

## Perforación ileal por indometacina

R.F. Baldonado Cernuda, J.A. Álvarez Pérez, I. García Bear, N. Truán Alonso y J.I. Jorge Barreiro

Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital San Agustín de Avilés. Avilés. Asturias. España.

### RESUMEN

**Se presentan 2 casos clínicos de perforación de intestino delgado distal por indometacina. Ambos pacientes eran varones, utilizaban indometacina por vía oral y presentaron un abdomen agudo con peritonitis difusa secundaria a perforaciones localizadas en el borde antimesentérico del ileón terminal. Las lesiones histopatológicas de la pared intestinal demostraron infiltración transmural, congestión y hemorragia; su grado de gravedad estuvo relacionado con un mayor tiempo de administración y dosis de indometacina.**

### INDOMETHACIN-INDUCED ILEAL PERFORATION

**We present two cases of indomethacin-induced perforation of the distal small intestine. Both patients were male and undergoing oral indomethacin therapy. Both presented acute abdomen with diffuse peritonitis secondary to perforations located in the antimesenteric border of the terminal ileum. Histopathological lesions of the intestinal wall showed transmural infiltration, congestion, and hemorrhage; their severity was related to higher doses and longer duration of indomethacin therapy.**

### INTRODUCCIÓN

El uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) está muy generalizado entre la población, y se han descrito efectos indeseables de tipo gastroduodenal (gastritis, hemorragia y perforación) hasta en el 15-20% de los casos. Sin embargo, aunque con menor frecuencia

a nivel clínico, también se han observado alteraciones del intestino delgado, entre las que cabe destacar estenosis, ulceraciones, diarrea, perforación y atrofia vellositaria<sup>1</sup> y del colon, como colitis inespecíficas, colitis colágena, eosinofílica o seudomembranosa, diarreas crónicas, ulceraciones y estenosis tipo diafragma<sup>2,3</sup>.

La indometacina es un AINE con gran efectividad clínica y amplia utilización en nuestro medio. Presentamos 2 casos, que consideramos excepcionales, correspondientes a pacientes adultos tratados en nuestro servicio con peritonitis secundaria a perforación ileal achacable, en ambos casos, a la toma de indometacina.

### OBSERVACIONES CLÍNICAS

#### Caso 1

Varón de 47 años que acude a urgencias en agosto de 2001 por dolor abdominal y grave deterioro del estado general. Antecedentes personales de hepatitis A en la infancia, espondilitis anquilopoyética y pioderma gangrenoso de más de 10 años de evolución, síndrome depresivo; toma diariamente durante los últimos 6 años indometacina «a demanda», con dosis en torno a 150-200 mg/día, omeprazol (20 mg /24 h) y paroxetina (30 mg/24 h), y refiere hábito intestinal de una deposición cada segundo día. Presentó un cuadro diarréico de 12 días de evolución y 6-8 deposiciones/día; en los últimos 4 días comenzó con deterioro progresivo de su estado general, dolor abdominal difuso y náuseas sin vómitos. La exploración reveló deshidratación, caquexia y grave afectación general, con abdomen distendido, timpanizado y peritonismo difuso. Hemograma: hemoglobina, 12,38 mg/dl; hematocrito, 35,7 %; leucocitos, 9.300 (56% cayados). Estudio de la coagulación: tasa de protrombina, 66%; plaquetas, 160.000. Radiografía simple de abdomen: neumoperitoneo y edema de asas.

La laparotomía de urgencia puso en evidencia una peritonitis evolucionada con un tramo de 40 cm de ileón terminal y colon ascendente con intensa afectación inflamatoria de la pared y múltiples perforaciones en el borde antimesentérico del ileón. Se practicó resección ileocecal con cierre de colon ascendente e ileostomía. El postoperatorio cursó inicialmente con sepsis, neumonía basal derecha e infección de herida quirúrgica. Fue tratado con nutrición parenteral, ventilación mecánica y antibioterapia de amplio espectro (imipenem y ciprofloxacino), y fue dado de alta a los 35 días del postoperatorio.

Los cultivos de *Salmonella typhi* fueron negativos y la anatomía patológica describió una pieza de 88 cm (intestino delgado y colon ascendente) con múltiples soluciones de continuidad y pared notablemente adelgazada y frágil. A nivel microscópico se observó proliferación y congestión vascular, hemorragia e inflamación transmural (polimorfonucleares), además de edema y congestión vascular con tejido de granulación en la lámina propia (delgado). Ganglios linfáticos del mesenterio con cambios reactivos.

Correspondencia: Dr. R.F. Baldonado Cernuda  
Cardenal Cienfuegos, 2. Esc. 2, 8.<sup>o</sup> D.  
33007 Oviedo. España.  
Correo electrónico: baldonado@telecable.es

Recibido el 12-5-2003; aceptado para su publicación el 29-8-2003.

## Caso 2

Varón de 74 años que acude a urgencias en septiembre de 2002 por cuadro de abdomen agudo. Antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infarto agudo de miocardio (mayo 2002) que precisó bypass coronario. Hábito intestinal de una deposición/día. Reingresó en junio por síndrome de Dressler. Desde entonces está sometido a tratamiento con indometacina a dosis de 25 mg/8 h. Refirió malestar abdominal con vómitos ocasionales durante varias semanas y dolor intenso generalizado «en puñalada» desde dos horas antes de acudir a urgencias. A la exploración presentaba mal estado general con tendencia a la hipotensión y vientre en tabla. El hemograma mostró 5.600 leucocitos (59% cayados) con las series roja y plaquetaria normales, y en la tomografía computarizada se observó neumoperitoneo, con mínima cantidad de líquido libre y edema de asas.

Fue intervenido de urgencia, y se encontró una peritonitis difusa con afectación inflamatoria de unos 35 cm de ileon terminal, con mesenterio normal y una perforación milimétrica en el borde antimesentérico a unos 20 cm de la válvula ileocecal. Se realizó resección del tramo afectado con anastomosis L-L. El postoperatorio cursó con inestabilidad hemodinámica secundaria a sepsis y absceso de pared abdominal; se le trató con nutrición parenteral total y antibioterapia de amplio espectro (ceftriaxona, clindamicina y vancomicina), y fue dado de alta a los 25 días del postoperatorio. Los cultivos fueron negativos para *Mycobacterium tuberculosis* y *S. typhi*. El estudio histopatológico de la pieza quirúrgica reveló una inflamación transmural por leucocitos polimorfonucleares, células plasmáticas y linfocitos, con monocitos y macrófagos fundamentalmente en la túnica muscular propia, edema moderado de la submucosa y úlceras con morfología fisuriforme y bordes delimitados por tejido de granulación.

## DISCUSIÓN

La indometacina es un AINE de naturaleza ácida derivado del ácido indolacético, que presenta de forma bien conocida una toxicidad gastrointestinal con un riesgo intermedio de gastrolesividad (hemorragia y perforación), cuando se le compara con otros tipos de AINE<sup>4</sup>. Los mecanismos básicos de lesión sobre la mucosa gastroduodenal están bien documentados, y se menciona una acción directa sobre la propia mucosa que provoca pérdida de la permeabilidad y alteración del intercambio iónico, reducción de la microcirculación e inhibición de la producción de moco y de la secreción de bicarbonato. Sin embargo, son mucho menos conocidos sus efectos sobre el intestino distal<sup>4,5</sup>, y no existen estudios que diferencien unos AINE de otros con respecto a las lesiones descritas a dicho nivel<sup>6</sup>.

Entre las complicaciones del intestino distal relacionadas con indometacina, a diferencia de los estudios experimentales, las aportaciones clínicas de perforación son muy escasas en la literatura<sup>7,8</sup>, excepto las descritas en recién nacidos con el llamado síndrome de «perforación espontánea intestinal idiopática», entidad bien diferenciada respecto de la «enterocolitis necrosante»; en aquella la solución de continuidad se localiza siempre en el borde antimesentérico del ileon terminal, como ocurrió en los casos que presentamos<sup>9</sup>.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que los AINE inducirían la lesión del intestino delgado no han sido bien establecidos, ya que a diferencia de lo que ocurre a nivel gastroduodenal, donde el ambiente ácido desempeñaría un destacado papel en la agresión de la mucosa, en el intestino distal se postula un efecto tóxico directo de los metabolitos activos del fármaco sobre elementos subcelulares del epitelio, con la conjunción de la entrada de bilis, enzimas y gérmenes, lo que provocaría una reacción in-

flamatoria en la que representarían un destacado papel la acción lesiva de los mediadores tisulares de la inflamación, la emigración de neutrófilos, así como la modificación de la contractilidad de la pared intestinal<sup>10-12</sup>.

Las lesiones histopatológicas descritas son de tipo inflamatorio inespecífico<sup>6-8</sup>, tal como ocurrió en nuestros pacientes, en los que las alteraciones corresponden básicamente a inflamación transmural, infiltración leucocitaria, congestión vascular y hemorragia. Por otra parte, la negatividad de los cultivos descartaría lesiones específicas de salmonelosis o tuberculosis intestinal. Un diagnóstico diferencial a considerar pudiera establecerse con la enfermedad de Crohn con perforación libre, sobre todo en el primero de los 2 casos, en el que se asocian espondilitis anquilopoyética y pioderma gangrenoso de larga evolución. Sin embargo, aunque no puede descartarse con absoluta seguridad, el aspecto macroscópico intraoperatorio y la inespecificidad de las lesiones histológicas con ausencia de microabscesos crípticos y granulomas, no parecen corresponder con hallazgos típicos de dicha enfermedad<sup>13</sup>.

En uno de los pacientes se observaron úlceras mucosas asociadas a una perforación puntiforme; en el otro caso, el grado de afectación era más importante y presentó multitud de perforaciones. En este sentido, parece que el grado de gravedad de las lesiones en ambos casos sugiere una asociación con la dosis y el tiempo de administración de indometacina, ya que el paciente con mayor afectación intestinal había estado utilizando altas dosis de indometacina durante años, mientras que en el segundo caso sólo tomó indometacina durante 3 meses.

Por último, cabe mencionar que la vía de administración en nuestros pacientes fue en ambos casos la oral y que las lesiones del intestino distal por AINE por esta vía han sido descritas, en gran medida, asociadas a fórmulas galénicas de liberación retardada<sup>8</sup>, aunque también se han descrito lesiones en otras formas y vías de administración por el efecto de la liberación de metabolitos conjugados excretados en la bilis de la circulación enterohepática<sup>14</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kwo PY, Tremaine WJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy: case discussion and review of the literature. Mayo Clin Proc 1995;70(1):55-61.
- Aguirre Palacio A, Romero Gómez M, Grilo Reina A, Rafel Rivas E. Úlcera ileal y estenosis colónica tipo diafragma por diclofenaco. Gastroenterol Hepatol 1999;22(5):232-4.
- Robert J, Nebreda J, Sanuy B, Peña MC, Juan-Creix A, Charte A. Diarrea crónica por indometacina. Rev Esp Enf Digest 2002; 94:565-6.
- Rodríguez de la Serna A. Diferencias de toxicidad gastrointestinal de los distintos tipos de AINE. Gastroenterol Hepatol 1998; 21(Supl 3):42-8.
- Guarner F. Mecanismo de la toxicidad directa de los AINE. Gastroenterol Hepatol 1998;21(Supl 3):2-8
- Lanas Arbeloa A, Serrano Aulló MT. Enteropatía por AINE. AINE 1997;1:37-43.

7. Forshaw MJ, Zayyan K, Power DM. NSAID-induced small bowel perforation. *ANZ J Surg* 2001;71(4):255-6.
8. Day TK. Intestinal perforation associated with osmotic slow release indomethacin capsules. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6406):1671-2.
9. Pumberger W, Mayr M, Kohlhauser C, Weninger M. Spontaneous localized intestinal perforation in very-low-birth-weight infants: a distinct clinical entity different from necrotizing enterocolitis. *J Am Coll Surg* 2002;195(6):796-803.
10. Stadnyk AW, Dollard C, Issekutz TB, Issekutz AC. Neutrophil migration into indomethacin induced rat small intestinal injury is CD11a/CD18 and CD11b/CD18 co-dependent. *Gut* 2002;50(5):629-35.
11. Antoon JS, Perry MA. Role of neutrophils and mast cells in acute indomethacin-induced small bowel injury in the rat. *J Gastroenterol* 1997;32(6):747-57.
12. Lu YF, Mizutani M, Neya T, Nakayama S. Indomethacin-induced lesion modifies contractile activity in rat small intestines. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(5):445-50.
13. Nos P, Pastor M, Hoyos M, Ponce J, Berenguer J. Perforación intestinal libre como forma de inicio y como complicación en la evolución de la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol* 1998;21:129-32.
14. Beltrán B, Moreno L, Esplugues JV. Bases farmacológicas de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. *Gastroenterol Hepatol* 1996;18(9):478-88.