

---

# GASTROPATIAS POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

---

Natalia Silvana Araoz Olivos, Roxana Beatriz Araoz Olivos,  
Dra. Nancy Karina Lilian Holzer, Mariana Teresa Mansilla

## RESUMEN

La Gastropatía por AINEs son lesiones, producidas por la utilización de antiinflamatorios no esteroideos, que afecta la mucosa gastroduodenal, además de involucrar a esófago, intestino delgado y grueso.

Existen diferentes factores de riesgos asociados con el paciente, la droga y otros factores, manifestándose contradicciones con respecto al E. Pilory.

El método de diagnóstico adecuado son la endoscopia y colonoscopia.

La profilaxis y el tratamiento se realizan disminuyendo la dosis y/o discontinuando su uso. Si se busca sólo el efecto analgésico se debe utilizar algún fármaco como el paracetamol. Los Inhibidores de la bomba de protones (Omeprazol), los Agonistas Prostaglandínicos (Misoprostol) y Bloqueante H<sub>2</sub> (Famotidina y Ranitidina) reducen el riesgo de las complicaciones gastrointestinales serias.

Los inhibidores altamente selectivos cyclooxygenase-2 (Vioxx, Celebrex, y Bextra) causan pocos efectos gastrointestinales adversos, pero debido a sus riesgos cardiovasculares han sido retirado de la venta.

## SUMMARY

The Gastropathy by nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are injuries, produced by the use of NSAIDs, that affects the gastroduodenal mucosal, besides involves esophagus, small and large intestine.

There are different factors from risks associated with the patient, the drug and other factors, pronouncing themselves contradictions with respect to the E. Pilory. The suitable method of diagnose are endoscopy and colonoscopy.

The prophylaxis and the treatment are made diminishing the dose and/or discontinuing their use. If only is looked for the analgesic effect they must use drugs like paracetamol. The Inhibitors of the proton bomb (Omeprazol), the Agonists Prostaglandin (Misoprostol) and H<sub>2</sub> blocker (Famotidine and Ranitidine) reduce the risk of the serious gastrointestinal complications.

The highly selective inhibitors cyclooxygenase-2 (Vioxx, Celebrex, and Bextra) cause few adverse gastrointestinal effects, but due to its cardiovascular risks they have been retired of the sale.

## INTRODUCCION

En 1899, Felix Hoffman, trabajando en los Laboratorios Bayer en Alemania, logró la síntesis del ácido acetilsalicílico, el primer fármaco antiinflamatorio no esteroide; al compuesto lo llamaron aspirina. Este fármaco fue propuesto inicialmente para el tratamiento de la fiebre y la enfermedad reumática. En 1938, A. Douthwaite y G. Lintott presentaron las primeras evidencias endoscópicas de daño de la mucosa gástrica provocado por la aspirina, hallazgo confirmado posteriormente por numerosos autores. En 1971, Sir John Vane logró demostrar que la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) inhiben la síntesis de las prostaglandinas (PGS).

La década de los 70 se caracteriza por el auge de los AINES y el desarrollo de muchos de estos fármacos. En 1999, la FDA aprueba los primeros AINES selectivos para inhibir la ciclooxigenasa 2 (COX2)<sup>(1)</sup>

El término gastropatía por AINEs, hace referencia a las lesiones, por la utilización de antiinflamatorios no esteroideos, que se originan en el estómago y duodeno. Los AINEs producen también lesiones y complicaciones en el esófago, intestino delgado y grueso. La importancia de estos fármacos viene avalada por su

amplia utilización, dadas sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.

Sus efectos beneficiosos son además, extensibles al campo de la profilaxis de las enfermedades vasculares oclusivas y a otros más novedosos, como la profilaxis del cáncer de colon o la enfermedad de Alzheimer. Dado que los AINEs pueden presentar efectos secundarios importantes sería deseable la utilización racional de los mismos. Sin embargo, la posibilidad de adquirirlos sin prescripción médica, hace imposible este objetivo y se puede predecir que la epidemia de efectos adversos por estos fármacos seguirá en el futuro<sup>(2)</sup>.

## OBJETIVO

La presente revisión tiene como objetivo actualizar los conceptos sobre gastropatía por antiinflamatorio no esteroideos.

## MATERIAL Y METODOS

Para la realización del presente trabajo se utilizó la base de datos MEDLINE a través del buscador PUBMED. Seleccionándose artículos de las revistas The New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, Revistas de Gastroenterología de España,

México, Argentina y Colombia, Medicina interna.

La búsqueda se restringió a artículos publicados en el período comprendido entre septiembre de 1996 hasta febrero de 2004.

Palabras claves: AINEs, gastropatía por Aines, NSAID, gastrointestinal bleeding.

### Patogenia

Mecanismo de acción: Inhibición de la enzima cicloxigenasa

La inhibición de la cicloxigenasa o prostaglandin sintetasa, parece ser el principal mecanismo de acción de estos agentes y por lo tanto la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

La mayoría de los AINEs son inhibidores reversibles y competitivos de la cicloxigenasa, mientras que el ácido acetil salicílico es un inhibidor irreversible, acetila la enzima en el sitio activo, por ello es uno de los agentes más útiles como antiagregante plaquetario ya que inhibe la enzima cicloxigenasa plaquetaria (COX1) por toda la vida de la plaqueta (7-11 días), como las plaquetas son fragmentos celulares son incapaces de sintetizar nueva enzima.

Los AINEs interfieren en muchos procesos asociados a la membrana celular como la activación de fosfolipasa C en los neutrófilos, la de NADPH oxidasa de los macrófagos. El piroxicam, ibuprofeno, indometacina y salicilatos inhiben algunas funciones de neutrófilos como por ejemplo la agregación célula-célula.

El descubrimiento de la existencia de por lo menos dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa; la cicloxigenasa 1 (COX1) y la cicloxigenasa 2 (COX2).

La COX1 es una enzima constitutiva y está presente en la mayoría de las células del organismo en cambio la COX2 no está normalmente presente, es una enzima inducida por citocinas, factores de crecimiento, factores séricos.

Se postula que la COX1 sería la responsable de las funciones basales dependientes de prostanoïdes, encargada de la síntesis de prostaglandinas para la regulación fisiológica como la citoprotección gástrica y renal, la regulación de flujos sanguíneos, la función renal y plaquetaria.

La COX2, que se expresa en respuesta a procesos inflamatorios (inducida) y otros mediadores y estimula la síntesis de prostaglandinas que producirán fiebre, dolor o inflamación puede ser inhibida por glucocorticoides como la dexametasona y por inhibidores selectivos como meloxicam. La aspirina inhibe muy efectivamente la COX1, a bajas dosis es utilizada en medicina cardiovascular como un inhibidor selectivo e irreversible de COX1 plaquetaria. A dosis más altas la inhibición de

COX1 es generalizada y puede producir daño gastrointestinal.

*Inhibidores no selectivos de COX:* Estas drogas inhiben tanto COX1 como COX2: aspirina, indometacina, piroxicam, diclofenac, ibuprofeno. También inhiben la agregación plaquetaria, y producen efectos G-I y renales.

*Inhibidores selectivos de COX2:* El meloxicam es un inhibidor selectivo de COX2, los salicilatos, la nimesulida, la nabumetona y el etodolac son inhibidores selectivos de COX2 (pero no exclusivos), con una aparente baja incidencia de efectos adversos renales y GI.<sup>(3)</sup>

### Fisiopatología

El espectro de la injuria gastroduodenal inducida por AINEs incluye una combinación de varias lesiones, hemorragia subepitelial, erosiones y ulceraciones, denominada gastropatía por AINEs. La diferencia entre erosiones y ulceraciones depende de la definición desde el punto de vista patológico. Las erosiones comprometen la mucosa y las ulceraciones comprometen la mucosa y la submucosa.

Las erosiones son más pequeñas, superficiales menores de 5 mm; las ulceraciones son más grandes, profundas y mayores de 5 mm.<sup>(1)</sup>

El daño de los AINES a la mucosa gastroduodenal es rápida: a los pocos minutos se produce daño del epitelio gástrico y, a las pocas horas, hemorragias y erosiones detectables endoscópicamente. Sin embargo, ocurre una adaptación de la mucosa en respuesta a la administración de AINES durante largo tiempo, en la mayoría de las personas. Ningún segmento del estómago es resistente al daño por los AINES, pero el sitio más frecuentemente afectado es el antro. Las lesiones agudas producidas por los AINES no se correlacionan con el desarrollo posterior de úlceras gastroduodenales o las complicaciones serias.<sup>(4)</sup>

Las lesiones duodenales son menos frecuentes que las gástricas; sin embargo, las complicaciones serias se presentan con igual frecuencia en ambos sitios.<sup>(1)</sup>

### Factores de riesgo para las complicaciones gastrointestinales

Es importante identificar los factores que incrementan el riesgo de complicaciones gastrointestinales serias, así como determinar la conducta a seguir para reducirlos.

Varios estudios han permitido determinar, los pacientes que tienen mayor riesgo de presentar efectos adversos al tratamiento con AINEs.

Los factores de riesgos por complicaciones de úlcera gastroduodenal, actualmente están bien definidos. Una gran cantidad de pacientes que consumen AINEs tiene una asociación mayor a complicaciones por úlcera. Esto se

debe a que las personas mayores tiene un alta prevalencia de problemas de ulcera y son mas propensos a padecerlas y mas sensibles a ellos. Una historia de ulceras (no asociada a los AINEs) es un alto factor de riesgo.<sup>(5)</sup>

**Factores relacionados con paciente:**

- Mayores de 60 años
- Historia de enfermedad ulcerosa

**Factores relacionados a drogas:**

- Relativa toxicidad por AINEs
- Altas dosis de AINEs ( o combinación de dos AINEs)
- Concomitante uso de anticoagulante
- Concomitante uso de corticoides

**Posibles factores de riesgo inciertos:**

- La duración del tratamiento del AINEs.
- Mujer
- Enfermedad reumáticas
- Enfermedades cardiovasculares.
- Infeccion por H. pylori
- Fumar
- Consumo de alcohol<sup>(5)</sup>

La identificación de la infección por H Pylori es un factor en desarrollo de la ulcera peptica, ha aumentado los interrogantes acerca de una posible relación sinérgica entre la presencia de infección por el H pilory y el uso de AINEs. Este microorganismo aumenta la síntesis de prostaglandinas en la mucosa gastroduodenal y los AINEs la disminuyen. Además serios estudios han demostrado que estos dos factores son independientes, mientras que dos estudios prospectivos han sugirieron una relación sinérgica<sup>(6)</sup>

**Clínica**

La mayor parte de los AINEs originan de manera casi invariable lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal. Estas incluyen petequias, equimosis y erosiones que son habitualmente asintomáticas y que desaparecen con la utilización continuada del fármaco, es un proceso conocido como Adaptación Mucosa. Desde el punto de vista clínico estas lesiones no son importantes y en modo alguno presuponen el desarrollo ulterior de lesiones más graves, como son la aparición de úlceras gástricas o duodenales que pueden complicarse con hemorragia y perforación.

Estudios recientes con seguimiento clínico y endoscópico han demostrado que un 25% de pacientes que toman AINEs de manera crónica refieren dolor, malestar en el epigastrio y que un 10-30% desarrollan úlceras pépticas en un período de 6 meses.

La presencia de síntomas tampoco señala la posibilidad de una complicación, ya que ésta puede ocurrir sin previo aviso hasta en el 80% de los casos<sup>(2)</sup>.

**Diagnóstico**

La única forma que tenemos de evaluar la presencia/ausencia de lesiones gastroduodenales es mediante la práctica de una endoscopia del tracto digestivo superior.

En el caso de aparición de una complicación como hemorragia, la endoscopia se debe practicar siguiendo los estándares para el control de la hemorragia digestiva. La sospecha de perforación obliga a la práctica de exploraciones radiológicas sin contraste, pero no de exploraciones endoscópicas, actuando en consecuencia a los hallazgos (cirugía si se confirma la exploración).

La evaluación del tracto digestivo inferior ante la sospecha de lesiones por AINEs incluye la práctica de colonoscopia y de radiología baritada de intestino delgado, que puede ir precedida de la determinación de sangre oculta en heces.

Existen otras exploraciones más sensibles para evaluar el daño intestinal como es la determinación de permeabilidad intestinal mediante la medición de la excreción urinaria de EDTA marcado tras su administración oral, pero no está generalizada en la práctica clínica.<sup>(7)</sup>

**Profilaxis y tratamiento de las lesiones gastroduodenales inducidas por AINEs**

La primera medida que se debe tomar es racionalizar el uso de AINEs, ya que se estima que casi la mitad de las prescripciones en medicina primaria son inadecuadas. Si se busca sólo el efecto analgésico se deben utilizar fármacos como paracetamol con o sin codeína o metamizol que tienen una capacidad antiinflamatoria escasa o nula. En caso de utilizarlos, hay que recurrir a los menos tóxicos y a la menor dosis posible.

El segundo aspecto de interés; desde un punto de vista costo-efectividad, sólo se debe hacer profilaxis en la población de riesgo con fármacos que han demostrado eficacia en la prevención de complicaciones o de lesiones ulcerosas gástricas y duodenales<sup>(2)</sup> Estudios recientes han demostrado que el omeprazol (20 mg/día) y el misoprostol (800 ug/día) producen similar reducción en el diagnóstico endoscópico de ulcera, el misoprostol causa mas efectos adversos (mas diarrea y dolor abdominal)<sup>(8)</sup> pero reduce el riesgo de las complicaciones gastrointestinales serias.<sup>(12)</sup>

El tratamiento con altas dosis de famotidina reduce la incidencia de ulcera duodenal y ulcera gástrica.<sup>(9,12)</sup>

Si el paciente presenta ulcera asociada con AINEs debe interrumpir si es posible hasta que ella retrotraiga<sup>(11)</sup>. Para los pacientes que necesitan continuar tomando AINEs, prolongados estudios comparativos demostraron que el omeprazol 20 mg diario reduce rápida-

mente las úlceras gástricas y duodenales que la ranitidina 150 mg dos veces por día o misoprostol 200 ug 4 veces pro día y es mejor tolerado que el misoprostol. <sup>(5)</sup> En la mayor parte de los casos la úlcera cicatrizará en 8 semanas. En un 10-20% de los casos la úlcera no cicatrizará, en cuyo caso hay que mantener la terapia con control endoscópico. Si en un plazo de 3 meses la úlcera no ha cicatrizado, la única medida posible es retirar el AINE. Una vez alcanzada la cicatrización, la terapia debe mantenerse si el paciente va a continuar tomando el AINE <sup>(2)</sup>.

Varias modificaciones han sido introducidas en los últimos años para reducir la toxicidad de los AINEs. Los estudios de farmacovigilancia y endoscópicos han confirmado una disminución en la incidencia de injuria de la mucosa con el uso de nabumetone, etodolac y meloxicam. El nabumetone y el etodolac inhiben la COX-2 a dosis bajas, pero esta acción desaparece a dosis altas. El meloxicam tiene una inhibición preferencial sobre la COX-2 <sup>(1)</sup>

Los inhibidores altamente selectivos ciclooxigenase-2 causan pocos acontecimientos adversos gastrointestinales serios <sup>(12)</sup>, pero datos recientes de ensayos clínicos controlados demuestran que Vioxx, Celebrex, y Bextra se pueden asociar a un riesgo cardiovascular por lo que la FDA recomienda su uso limitado, lo que motivó la decisión del laboratorio de retirar del mercado mundial el producto VIOXX. <sup>(10, 13)</sup>

## CONCLUSION

El uso irracional de los AINEs, debido a su amplia gama de acciones y a su venta libre conlleva, que hoy en día estemos hablando de sus principales efectos adversos a nivel gastrointestinal, los cuales producen una gran morbilidad por lo que su uso no es inocuo.

Si bien el uso de AINEs, produce gastropatía la utilización adecuada, proporciona mejores resultados en aquellos pacientes en los cuales su indicación es necesaria para un correcto tratamiento de la patología que esta cursando.

Alertados por estos efectos adversos, los laboratorios han sacado al mercado nuevos AINEs con mejores efectos y no tan dañinos como los antiguos. Pero solo el tiempo y estudios de sus efectos adversos; determinarán si remplazará a los que ya existen en ventas o tristemente formarán parte de los productos cuyo beneficio/efecto adverso son equiparables.

Por lo que hoy en día solo nos queda convivir con estos AINEs y la mejor forma de hacerlo es realizando un uso racional de ellos.

## BIBLIOGRAFIA

1. García del Risco F. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroides. RCG [en línea] 2000 octubre [fecha de acceso 25 de enero 2005]; 15. URL disponible en <http://www.encolombia.com/medicina/gastroenterologia/gastro15400actualizacion.htm>
2. Sáinz-Samitier R, Mearín-Manrique F, Piqué-Badia JM, Saperas-Franch E, Lanás- Arbeola A, Borda-Celaya F. Enfermedades del estómago y del duodeno. En Farreras\_Rozman, ed. Medicina Interna. 14a Madrid: Haucorut: 2000: vol 1: 456-467
3. Valsecia ME, Malgor LA. Analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides (AINEs). En Valsecia ME, Malgor LA. Farmacología médica. Corrientes: Donato / Farm: vol 4: 115-116.
4. Medina Sánchez P, Téllez Hernández A. Hallazgos endoscópicos en una población de pacientes con enfermedades reumáticas bajo tratamiento con antiinflamatorios no esteroides RSPYN [en línea] 2003 febrero 3 [fecha de acceso 10 de febrero 2005]; 2 URL disponible en: <http://www.uanl.mx/publicaciones/respyn/especiales/ims-2003/resumenes/60.htm>
5. Seager JM, Hawkey CJ. ABC of the upper gastrointestinal tract Indigestion and non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 2001;323:1236-1239
6. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. N Engl J Med 1999; 340:1888-1889
7. Lanás Arbeola A. Gastroenteropatía por AINE. Doymanet [en línea] 2000 [fecha de acceso 25 de enero 2005] URL disponible en: <http://www.aegastro.es/Publicaciones/libros.htm>
8. Götzsche PC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 2000; 320:1058-1061
9. Taha AS, Hudson N, HawkeyCJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrel J and col. Famotidine for the Prevention of Gastric and Duodenal Ulcers Caused by Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs N Engl J Med 1996 334:1435-1439
10. The Food and Drug Administration. FDA Issues public health advisory recommending limited use of Cox-2 inhibitors. Agency requires evaluation of prevention studies involving Cox-2 selective agents [en línea] 2004 diciembre 23 [fecha de acceso 10 de febrero] URL disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01336.html>
11. Ferrer-López I, Pérez-Pozo JM., Herrerías-Gutiérrez JM. Tratamiento de la úlcera asociada con AINEs. En Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre úlcera péptica. Granada: Espai Gràfic Anagráfic: [en línea] 2004 [fecha de acceso 10 de febrero] URL disponible en: [http://www.bayvit.com/5\\_farmacias/guia\\_ulcera.pdf](http://www.bayvit.com/5_farmacias/guia_ulcera.pdf)
12. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. BMJ 2004; 329:948
13. Departamento de Relaciones Institucionales y Comunicación Social. Se suspende la comercialización de medicamentos que contienen Rofecoxib. ANMAT [en línea] 2004 [fecha de acceso 10 de Febrero de 2005] URL disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/retiros/comuprefefecoxib.htm>