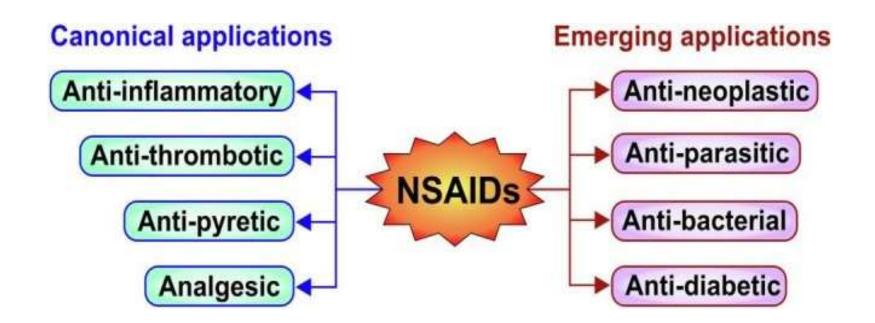
Efectos Gastrointestinales de los AINES

Dra Judith Doweck 2022





Gastrointestinal mucosal injury

Mitochondrial uncoupling † Reactive prooxidants †
MOS † ATP + ΔΨm + Mitochondrial fission †
Mucosal PGHS-1+ PGE₊+ Mucosal defence +
Intestinal mucosal barrier function +
Mucosal inflammation † Apoptosis †

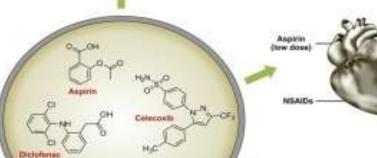


Respiratory tract complications

Aspirin exacerbated respiratory disease Mast cells/eosinophils: Cys-LTEs† PGI, + Pro-inflammatory cytokines†

Community acquired pneumonia Neutrophil recruitment and function + Necessary inflammation +

Viral RNA synthesis +



Prevention of thrombosis

Platelets: PGHS-1 irreversibly blocked

TxA, + Platelet aggregation +

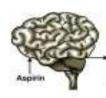
Endothelial cells: PGHS-1 reversibly blocked; but

restored in few hrs, PGI, prevails

Cardiovascular injury

Imbalance between TxA, and PGI, Mitochondrial dysfunction * Cardiac cell apoptosis*

Hypertension † Heart failure *



Intra-cerebral hemorrhage

Platelets: PGHS-1 irreversibly blocked TxA,+ Platelet aggregation+

Thrombotic events + Intra-cerebral microbleeding †

Popularly used representative RSAIDs



Hepatocellular injury

Mitochondrial uncoupling * Reactive oxidants *

MOS* ΔΨm+ Mitochondrial dysfunction *

Hepatocellular apoptosis *

Acute and chronic hepatotoxicity *



Renal injury

Collecting duct, Bowman's capsule: PGHS-1 + GFR +

Medullary interstitial cells of renal papillae: PGHS-2 +

Epithelial cells of ascending loop of Henle: PGHS-2 & Cells of macula densa: PGHS-2+

MOS! ΔΨm+ Mitochondrial dysfunction *

Renal cell apoptosis *

Sodium + Water retension +

Hypertension Nephritis

- Prevalencia del uso de **AINEs 12.8% en USA 2010** (al menos tres veces por semana durante 3 meses)
- Los consumidores crónicos de AINEs presentan una complicación severa GI por año en 1-2% de los casos

- Complicaciones en general en pacientes asintomáticos.
- La mortalidad total por sangrado GI ha bajado desde 1990, sinembargo los sangrados o perforaciones en pacientes tomadores de AINEs revelan mayor mortalidad comparado con quienes no lo consumen en un escenario clínico similar.
- El uso de **celecoxib** revela menor riesgo de sangrado recurrente comparado con Aines no selectivos y co-terapia con IBP. **Ambos pueden resangrar**
- Por lo tanto la recomendación del Colegio Americano de Medicina es que pacientes con sangrados previos que requieran AINES deberá ser tratado con una combinación de IBP e inhibidor de COX 2.

	Coxib		NSAID+PPI			Risk ratio	Risk ratio		
Study or subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, random, 95% CI	M-H, random, 95% CI		
Chan et al. [25]	3	64	6	66	10.4%	0.52 (0.13, 1.97)			
Chan et al. [24]	7	144	9	143	14.4%	0.77 (0.30, 2.02)			
Chan et al. [23]	20	116	26	106	20.2%	0.70 (0.42, 1.18)			
Chan et al. [22]	33	2238	115	2246	21.8%	0.29 (0.20, 0.42)	-		
Goldstein et al. [26]	42	426	38	428	21.4%	1.11 (0.73, 1.69)			
Lai et al. [27]	4	120	7	122	11.7%	0.58 (0.17, 1.93)			
Total (95% CI)	3108			3111	100.0%	0.61 (0.34, 1.09)			
Total events	109		201				1		
Heterogeneity: $t^2 = 0.3$	6; $\chi^2 = 23$	41, df=	5 (P=0.	0003);	$l^2 = 79\%$		+ + + + + + + + + + + + + + + + + + + +		
Test for overall effect: 2							0.1 0.2 0.5 1 2 5 10		

Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? Drugs Aging, 2019 Cyrus Cooper et al

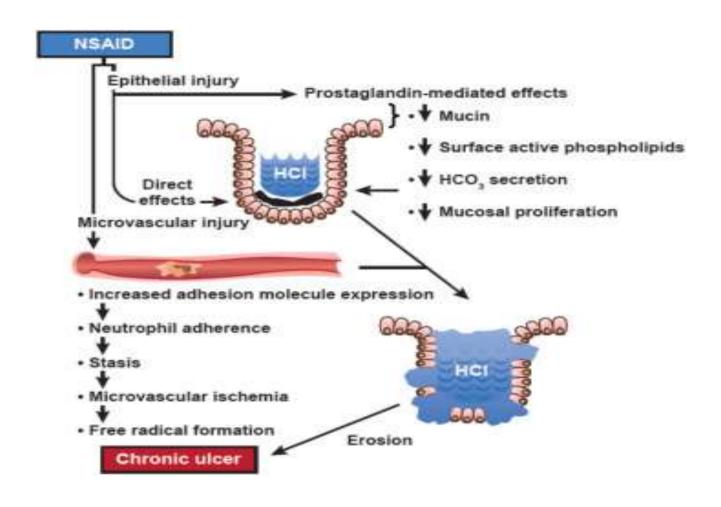
CLASIFICACION

SEGÚN EL COCIENTE DE SELECTIVIDAD DE INHIBICION DE LA COX2/COX1

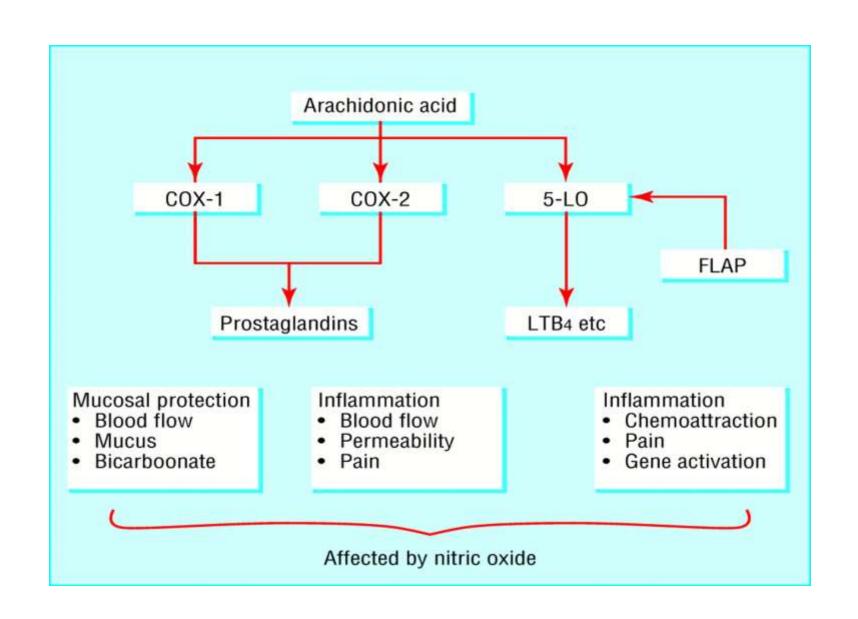
- Aines clásicos con selectividad inhibitoria preferencial sobre la COX1 y débil COX2 (indometacina, piroxicam, ketoprofeno, aspirina, ibuprofeno)
- Aines con selectividad no preferencial sobre la COX1 y COX 2 (sulindac, nabumetona, diclofenac, naproxeno)
- Aines con selectividad inhibitoria COX2 preferencial (nimesulida, etodolac, meloxicam, loxoprofeno)
- Aines con selectividad COX 2 especifica PRIMERA GENERACION: celecoxicb, rofecoxib.

SEGUNDA GENERACION: valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, etoricoxib

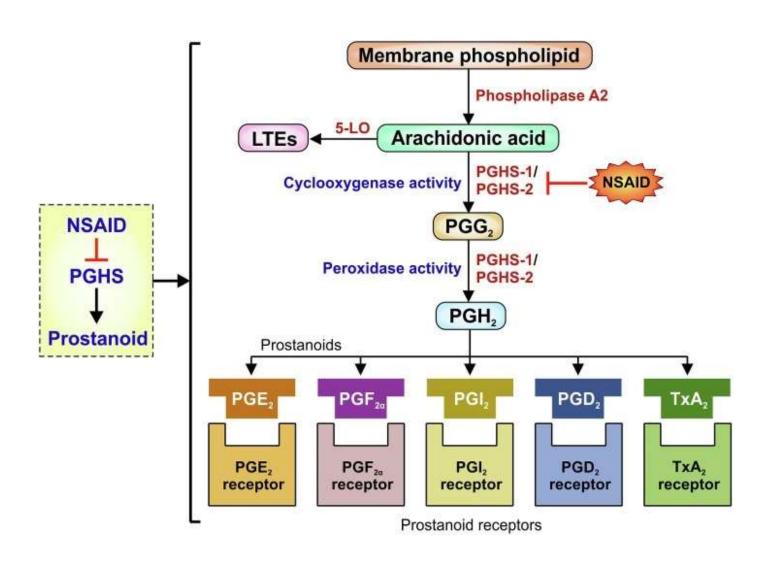
Mecanismos de injuria mucosa de AAS y AINEs en el tracto digestivo superior . Efectos directos e indirectos



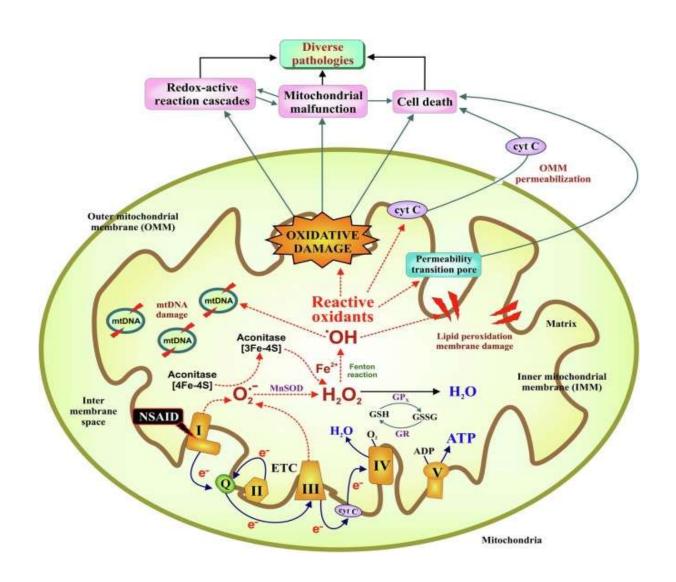
Normal GUT **Critical Illness** Acid Acid Loss of protective barrier, Loss of ability to repair: Ulceration and bleeding Acid is Repelled PROTECTIVE BARRIER O_2 Poor blood flow and Oxygen Delivery Good blood flow and Oxygen Delivery



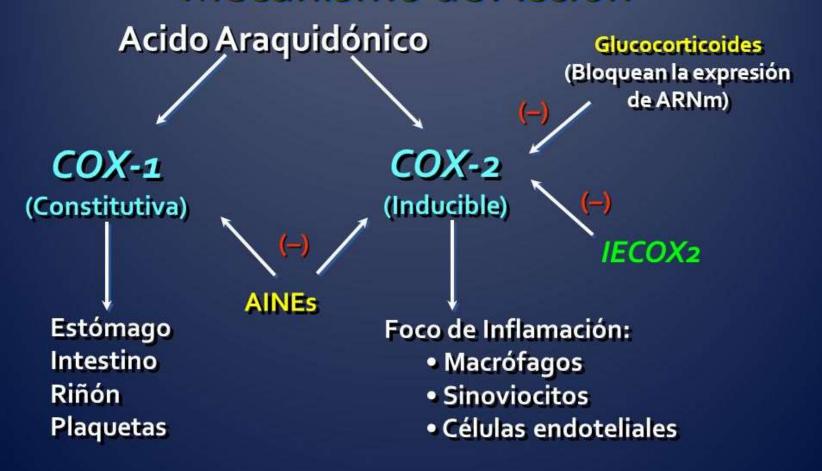
Fisiopatología: Inhibición de Prostaglandinas



Fisiopatología: Afectación Mitocondrial



Mecanismo de Acción



Los inhibidores selectivos de COX 2 como el rofecoxib, lumiracoxib y otros fueron retirados de la venta por efectos nocivos cardiovasculares

Los Aines inhibidores selectivos de la COX-2 aumentan el riesgo de sufrir un evento caridovascular trombótico, debido a:

 Falta de inhibición del tromboxán A 2 (TxA2) plaquetario (PG proagregante y vasoconstrictora)

 Inhibición de la prostaglandina I2 (PGI2) o prostaciclina de síntesis endotelial (PG con actividad antiagregante)

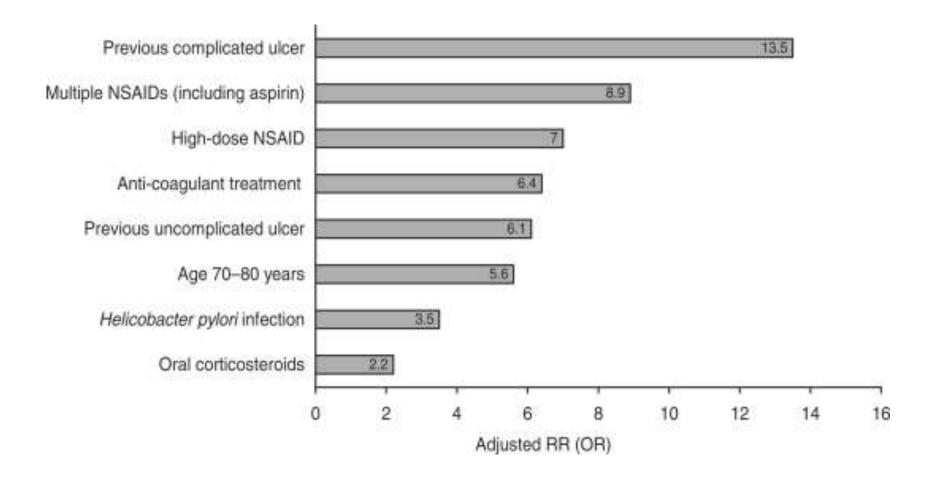
Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

Dr. Furones Mourelle J.A:, La Habana Mayo 2005

MENOR RIESGO DE GASTROLESIVIDAD

Celecoxib Aceclofenaco Ibuprofeno Rofecoxib Diclofenaco AAS Naproxeno Indometacina Ketoprofeno/Dexketoprofeno Meloxicam Piroxicam Ketorolaco.

MAYOR



L.E.Kristensen, A.K.Jacobsen, J.Askling y colaboradores,

Suecia, Dinamarca 2016

Safety of Etoricoxib, Celecoxib, and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Ankylosing Spondylitis and Other Spondyloarthritis Patients: A Swedish National Population-Based Cohort Study

- La exposición fue de 7.6% para Etoricoxib, 3.9% para Celecoxib y 71,2% para AINEs en general
- No existieron diferencias en los riesgos mayores para efectos adversos severos enfermedad cardiovascular, gastrointestinal o renal en los tres grupos expuestos.
- Pacientes no expuestos a AINEs tenían de base más comorbilidades y aumento en el riesgo de falla cardíaca congestiva durante el período en estudio
- El riesgo para eventos GI fué menor en los pacientes no expuestos.

Conclusión

Los eventos adversos serios en general fueron similares para AINEs no selectivos, Etoricoxib y celecoxib y en el rango de los espereable para pacientes con Espondilitis Anquilosante

Riesgo Gastrointestinal

	Bajo	Moderado	Alto
Bajo riesgo CV	AINEs solos (el menos ulcerogénico a la dosis mínima)	AINEs+IBPS/miso- prostol	Terapia alternativa si es posible o inhibidores de COX2 + IBPs/Misoprostol
Alto riesgo CV (bajas dosis de AAS)	Naproxeno+IBPs/Mis oprostol	Naproxeno+IBPs /Misoprostol	Evitar AINEs o inhibidores COX2 Usar terapias alternativas

Efecto de la gastroprotección para prevenir úlcera en tomadores de AINEs con antecedentes de ulcera peptica

Study or Subgroup	PPI		Placebo		Odds Ratio		Odds Ratio	
	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fix	ed, 95% CI
Chan 2007	0	137	12	136	11.0%	0.04 [0.00, 0.62]		
Sugano 2012 (Esome)	7	173	60	168	51.4%	0.08 [0.03, 0.17]	_	
Sugano 2012 (Lanso)	15	168	46	162	37.6%	0.25 [0.13, 0.46]	_	
Total (95% CI)		478		466	100.0%	0.14 [0.08, 0.22]	•	
Total events	22		118					
Heterogeneity: Chi2 = 6.2	3, df = 2	P = 0.0	4); I2 = 68	%			0.01 0.1	1 10 100
Test for overall effect: Z = 8.16 (P < 0.00001)								favours [Placebo]

Consenso MaastrichtV/Florence Gut 2016

Statement 7

El uso de aspirina y AINEs aumenta el riesgo de enfermedad ulcerosa en pacientes h.pylori positivos. Los anticoagulantes incluidos los de última generación, aspirina aumentan el riesgo de sangrado de los pacientes con UP.

Statement 8

Se debe testear h.pylori en pacientes que roman AAS y AINEs con historia de úlcera péptica.

Quimioprevención

Effects of chemopreventive agents on the incidence of recurrent colorectal adenomas: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled trials Veettil SK et al Malasia, Thailandia, USA

Los hallazgos de éste grupo confirman efectos benéficos de bajas dosis de aspirina en la recurrencia de cualquier tipo de adenoma, sinembargo su efecto en adenomas avanzados no es concluyente.

Inhibidores de COX-2 serían más efectivos en prevenir recurrencia de adenomas, pero hay una tendencia al aumento de recurrencia de adenomas luego de discontinuar su uso regular.

Onco Targets Ther. 2017 May 23;10:268d 9-2700

El uso de celecoxib si bien demuestra buenos resultados en QP de CCR debe ser utilizado con precaución dado sus riesgos a nivel cardiovascular.

Uso intermitente.

Se requieren más investigaciones con diversas dorgas como naproxeno, celecoxib para definir su efectividad en éste tema.

Lesiones Intestinales por AINEs

 La inhibición de las PGs y la disfunción mitocrondial secundaria al efecto tópico de los AINEs inducen enteropatía asintomática pero hay algunos pacientes que presentan úlceras complicadas y requieren intervención terapéutica. Como resultado se afecta la barrera mucosa intestinal que permite la invasión de las enterobacterias en la mucosa.

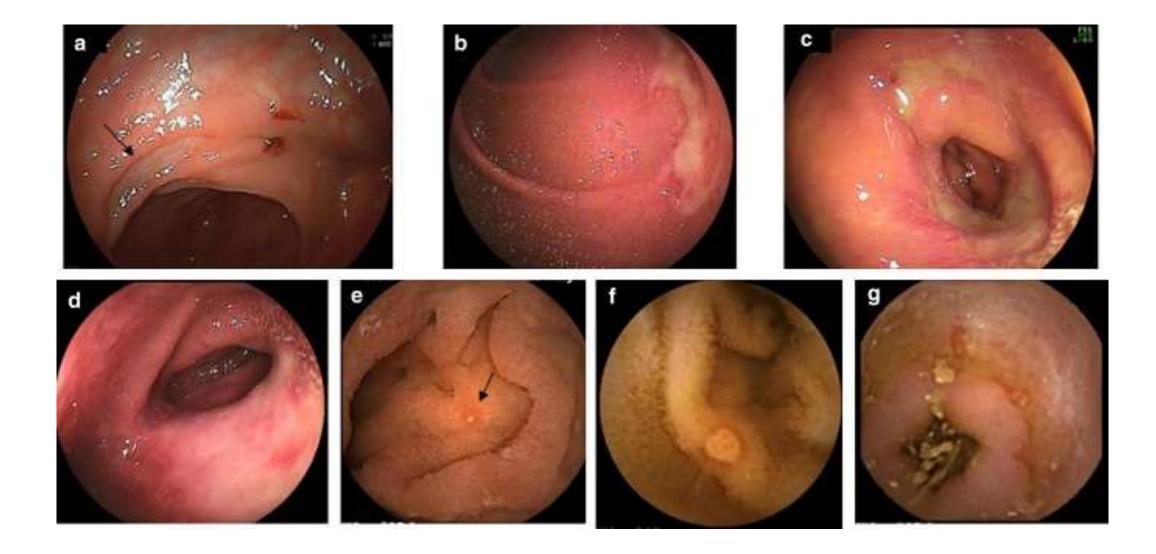
<u>J Gastroenterol.</u> 2020; 55(5): 481–495Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory druginduced small-bowel damage: a comprehensive review Toshio Watanabe et al.

Lesiones de intestino delgado inducidas por AINEs

- Incidencia 50% de tomadores crónicos de AINEs.
- Presentan anemia de difícil diagnóstico
- Lesiones tipo estenosis anular, úlceras, erosiones o congestión mucosa
- Diagnostico por TID, enterocápsula, enteroscopía con balón, test de permeabilidad, scintigrafía, test de excreción fecal con GR marcados con Indio 111, calprotectina
- Los inhibidores selectivos de COX2 reducen la incidencia
- Los IBPs no previenen estas lesiones
- Tratamiento habitual misoprostol
- Drogas en investigación antibióticos (rifaximina) y porbióticos (L.casei, bifidobacterium breve) terapia anti-citoquinas, drogas muco-protectoras gástricas rebamipide

Lesiones Intestinales por AINEs

- Existe un aumento de las lesiones intestinales por AINEs (entorpatía por ANIEs)
- En los últimos 10 años los pacientes reumáticos presentan disminución de eventos GI sintomáticos por AINES, y de hospitalizacion por complicaciones GI.
- Sinembargo las complicaciones por eventos GI del tracto digestivo bajo va en aumento.
- Los IBPs son inefectivos para prevenir dicho daño, algunos inhibidores selectivos de COX-2 tienen una tolerabilidad intestinal superior a los tradicionales.



Reflexiones finales I

- La injura mucosa GI asociada al uso de AINEs es un serio problema clínico y el porcentaje de complicaciones no disminuye con la duración de su uso.
- Hay varias estrategias y formulaciones que pueden disminuir el riesgo
 Gl. Pero no hay una terapia que provea un óptimo manejo del dolor y disminuya los riesgos para todos los pacientes.
- Además los efectos colaterales renales y CV de los AINEs deben ser considerados, reduciendo las complicaciones por riesgo GI.

Reflexiones finales II

 La tendencia sería realizar una terapia a medida de cada paciente. La búsqueda de nuevas terapias, las mejoras en la educación del paciente y del médico y la adherencia del paciente es necesario para mejorar los resultados.

 Mejor información acerca de los riesgos de los AINEs a corto plazo, incluyendo el sobreuso de AINEs de venta libre y una mayor frecuencia de uso de gastroprotección podría prevenir el desarrollo de lesiones GI