

## Úlceras esofágicas inducidas por doxiciclina

Dr. José Francisco Huizar,\* Dr. Israel Podolsky,\*\* Dr. Jorge Goldberg\*\*\*

\* Médico residente. Medicina Interna. Hospital ABC. \*\* Jefe, Unidad de Gastroenterología y Endoscopia. Instituto Nacional de Cancerología. \*\*\* Medicina Interna y Gastroenterología. Hospital ABC.

Correspondencia: Dr. José Francisco Huizar. Sur 136 No. 116, esq. Ave. Observatorio, Col. Las Américas, Del. Álvaro Obregón, México D.F. CP 01120. Tel: 230-8000 Ext. 8570.

**RESUMEN** Las tetraciclinas están descritas como antibióticos que suelen producir úlceras esofágicas.

**Objetivo:** Ver el comportamiento de este tipo de úlceras, así como la respuesta al manejo con sucralfato. **Método:** Es un estudio retrospectivo de los últimos dos años donde se revisaron los casos de odinofagia y disfagia sometidos a endoscopia con antecedentes de ingesta reciente de doxiciclina. Todos fueron tratados suspendiendo la droga, mientras la gran mayoría recibieron tratamiento adicional con sucralfato 1 g cada ocho horas. **Resultados:** Once pacientes tuvieron como indicación: enfermedad pélvica inflamatoria, acné, infecciones urinarias y respiratorias. El síntoma más común fue odinofagia, presentándose aproximadamente 6 días después de iniciado el tratamiento con varios factores contribuyentes bien comprobados como ingesta antes de acostarse y con poco líquido. Las úlceras se caracterizaron por ser múltiples y localizadas principalmente en el tercio medio. La sintomatología en general cedió 3.7 días después de suspender los medicamentos, mientras aquellos con sucralfato no mostraron menor duración de los síntomas. **Conclusiones:** Debemos ser conscientes de la inducción de úlceras por estos medicamentos, basado su tratamiento en la suspensión del antibiótico, recordando que el sucralfato puede ser parte del tratamiento ya que ha demostrado su adherencia a úlceras y lesiones esofágicas, aunque su uso no ha demostrado significancia clínica. Por ende debemos explicar las medidas de prevención, como tomarlas con suficiente volumen de agua, en posición supina y tener precaución especial en ancianos y pacientes con patología anatómica y/o de motilidad esofágica.

**Palabras clave:** Doxiciclina, úlceras, esófago.

### INTRODUCCIÓN

En la literatura médica hay reportados aproximadamente 26 diferentes medicamentos como etiología de úlceras esofágicas, señalando como agentes principales a los

**SUMMARY** Tetracycline is known as one of the antibiotics that induce esophageal ulcers. **Purpose:** Understand how these ulcers may behave and respond to treatment with sucralfate. **Method:** During the last two years we studied all patients complaining of dysphagia and odinophagia with an upper GI endoscopy, who were taking doxycycline in the last few days. All of them discontinued the drug once the diagnosis was done and most of them were treated also with sucralfate, 1 g tid. **Results:** Eleven patients took doxycycline prescribed for: pelvic inflammatory disease, acne, urinary tract and pulmonary infections. Odinophagia was the most common symptom over the next few days of treatment with some risk factors previously documented, such as taking pills just before bedtime and with a small amount of water. The esophageal ulcers were multiple and located mainly in the middle esophageal third. Symptoms disappeared 3.7 days after the medication was stopped, while those taking sucralfate did not change the period of symptoms. **Conclusions:** Physicians must be aware of the doxycycline induced esophageal ulcers and discontinuation of the antibiotic as the main treatment, while sucralfate even though has shown to cover these ulcers, does not change the outcome. Therefore, they must encourage then patients to take the pills with enough liquid, in supine position and have special attention to the elderly and those with any kind of esophageal disease.

**Key words:** Doxycycline, ulcers, esophagus.

antibióticos, bromuro de emepronium, potasio, hierro, alprenolol y antiinflamatorios no esteroideos.<sup>1-3</sup> Entre los antibióticos implicados,<sup>1,4,5</sup> la doxiciclina es el causante del mayor porcentaje de estas lesiones esofágicas,<sup>1</sup> siendo indicado comunmente en acné, enfermedad pélvica

CUADRO 1

Sexo	Edad	Indicación	Síntomas	Inicio de Sn después de Tx	Factores	Sucralfato	Asn al suspender Tx	Localización de úlceras
F	21	IVU	Odinofagia	2 días	Al acostarse	Sí	3 días	Única. 1/3 proximal
F	43	Enf. Pélvica Inf.	Odinofagia	8 días	Al acostarse	Sí	5 días	Múltiples. 1/3 proximal
M	21	IVU	Odinofagia	2 días	Sin líquidos	Sí	4 días	Múltiples, 1/3 proximal y medio
M	33	Acné	Dolor esternal	8 días	Poco líquido	No	3 días	Múltiples. 1/3 medio
F	36	IV Resp	Odinofagia	4 días	Ninguno(?)	Sí	3 días	Única. 1/3 medio
M	67	IV Resp	Disfagia	5 días	Poco líquido	Sí	2 días	Múltiples. 1/3 proximal
F	19	Acné	Odinofagia y disfagia	6 días	Poco líquido al acostarse	Sí	5 días	Múltiples. 1/3 proximal y media
F	38	Enf. Pélvica Inf.	Dolor esternal	7 días	Al acostarse	No	4 días	Dos. 1/3 medio
M	30	Acné	Odinofagia	6 días	Ninguno(?)	Sí	3 días	Múltiples. 1/3 medio
F	25	Enf. Pélvica Inf.	Disfagia	8 días	Al acostarse	No	4 días	Múltiples 1/3 medio
F	35	Enf. Pélvica Inf.	Disfagia	10 días	Ninguno(?)	No	5 días	Múltiples. 1/3 medio y proximal

inflamatoria, uretritis e infecciones por rickettsias.<sup>6</sup> La localización más frecuente de dichas úlceras inducidas por medicamentos es el esófago medio.<sup>2,4,7,8</sup> Se han reportado muy pocas complicaciones como hemorragia, perforación con mediastinitis o estenosis esofágica.<sup>1,6,9</sup> Es necesario reconocer los factores que influyen en el desarrollo de estas lesiones y no olvidar las medidas indispensables para su prevención.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio retrospectivo de abril de 1995 a marzo de 1997 donde se revisaron los casos de pacientes que acudieron a consulta referidos por odinofagia y/o disfagia, con antecedente de ingesta reciente de antibiótico, y que habían sido sometidos a estudio endoscópico. Se excluyeron aquellos con antecedentes de patología esofágica del tipo de neoplasias o estenosis benignas, así como lesiones secundarias a reflujo gastro-esofágico.

### RESULTADOS (Cuadro 1)

Se revisaron 11 casos de los cuales 36.4% fueron del sexo masculino (4 casos) y el restante del sexo femenino (63.6%), con una edad promedio de 33.3 años (intervalo de 19 a 67 años). La indicación más frecuente de 100 mg de doxiciclina cada 12 horas fue enfermedad pélvica inflamatoria (4 casos), acné (3 casos) y las infecciones de vías urinarias y respiratorias (2 casos respectivamente).

El síntoma más común fue la odinofagia, seguido de disfagia, siendo el dolor retroesternal el menos frecuente. El inicio de los síntomas fue en promedio a los 6 días de tratamiento con la tetraciclina (rango 2-10 días).

La forma de ingesta del medicamento fue variada, el 45% la tomaban instantes antes de acostarse, el 36.6% la tomaban con poco o ningún líquido, mientras que un 27% negó alguna circunstancia aparentemente relacionada con la ingesta. Las úlceras se caracterizaron por ser en su mayoría múltiples y ubicadas en el tercio proximal del esófago en el 27.25%, el tercio medio en un 45.5% y ambos tercios afectados en un 27.25% (Figura 1 y 2).

Al identificar el medicamento como probable agente causal de éstas úlceras, se suspendió en forma definitiva, cediendo la sintomatología después de 3.7 días en promedio (rango desde 2 hasta 5 días), sin observar cambios en la duración de los síntomas al ser tratados con sucralfato, 1 g tres veces al día.

### DISCUSIÓN

Actualmente se reconoce que las tetraciclinas tienen un efecto citotóxico directo aunado a una acidificación del medio (pH < 3).<sup>1,2,8,10,11</sup> Paradójicamente, estudios recientes han involucrado a las tetraciclinas en la inhibición *in vitro* de colagenasas de mamíferos, por lo que se ha considerado terapéuticamente útiles para retardar la degradación patológica del tejido conectivo.<sup>12,13</sup> Cabe mencionar que la doxiciclina comienza su disolución *in vitro* a los 7 minutos y se completa a los 34 minutos,<sup>10</sup> con promedio de 10 vs. 8 minutos de la minociclina, lo que expone la mucosa esofágica directa e inmediatamente al medicamento.<sup>11</sup> Chandy y cols demostraron que las cápsulas de doxiciclina almacenadas a temperatura ambiente por uno a cinco años se disolvían de manera significativamente más rápida (p < 0.001) que las cápsulas recién manufacturadas (3.95 vs. 9.87 minutos).<sup>14</sup> Así los estudios y hallazgos sugieren que las ulceraciones



**Figuras 1 y 2 (a y b).** Úlceras esofágicas inducidas por doxiciclina.

inducidas por doxiciclina resulta de la disolución de las cápsulas y contacto prolongado con la droga.

La prevalencia e incidencia de úlceras por estos medicamentos son probablemente subestimadas,<sup>15</sup> ya que la mayoría no son identificadas debido a una remisión espontánea, además de que puede diagnosticarse solamente con base en la historia clínica.<sup>15</sup>

Los pacientes de edad avanzada se conocen con mayor riesgo por contar con mayor frecuencia de alteraciones de motilidad,<sup>2,5</sup> alteraciones anatómicas, presbiefago, disminución en la producción de saliva, así como la ingesta de múltiples medicamentos;<sup>2</sup> sin embargo, la mayoría de los reportes previos<sup>1,2</sup> al igual que el presente tienen un predominio importante en la tercera y cuarta décadas, lo cual es explicable ya que es muy rara la indicación de dichas tetraciclinas en la vejez.

Se han implicado algunas características en la presentación de este medicamento como las cápsulas de gelatina y grandes tabletas redondas,<sup>1,2</sup> siendo involucrados ciertos factores durante la ingesta, tales como: 1) posición en decúbito, lo que ocasiona retención esofágica hasta por 10 minutos iniciándose la disolución de la tetraciclina,<sup>1,11,14,6</sup> así como 2) la cantidad de agua, encontrando Kikendall y cols que el 40% de los casos tomaban los medicamentos con muy poca agua,<sup>1</sup> correlacionando con los resultados obtenidos en el nuestro. Boñavina y cols realizaron un estudio en 18 pacientes sanos voluntarios demostrando que el vaciamiento esofágico de la cápsula de gelatina está en relación directa a la cantidad de agua, siendo más frecuentes como sitios de impactación el nivel del arco aórtico y unión esofago-gástrica si la cantidad de agua que acompaña la cápsula era menor a 120 mL;<sup>10</sup> debiendo tener presente

que pacientes postoperados de cirugía cardíaca pueden tener compresión esofágica por pericardiotomía.<sup>10</sup>

Existen circunstancias que pueden traer consigo compresión esofágica y por tanto retención o retardo en el tránsito esofágico como enfermedad valvular mitral con crecimiento de aurícula izquierda, pericarditis, aneurisma sacular y aneurisma disecante de aorta torácica.

Hay que recordar que la peristalsis esofágica se reduce en forma importante durante el sueño, por tanto si se toman antes de acostarse no podrán ser efectivamente movilizadas al estómago.<sup>17</sup>

Kinkendall y cols realizaron un estudio de 1960 a 1981, con 221 casos donde el 54% fueron causados por antibióticos (118 pacientes), de los cuales el 81% (96 pacientes con un promedio de edad de 28 años) fueron directamente ocasionados por ingesta de doxiciclina, teniendo como síntoma principal disfagia y dolor retroesternal.<sup>1</sup> En la literatura existen sólo dos casos pediátricos de úlcera esofágica secundaria a doxiciclina,<sup>9,18</sup> debiendo recordar que estos medicamentos se encuentran contraindicados en niños, lo que hace lógico el número de reportes en este grupo de edad.

Un estudio en 1975 valoró la sintomatología de 136 pacientes previamente sanos que recibieron tetraciclina, de los cuales el 27% de los casos refirieron dolor retroesternal,<sup>2</sup> mientras que en nuestro reporte esta manifestación fue la menos frecuente. Los síntomas más comunes suelen ser dolor retroesternal, odinofagia y disfagia,<sup>1,9,11</sup> y suelen aparecer de los dos a los siete días de la toma de doxiciclina,<sup>5</sup> sin embargo en una revisión realizada por Foster el inicio fue desde 15 minutos hasta 3 semanas posterior a la dosis inicial.<sup>11</sup> Las molestias se resuelven después de suspender el medicamento<sup>2,8</sup> siendo importante comentar un reporte de 3 casos con lesión esofágica severa los cuales tuvieron sintomatología por seis semanas, sin encontrar correlación entre hallazgos endoscópicos y severidad de síntomas.<sup>5</sup>

Típicamente las úlceras según referencias y hallazgos de nuestro estudio, son únicas o múltiples en esófago medio en los sitios de estrechez anatómicas como

arco aórtico o atrio izquierdo, siendo más susceptibles los pacientes con hipertrofia de esta última cavidad;<sup>2,4,7,8,11</sup> no debiendo olvidar que el cricofaríngeo es la estrechez anatómica del tercio proximal, que explica la frecuente afección después de las lesiones del tercio medio.

La esofagoscopia es por mucho el método diagnóstico más sensible (100%), mientras que la esofagografía con bario tiene una sensibilidad del 50%, mejorando en forma importante si se realiza con doble contraste<sup>2,16</sup> llegando a demostrar desde úlceras hasta erosiones superficiales y cambios sutiles de la mucosa.<sup>19,20</sup> En las biopsias de las lesiones se ha observado acumulación de material polarizable en la capa basal del epitelio escamoso<sup>1</sup> y en el lecho de las úlceras.<sup>21</sup>

El manejo principal de estas lesiones, una vez sospechada, se basa en suspender el medicamento, tratadas solo con sintomáticos;<sup>2,4</sup> resolviendo la mayoría sin secuelas.<sup>2,3,4,16</sup>

Es importante mencionar que en las series previas de Bott<sup>2</sup> y Baeriswyl<sup>8</sup> no refieren manejo con sucralfato como parte del manejo conservador, teniendo remisión de los síntomas de los siete a los 10 días, mientras que en nuestro reporte observamos una resolución más temprana de la sintomatología (dos a cinco días) al igual que Pinos y cols (tres a cuatro días) refiriéndose al manejo con sucralfato como el de elección por haber demostrado su adherencia a las úlceras y lesiones esofágicas.<sup>22</sup> Sin embargo, en nuestro estudio existieron pocos pacientes (cuatro casos) que no recibieron sucralfato lo que no cambió en ninguna manera la duración de los síntomas, no siendo concluyente por el tamaño de la muestra.

Los estudios de revisión no reportan ningún tipo de complicación (hemorragia, perforación o estenosis) por doxiciclina,<sup>1,2</sup> sin embargo, existe un caso en esta década de mediastinitis por perforación secundaria a doxiciclina,<sup>6</sup> y otro reporte de esofagitis hemorrágica en una niña de 10 años sin secuela posterior. Hay un reporte de 55 pacientes con estenosis esofágica benigna donde sólo el 20% fue inducido por medicamentos, de los cuales solamente dos casos fueron causados por ingesta crónica (> 1 año) de doxiciclina y uno por tetraciclina.<sup>10</sup>

### CONCLUSIONES

Existen varias medidas para prevenir las úlceras esofágicas inducidas por medicamentos como tomar suficiente volumen de agua (> 120 mL) y en posición supina por lo menos dos horas antes de recostarse, así

como tener cuidado con pacientes ancianos, con cardiomegalia o cualquier otra patología anatómica o de motilidad esofágica.

Es importante conocer los medicamentos que potencialmente inducen estas úlceras, debiendo sospecharlas en pacientes bajo tratamiento que cursen con dolor retroesternal, odinofagia y disfagia de reciente inicio. El primer paso a seguir es suspender el medicamento, no teniendo indicación de endoscopia de tubo digestivo alto a menos que no resuelva después de seis días.

El uso del sucralfato no ha demostrado significancia clínica, aunque se ha demostrado que se adhiere y cubre las úlceras y lesiones esofágicas por lo que se recomienda como parte del manejo.

Debemos ser conscientes que es papel del médico dar las especificaciones necesarias siempre que se prescriben estos medicamentos para prevenir el desarrollo de estas lesiones, así como sus posibles complicaciones.

### REFERENCIAS

1. Kikendall J-W., Friedman AC, Oyewole MA, Fleischer D, Johnson LF. Pill induced esophageal injury. Case reports and review. *Dig Dis Sci* 1983; 28(2): 174-182.
2. Bott S, Prakash C, McCallum RW. Medication-induced esophageal injury: Survey of the literature. *Am J Gastroenterol* 1987; 82(8): 758-763.
3. Mahandas KM, Swaroop VS, Desai DC y cols. Medication induced esophageal injury. *Indian J Gastroenterol* 1991; 10(1): 20-22.
4. Yap Y, Guan R, Kang JY, Gwee KA, Tan CC. Pill-induced esophageal ulcer. *Singapore Med J* 1993; 34(3): 257-258.
5. Tankurt Y, Akbayalar H, Yenicieroglu Y, Simsek I, Gonen O. Severe long lasting symptoms from doxycycline-induced esophageal injury. *Endoscopy* 1995; 27(8): 626.
6. Orr J, Pelel Y, Shahar A. Mediastinitis secondary to esophageal ulceration after doxycycline. *Harefuah* 1994; 126(4): 193-4.
7. Eng J, Sabanathan S. Drug-induced esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86(9): 1127-33.
8. Baeriswyl G, Bengoa J, de Peyer R, Loizeau E. Importance of drug-induced ulceration in endoscopic lesions of the esophagus. *Schweiz Med Wochenschr* 1985; 19(Suppl): 6-9.
9. Kato S, Kobayashi M, Sato H y cols. Doxycycline-induced hemorrhagic esophagitis: a pediatric case. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7(5): 762-765.
10. Bonavina L, Demeester TR, McChesney L, Schwizer W, Albertucci M, Bailey RT. Drug-induced esophageal strictures. *Ann Surg* 1987; 206(2): 173-183.
11. Foster J, Sylvia L. Doxycycline-induced esophageal ulceration. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1185-87.
12. Sorsa T, Lindy O, Kontinen YT y cols. Doxycycline in the protection of serum alpha-1 antitrypsin from human neutrophil collagenase and gelatinase. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(3): 592-4.
13. Golub L, Ramamurthy N, McNamara TF, Greenwald RA, Rifkin BR. Tetracyclines inhibit connective tissue breakdown: new therapeutic implications for an old family of drugs. *Crit Rev Oral Biol Med* 1991; 2(3): 297-321.
14. Chandy G, Rolston DD. Doxycycline induced esophageal ulceration: Do old capsules play a role? (carta). *J Clin Gastroenterol* 1987; 9(1): 113.

15. Ollyo J, Fontolliet C, Monnier P y cols. Drug-induced esophagitis and its complications. Retrospective study of 30 case reports and review of 650 published cases (1970-1987). *Schweiz Rundsch Med Prax* 1990; 79(13): 394-7.
16. Ovarilampom B, Kulwichit W. Tetracycline-induced esophageal ulcer: a condition that probably more common than it appears to be. *J Med Assoc Thai* 1991; 74(10): 443-7.
17. Orr WC, Johnson LF, Robinson MG. Effect of sleep on swallowing, esophageal peristalsis and acid clearance. *Gastroenterology* 1984; 86: 814-819.
18. Kato S, Komatsu K, Harada Y. Medication induced esophagitis in children. *Gastroenterol Jpn* 1990; 25(4): 485-8.
19. Bott S, McCallum R. Medication-induced oesophageal injury. Survey of literature. *Med Toxicol* 1986; 1(6): 449-57.
20. Agha F, Wilson J, Nostrand TT. Medication-induced esophagitis. *Gastrointest Radiol* 1986; 11(1): 7-11.
21. Markin RS, al-Turk M, Zetterman RK. Esophageal ulceration following doxycycline ingestion. *Postgrad Med* 1992; 91(1): 179-80.
22. Pinos T, Figueras L, Mas R. Doxycycline-induced esophagitis: treatment with liquid sucralfate (carta). *Am J Gastroenterol* 1990; 85(7): 902-903.