes, pues hacerlo no aumenta su eficacia y sí las complicaciones.

Al modificar la síntesis de prostaciclina, los COXIB afectan la homeostasis de factores procoagulantes y aterogénicos y aunque disminuyen a la mitad la frecuencia de complicaciones GI, también aumentan la morbilidad e incluso la mortalidad CV concomitante. Con estos agentes ha ocurrido un incremento de la hipertensión arterial (HTA), el infarto de miocardio (IM) y los ACV que ha sido subestimado e incluso ignorado. Los COXIB disminuyen en general la frecuencia de morbilidad GI aunque no completamente. Celecoxib reduce el desarrollo de UP pero no de HDANV cuando se emplea a dosis de 400 mg/día. Es más, la

morbilidad cardiovascular y cerebrovascular aumentan claramente con este agente y en particular con rofecoxib; lo mismo ocurre en menor escala con valdocoxib y lumiracoxib. Estos medicamentos en general provocan HTA de 5 mmHg, IM y ACV de entre el 0.5% al 1% e incluso muerte súbita. Algunos AINE también aumentan ligeramente la morbimortalidad CV y los ACV; ocurre así por ejemplo con indometacina y naproxeno (1.33 y 1.18 veces, respectivamente). Los COXIB inhiben la prostaciclina, enzima mediadora de la vasodilatación y la coagulación.

El aumento de la HTA puede contribuir en el mediano plazo al desarrollo de insuficiencia cardíaca y también al de enfermedad coronaria. Estos efectos dependen de la dosis y su patogénesis es independiente de la adhesividad plaquetaria dado que estos medicamentos no inhiben la producción de tromboxanos sino que reducen las prostaciclina, intensifican los efectos procoagulantes y disminuyen los anticoagulantes, además de promover la aterosclerosis. La participación de diversas isoenzimas podría explicar las diferencias de clase entre los COXIB con respecto a las acciones descritas si bien en mayor o menor grado todos los producen.

El ASA disminuye un tercio el riesgo de recurrencia de IM, un cuarto el de ACV y una sexta parte la mortalidad vascular, hallazgo que no se ha observado en prevención primaria. Sin embargo, también eleva 6% a 8% el riesgo de UP y 1% a 2% el de HDANV. Se dispone igualmente de evidencia de que el ASA particularmente asociado a AINE reduce el riesgo de carcinoma esofágico, gástrico y colónico, combinación que aumenta seis veces el de HDANV en pacientes con factores de riesgo.

El empleo de IBP disminuye en forma significativa el daño gastroduodenal y la mortalidad; no obstante, predispone a infecciones respiratorias y gastrointestinales, disminuye la absorción de calcio y puede aumentar la osteoporosis. Además, hay incertidumbre con respecto a las interacciones metabólicas con clopidogrel, lo que exige su uso juicioso en pacientes que han padecido infarto agudo de miocardio. Nuevamente el médico resulta indispensable para una correcta y oportuna prescripción.

Las complicaciones enterocolónicas son mucho menos frecuentes. En el análisis retrospectivo de un estudio en el que participaron 8 072 pacientes (50% de los cuales recibieron naproxen

y 50% rofecoxib), sólo 27 tuvieron afección GI no gastroduodenal. Seis de los casos correspondieron a diverticulitis cuya fisiopatología difícilmente se explica por cualquiera de los AINE, mientras que los restantes consistieron en anemias microcíticas o hemorragias por colitis, hemorroides, pólipos o ectasias vasculares. Sólo en dos casos se documentó la presencia de úlceras colónicas. Las hemorragias evidentes u ocultas pueden atribuirse a la disminución de la adhesividad plaquetaria, fundamentalmente por el ASA, como ocurre en la HDANV. Otros estudios en voluntarios sanos con endocápsula han mostrado que en más del 50% de los sujetos que reciben 75 mg de diclofenaco durante dos semanas, se observan lesiones mucosas intestinales (abrasiones, eritema de pliegues, erosiones) de dudoso significado clínico. En otro estudio prospectivo que incluyó pacientes tratados durante un año con AINE ($n = 120$) y COXIB ($n = 40$) y estudiados con endocápsula, las lesiones también se presentaron en cerca del 70% de los casos. Sin embargo, sólo el 2% desarrolló estenosis y el 3% experimentó anemia sin lesión documentada. No hubo diferencia significativa entre los AINE y los COXIB en la incidencia de estos hallazgos.

¿Cómo reducir entonces las complicaciones GI del tratamiento con AINE? Atendiendo lo anterior, las estrategias consisten en la juiciosa prescripción en pacientes que no tienen alternativa, en el uso de la dosis más baja posible, y en evitar la prescripción

de múltiples AINE, particularmente la combinación de ASA y AINE. En quienes requieren estos agentes y tienen factores adicionales de riesgo de complicaciones GI, particularmente gastroduodenales, el empleo concomitante de IBP disminuye no sólo el desarrollo de UP sino de HDANV. También el misoprostol es útil aunque la frecuencia de diarrea y dolor abdominal (30% de los pacientes que toman dosis de 600 ug/día) y su precio lo hacen prohibitivo. Finalmente, la erradicación de *H. pylori* ayuda pero es insuficiente siendo, de hecho, dudoso su beneficio para prevenir la HDANV.

Bibliografía

1. Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000;119:521-35.
2. Laine L, Connors LG, Reicin A, et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or Coxib use. *Gastroenterol* 2003;124:288-92.
3. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, et al. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005;128:1172-8.
4. Wilcox CM, Allison J, Benzuly K, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: A cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1040-5.
5. Wilcox CM, Allison J, Benzuly K, et al. Consensus development conference on the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, including cyclooxygenase-2 inhibitors and aspirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1082-9.
6. Hawkey CJ, Weinstein WM, Smalley W, et al. Effect of risk factors on complicated and uncomplicated ulcers in the TARGET lumiracoxib outcomes study. *Gastroenterology* 2007;133:57-64.
7. Byron C. COX-2 specific inhibitor or proton pump inhibitor plus traditional NSAID: Is either approach sufficient for patients at highest risk of NSAID-induced ulcers? *Gastroenterology* 2004;127:1256-8.
8. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.