

---

# Enteropatia per fàrmacs

---

PID\_00262549

Dra. Maria Esteve

---

Temps mínim de dedicació recomanat: 2 hores

---



**Dra. Maria Esteve**

Llicenciada en Medicina i Cirurgia per la Universitat de Barcelona en 1982. Doctora en Medicina i Cirurgia per la Universitat de Barcelona en 1991 Cap de Servei Aparell Digestiu en de l'Hospital Universitari Mútua de Terrassa des de l'any 2012. Professora associada de la Universitat de Barcelona des de l'any 2012. Investigadora principal del Grup de Recerca en malalties inflamatòries de l'Aparell Digestiu «Immunologia intestinal i celiaquia» i del CIBERehd des de l'any 2017.

# Índex

<b>Introducció.....</b>	<b>5</b>
<b>Objectius.....</b>	<b>7</b>
<b>1. Fisiopatologia de les lesions produïdes per fàrmacs.....</b>	<b>9</b>
<b>2. Presentació clínica, localització de les lesions intestinals induïdes per fàrmacs i claus per al diagnòstic.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Enteropatia per AINE.....</b>	<b>13</b>
<b>4. Enteropatia per olmesartan.....</b>	<b>14</b>
4.1. Cas clínic .....	14
4.2. Diagnòstics finals .....	16
<b>5. Enteropatia per inhibidors del control de la immunitat (<i>immune checkpoint inhibitors</i>).....</b>	<b>17</b>
5.1. Cas clínic .....	17
5.2. Diagnòstic final .....	18
<b>Abreviatures.....</b>	<b>19</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>20</b>



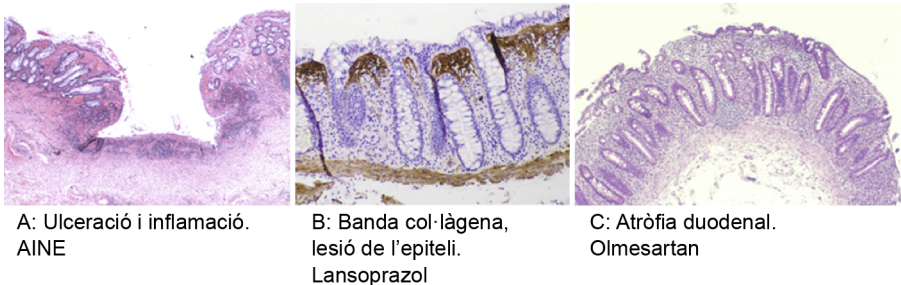
## Introducció

La resposta de l'organisme a diferents noxes és molt estereotipada. En aquest sentit, la lesió que molts fàrmacs poden ocasionar a l'intestí reproduceix patrons de resposta com els que s'observen en malalties ben caracteritzades, com la malaltia inflamatòria intestinal (MII), la malaltia celíaca, la colitis microscòpica o la isquèmia intestinal.

En la figura 1 es detallen tres dels quatre grans patrons clínico-morfològics de lesió produïda per fàrmacs a l'intestí:

- 1) A. Patró de tipus MII com el que es produeix per antiinflamatoris no esteroïdals (AINE);
- 2) B. Patró de colitis microscòpica, com el produït per lansoprazol i
- 3) C. Patró de tipus esprue com l'induït per olmesartan. Una altra lesió prototípica és la induïda per un mecanisme d'isquèmia com la que pot fer el sumatriptan o els anovulatoris.

Figura 1. Patrons clínico-morfològics



Imatges cedides pel Dr. A. Salas. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

L'espectre de manifestacions clíniques pot ser, consegüentment, molt ampli i variable: diarrea, restrenyiment, nàusees i vòmits, dolor abdominal, rectorràgia o síndrome de malabsorció. Les característiques del diagnòstic anatomo-patològic es detallen a la taula 1.

Els errors en el diagnòstic no són infreqüents i les raons principals són:

- la inespecificitat de les lesions,
- la inexistència de relació temporal clara amb l'administració del fàrmac en algunes ocasions,
- l'aparició en pacients polimedicats, que fan difícil aïllar un efecte concret i
- la impossibilitat d'establir una relació causa-efecte entre l'administració del fàrmac i l'aparició de la lesió.

Aquesta última condició gairebé no es compleix mai, perquè quan un fàrmac es relaciona amb alta probabilitat amb una condició patològica es fa difícil reintroduir-lo per tal de confirmar-ne la causalitat, sobretot quan la lesió produïda és greu.

Taula 1: Lesions anatomo-patològiques induïdes per fàrmacs

Lesió macroscòpica	Lesió microscòpica
Ulceració Fibrosi (estenosi, "diafragmes") Inflamació Isquèmia	Apoptosi Vacuolització citoplasmàtica Increment de limfòcits intraepiteliais Melanosi coli Eosinòfils Atròfia Mitosis aberrants (en anell)

## Objectius

Establir les principals **claus del diagnòstic** de l'enteropatia per fàrmacs.

La seva identificació és essencial ja que es tracta en general d'una lesió reversible després de la retirada del fàrmac.





## 1. Fisiopatologia de les lesions produïdes per fàrmacs

El mecanisme subjacent de la lesió intestinal és desconegut o només parcialment conegut en una gran proporció de fàrmacs. Els mecanismes més importants són:

- **Efecte directe del fàrmac** i els seus metabòlits (p. ex. sulfat de ferro via oral).
- **Efecte indirecte per reactivació d'infeccions**, com per exemple la reactivació d'infeccions víriques per immunosupressors (citomegalovirus) o la substitució de la flora normal per patògens com *Clostridium difficile* a causa d'antibiòtics.
- **Reaccions per hipersensibilitat** (p. ex. colitis hemorràgica produïda per derivats de la penicil·lina). Donen lloc a la formació de complexos immunes que es dipositen als vasos sanguinis ocasionant vasculitis per hipersensibilitat.
- **Lesions per isquèmia de vasos mesentèrics** per trombosi (p. ex. contraceptius orals).
- **Inducció de mort cel·lular** per mecanismes de necrosi, apoptosi o autofàgia. Molts agents quimioteràpics exerceixen l'efecte terapèutic per inducció de mort cel·lular dels teixits tumorals. Aquest mateix efecte es produeix també sobre les cèl·lules epitelials normals del tracte digestiu, que tenen un recanvi cel·lular molt ràpid, i provoquen aquest efecte col·lateral. En segon terme, la pèrdua de la integritat de la barrera intestinal dona lloc a una invasió de la mucosa pels bacteris intestinals i empitjora la lesió. Exemples d'aquest tipus de toxicitat són els produïts pel cisplatí i derivats, intercaladors d'ADN com la doxorubicina, antimetabòlits com el 5-fluorouracil o la capecitabina i agents alquilants com el melfalan, el clorambucil o la ciclofosfamida.
- **Interferència amb els mecanismes de proliferació**. L'efecte sobre la mucosa intestinal acaba essent similar a l'anterior, ja que es produeix una pèrdua de la integritat de la barrera intestinal per disminució de la proliferació. Alguns agents quimioteràpics com els taxans –placlitaxel o docetxel– o la colxicina frenen o aturen la mitosi donant lloc a l'aparició de mitosis en anell. La presència d'aquestes mitosis aberrants amb l'antecedent de la presa del fàrmac són la clau del diagnòstic. Les cèl·lules que les contenen no s'han de confondre amb cèl·lules displàsiques.
- **Activació del sistema immune**. Recentment s'ha descrit la toxicitat intestinal per fàrmacs com l'ipilimumab (anti-CD20) usat pel tractament del melanoma i que basa el seu efecte terapèutic en una activació del sistema immune contra el tumor. En un 20% de pacients indueix una colitis inespecífica o similar a la colitis ulcerosa.
- **Inhibició dels enzims COX1 i COX2**. Un dels mecanismes més importants de dany intestinal per aspirina i AINE es considera que és la inhibi-

ció no selectiva de COX1 i COX2. Els AINE interactuen també amb els fosfolípids i desacoblen la fosforilació oxidativa mitocondrial, que inicia canvis bioquímics disminuint la funció de la barrera gastrointestinal. Al final de la unitat es proporciona una revisió recent i exhaustiva sobre els mecanismes de lesió per AINE.

- **Mecanisme de resposta immune mediada per cèl·lules.** L'exemple més característic és l'atròfia duodenal produïda per olmesartan. Té alguns mecanismes fisiopatològics compartits amb la malaltia celíaca (major proporció de gens de predisposició i de marcadors duodenals de celiaquia potencial –limfòcits gammadelta– i transglutaminasa 2 en una proporció superior a l'esperable a la de la població general) i increment de IL-15 i inhibició de TGF $\beta$ .

## 2. Presentació clínica, localització de les lesions intestinals induïdes per fàrmacs i claus per al diagnòstic

L'anamnesi detallada dels fàrmacs i la situació clínica que n'ha provocat l'administració són bàsics per a establir el diagnòstic d'enteropatia per fàrmacs. La localització de les lesions i les troballes anatomopatològiques també ajudaran a fixar-ne el diagnòstic. En aquest sentit, la presència de cossos apoptòtics o mitosis aberrants, o la presència de dipòsits del fàrmac lesiu (cristalls de kayexalat –resina d'intercanvi iònic– per exemple) seran de gran valor diagnòstic.

En part, per aquest motiu, les millors revisions d'enteropatia per fàrmacs han estat escrites per patòlegs. Al final de la unitat es proporcionen algunes d'aquestes revisions que contenen imatges anatomopatològiques molt representatives. De tota manera, el patòleg difícilment ens podrà ajudar en el diagnòstic si la informació clínica no és completa.

Alguns fàrmacs poden produir lesió a llarg de tot el tracte digestiu i l'exemple més característic són els AINE. Les lesions inflammatòries induïdes per fàrmacs a l'esòfag i a l'estómac ja s'han tractat al segon curs d'especialització (assignatura I): esofagitis induïda per fàrmacs (Dr. Miguel Martínez Guillen) i prevenció i tractament de les lesions per AINE (Dra. Pilar García Iglesias).

Igual que amb el diagnòstic diferencial de la MII, el diagnòstic diferencial de l'enteropatia per fàrmacs ha d'excloure la presència d'enteropatògens com a causa de la inflamació. En algun cas, com la colitis per *Clostridium difficile*, que apareix després de l'administració d'antibiòtics, és el propi patògen el responsable de la lesió.

A la taula 2 es detalla la localització i el tipus de lesió induïda per diferents fàrmacs.

Taula 2: Tipus de lesió induïda per fàrmacs i la seva localització a l'intestí

Budell prim	<b>Tipus MII:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erosions, úlceres,</li> <li>• perforació,</li> <li>• estenosis,</li> <li>• diafragmes, (estenosis en anell)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AINE, AAS, CLK, sulfat de Fe,</li> <li>• antimetabòlits, alquilants, taxans, colxicina,</li> <li>• kayexalat, micofenolat,</li> <li>• AINE</li> </ul>
	<b>Tipus esprue:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• atròfia parcial o total</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sartans (olmesartan)</li> </ul>

Còlon	<b>Tipus MII:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• erosions, úlceres,</li> <li>• perforació,</li> <li>• estenosis,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AINE</b>, AAS,</li> <li>• CLK, enzims pancreàtics,</li> <li>• fàrmacs biològics<sup>†</sup></li> </ul>
	<b>Colitis microscòpica<sup>**</sup></b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• AAS, <b>AINE</b>, clozapina, lansoprazol,</li> <li>• omeprazol /esomeprazol,</li> <li>• sertralina, ticlopidina</li> </ul>
	Altres: colitis neutropènica Perforació diverticular Colitis isquèmica Colitis activa focal		<ul style="list-style-type: none"> <li>• cisplatí, adriamicina, vincristina, antimetabòlits (5-fluorouracil),</li> <li>• <b>AINE</b>, corticoides,</li> <li>• <b>AINE</b>, digital, diürètics, ergotamina, cocaïna, kayexalat, sumatriptan, dopamina, alfa-interferon, metisergida,</li> <li>• <b>AINE</b>, NaPO4</li> </ul>

<sup>†</sup> Tractaments biològics antineoplàstics: anti-limfòcits T citotòxics associats a antígen 4 (CT-LA-4) -ipilimumab, tremelimumab-, antimort cel·lular programada (PD-1) -nivolumab, pembrolizumab, lambrolizumab-, rituximab, bezacizumab, idelalisib.

<sup>\*\*</sup> El paper dels fàrmacs en la colitis microscòpica s'abordarà en una altra unitat d'aquest curs d'especialització (Dr. Eduard Cabré).

### 3. Enteropatia per AINE

Com es pot veure en la Taula 2, els AINE i també l'AAS poden ocasionar lesions a la totalitat del budell i com ja s'ha esmentat és una lesió de tipus MII que en ocasions en fa difícil el diagnòstic diferencial.

En un estudi en què s'avaluaren gairebé vint mil ingressos hospitalaris es va detectar que les reaccions adverses als fàrmacs representaven un 5% del total d'ingressos, i d'aquests, un 23% varen ser a causa d'AINE. L'AAS va ser responsable del 18% d'ingressos per sagnat gastrointestinal. Una edat avançada (>60 anys) i els hàbits tòxics (alcohol i tabac) incrementen el risc d'enteropatia per AINE.

D'altra banda un 25% dels consumidors crònics d'AINE presentaran erosions o úlceres al llarg del tracte digestiu. La generalització de l'ús de la càpsula endoscòpica i l'enteroscòpia assistida per balons ha permès veure que les lesions intestinals per AINE són molt freqüents en els consumidors crònics. La prevenció de les lesions per AINE a l'intestí prim és un tema no resolt. De fet, estudis experimentals en animals i estudis de cohorts retrospectius suggereixen que l'administració d'inhibidors de la bomba de protons (IBP), que protegeixen de les lesions per AINE al tracte gastrointestinal superior, poden empitjorar l'enteropatia per AINE al budell prim. S'ha postulat que el sobrecreixement bacterià facilitat pels IBP, a causa de la reducció de l'àcid, seria responsable de la lesió directa sobre l'enteròcit, ja que hi produeix erosió i ulceració.

Els inhibidors selectius de la COX2 produeixen menys lesions intestinals, però també en produeixen. Una revisió sistemàtica recent sobre l'ús de celecoxib a l'artritis reumatoide comparant 200 o 400 mg amb placebo o amb AINE demostra que AINE i inhibidors selectius de la COX2 són igualment efectius en el control del dolor i que els inhibidors selectius de la COX2 ocasionen menys lesions que els AINE, no només a l'estómac, sinó també als intestins. Els efectes adversos cardiovasculars depenen de les característiques de cada fàrmac. En aquest sentit, són menors amb celecoxib que amb la majoria dels AINE convencionals. Per tant, en pacients amb risc de lesions gastrointestinals o en pacients amb MII que precisen AINE s'haurien d'administrar sempre inhibidors selectius de la COX2.

## 4. Enteropatia per olmesartan

Al contrari dels AINE, l'enteropatia per olmesartan és molt poc freqüent, però, si no es reconeix precoçment i no es retira el fàrmac, pot ser molt greu. Per això, és molt important que la coneguem i la sospitem. La clínica es caracteritza per diarrea greu que obliga a l'ingrés en unitats de cures intensives en una gran proporció de casos per insuficiència renal i trastorns hidroelectrolítics.

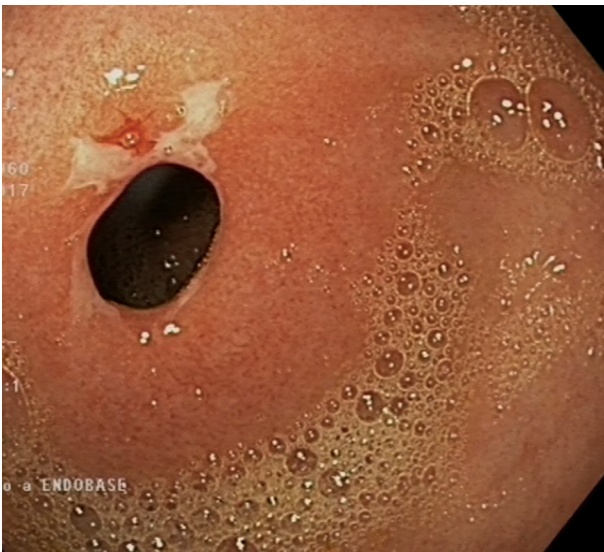
L'afectació de l'estat general és devastadora (pèrdua de pes, malestar general i diarrea profusa). La lesió histopatològica més característica és l'atròfia duodenal completa, però tot el tracte digestiu pot estar afectat per l'efecte tòxic de l'olmesartan (colitis i gastritis limfocítica, esprue col·lagen i colitis col·làgena). Un estudi epidemiològic fet a l'àrea de Terrassa (250.000 habitants) entre els anys 2011-2014 va demostrar que la incidència oscil·lava entre 0 a  $22 \times 10^4$  habitants (900 a 1400 tractaments/any). És per tant un efecte advers poc freqüent, que no justifica retirar el fàrmac del mercat, tal com s'ha fet en alguns països. És un bon fàrmac antihipertensiu, però cal conèixer-ne el perfil de seguretat i retirar-lo precoçment si s'hi detecta toxicitat. Alguns d'aquests pacients tenen marcadors de predisposició per malaltia celíaca o de celiàquia potencial, i en fa més difícil el diagnòstic diferencial. No és infreqüent que tinguin antecedents de malalties autoimmunitàries o activació de malalties autoimmunitàries durant el tractament, fet que empitjora encara més el quadre clínic. **La resposta a la dieta sense gluten és nul·la, independentment dels marcadors de celiàquia potencial i la mucosa intestinal es normalitza amb la retirada del fàrmac.**

### 4.1. Cas clínic

Pacient de cinquanta-set anys diagnosticat d'espondiloartritis anquilopoètica B27+ amb afectació axial i perifèrica l'any 2003. Entre 2003 i 2018 va rebre tractament de manera seqüencial amb infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept i secukinumab, generalment combinat amb metotrexat 15 mg, sense aconseguir un bon control. **Des de fa anys pren AINE diàriament: ibuprofèn, diclofenac i més recentment naproxèn 500 mg dos cops al dia.** És hipertens des de fa quinze anys i per mal control de la TA es canvià amlodipino 10 mg/dia per Balzak® (**olmesartan 40 mg/5 mg amlodipino**) al gener de 2015. L'any 2013 va tenir un AVC isquèmic i s'inicià **AAS 300 mg amb gastroprotecció amb omeprazol 20 mg/dia**. Al 2017 es visita al digestiu per diarrea aquosa abundant (deu deposicions sense productes patològics), dolor abdominal i pèrdua de 20 Kg en vuit mesos. Analítica: Hb 9,5g/dl, VCM 89,1, albúmina 27,2 g/L, funció renal, ionograma, calci, fosfats, àcid fòlic i vitami-

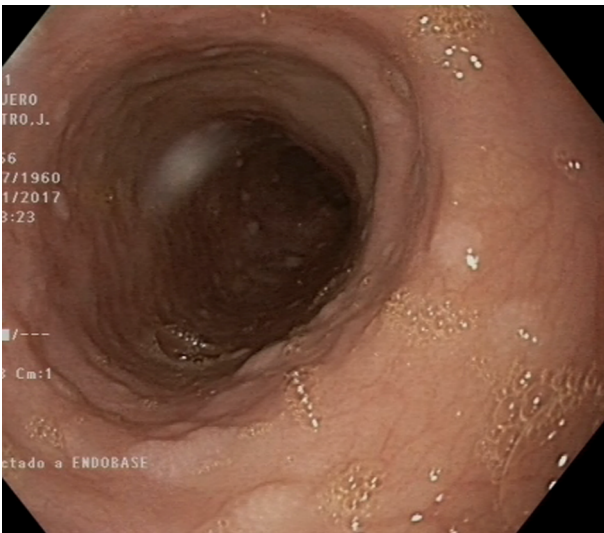
na B<sub>12</sub> normals, PCR 19,6 mg/L, calprotectina fecal 310 mcg/g. Serologia de malaltia celíaca negativa. La gastroscòpia mostrà antritis i duodenitis i pèrdua de les vellositats del duodè amb mucosa fistonada. Biòpsia duodenal: atròfia subtotal Marsh 3B (Ensari 2) amb increment aïllat de limfòcits TCR gamma-delta (15,3%). La colonoscòpia fou normal i les biòpsies esglaonades van mostrar colitis limfocítica. Es retirà Balzak® (canvi per enalapril 40 mg) i naproxè (canvi per celecoxib 200 mg/dia). Es produí una millora clínica amb recuperació del pes però persistència de dues deposicions toves i dolor abdominal còlic. Una gastroscòpia de control va mostrar mucosa gàstrica i duodenal normal. Biòpsia duodenal: Enteritis limfocítica (Marsh 1, Ensari 1). Es practicà una càpsula endoscòpica que mostrà vàries ulceracions circumferencials al duodè distal i al jejú proximal compatibles amb ulceracions per AINE.

Figura 2. Erosió circumferencial pilòrica



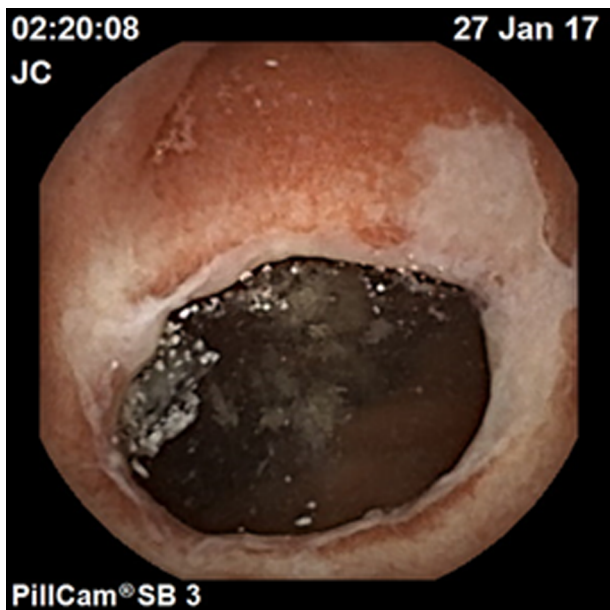
Imatges cedides per la Dra. Diana Horta. Servei d'Aparell Digestiu. Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

Figura 3. Mucosa duodenal atròfica fistonada



Imatges cedides per la Dra. Diana Horta. Servei d'Aparell Digestiu. Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

Figura 4. Ulceració a jejú proximal



Imatges cedides per la Dra. Montserrat Aceituno. Servei d'Aparell Digestiu. Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

#### 4.2. Diagnòstics finals

Atròfia duodenal per olmesartan. Colitis limfocítica per olmesartan i AINE.  
Enteropatia per AINE i AAS amb afectació d'estómac, duodè i jejú.

Aquest cas és un bon exemple d'efectes adversos múltiples sobre el tracte digestiu en pacients polimedicats.



## 5. Enteropatia per inhibidors del control de la immunitat (*immune checkpoint inhibitors*)

Els fàrmacs que bloquegen les proteïnes CTLA-4 -ipilimumab, tremelimumab- i PD-1- nivolumab, pembrolizumab, lambrolizumab- tenen un paper important en la regulació, proliferació i tolerància dels limfòcits T citotòxics. S'utilitzen per al tractament del melanoma metastàtic i més recentment per al tractament del carcinoma renal i determinats tumors de pròstata. S'utilitzen sols o en combinació (anti CTLA-4 + anti PD-1), fet que en millora l'eficàcia però també n'augmenta la toxicitat. Els òrgans més afectats per la seva toxicitat són la pell, les glàndules endocrines, el fetge, i el tracte digestiu.

Es preveu que les indicacions dels *immune checkpoint inhibitors* s'expandiran en els propers anys a altres tipus de tumors i, per tant, cal conèixer-ne les complicacions que requereixen un maneig específic, no només la retirada del fàrmac.

El diagnòstic s'estableix per la relació amb l'administració del fàrmac, però, tal com passa amb la MII, cal descartar la coexistència d'enteropatògens i sobreinfeccions virals (citomegalovirus, per exemple). El nivell de gravetat de la toxicitat sobre l'intestí es detalla a la taula 3 i determina l'actuació terapèutica. En casos molt greus pot produir megacòlon tòxic i perforació. El tractament immunosupressor de primera elecció són els corticoides sistèmics, mentre que s'administra infliximab com a fàrmac de rescat (d'una o tres dosis segons la resposta). S'han descrit casos aïllats de tractament amb vedolizumab. Els algorismes de maneig que s'han publicat (vegeu referències recomanades) proposen tractament amb esteroides en els graus de gravetat 3 i 4. Al grau 2 el maneig es més dubtós (oscil·lant entre el grau 1 i el 3) i dependrà del criteri dels oncòlegs. Es desconeix l'efecte que pot tenir l'infliximab sobre la pèrdua d'eficàcia dels fàrmacs anti- CTLA-4 i PD-1 i / o la disseminació del tumor.

### 5.1. Cas clínic

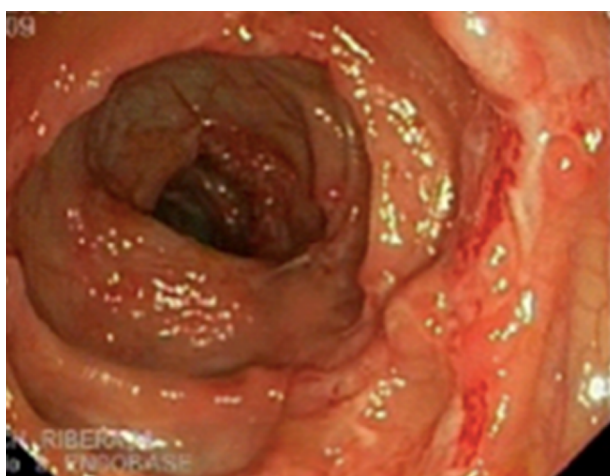
Home de trenta-cinc anys diagnosticat de melanoma a la cama dreta al 2012 i que va presentar adenopatia laterocervical dreta metastàsica l'any 2016. Es va administrar ipilimumab a dosi de 3 mg/kg cada tres setmanes (amb un total de quatre dosis). Dos mesos després de la primera dosi inicia diarrea progressiva i a cap de deu dies de l'inici presenta de deu a dotze deposicions al dia, dolor abdominal i febre de 38°C. Amb la sospita de colitis induïda per ipilimumab, es practica colonoscòpia que mostra inflamació difusa de tot el còlon, de major gravetat al còlon esquerre amb úlceres profundes (gravetat segons taula 3: grau 3). S'iniciaren mesures de suport, nutrició enteral total per sonda i 6 me-

tilprednisolona EV a dosi de 1 mg/Kg/dia amb bona resposta (tres deposicions, desaparició de la febre). Al tercer dia de l'inici d'esteroides se'ns informa de la presència a la biòpsia del còlon d'inclusions citomegàliques diagnòstiques de colitis per citomegalovirus i d'abundants cossos apoptòtics i fenòmens de criptitis suggestius de colitis induïda per ipilimumab. Es va afegir ganciclovir 10 mg/Kg/dia durant tres setmanes. La resposta clínica va ser bona i s'inicià la retirada dels esteroides a raó de 10 mg per setmana fins a la total retirada al cap de dos mesos i mig.

## 5.2. Diagnòstic final

Colitis induïda per ipilimumab. Sobreinfecció per citomegalovirus.

Figura 5. Imatge cedida per la Dra. Carme Loras.



Servei d'Aparell Digestiu de l'Hospital Universitari Mútua de Terrassa.

Taula 3. Manifestacions clíniques i tractament de la colitis induïda per fàrmacs anti-CTLA-4 i PD-1

Efecte advers	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Clínica	< 4 dep., BEG.	4-6 dep. amb sang i moc. Dolor abdominal. BEG.	>7 dep. Dolor abdominal. Febre. Signes peritoneals.	Clínica digestiva = 3 Peritonisme, shock.	Mort.
Tècnica imatge	Endoscòpia lleu.	Endoscòpia moderada.	Endoscòpia greu.	Radiologia megacòlon o perforació.	Mort.
Tractament	Simptomàtic, fluids orals, agents antidiarreics.	Valorar retirada fàrmac. Valorar 6-metil prednisolona 1-2 mg/dia*, infliximab 5 mg/Kg (1 a 3 dosis).	Retirada fàrmac: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-metil prednisolona 1-2 mg/dia*.</li> <li>• Infliximab 5 mg/Kg (1 a 3 dosis).</li> </ul>	Retirada fàrmac. Cirurgia de resecció.	

## Abreviatures

**AAS** àcid acetil salicílic

**AINE** antiinflamatoris no esteroidals

**CTLA-4** limfòcits T citotòxics associats a antigen 4

**IBP** inhibidors de la bomba de protons (IBP)

**Inhibidors de PD-1** inhibidors de mort cel·lular programada-1

**MII** malaltia inflamatòria intestinal

## Bibliografia

Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A (2018). Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*; 154: 500-514. **(1)**. Extensa revisió recent sobre els mecanismes de lesió induïts per AINE.

Gupta A, De Felice KM, Loftus EV Jr, Khanna S. (2015). Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*; 42: 406-17. (5).

Klair JS, Girotra M, Hutchins LE, Caradine KD, Aduli F, Garcia-Saenz-de-Sicilia M. (2016). Ipilimumab-Induced Gastrointestinal Toxicities: A Management Algorithm. *Dig Dis Sci*; 61: 2132-9. **(6)**.

Kwak HA, Hart J. (2017). The Many Faces of Medication-Related Injury in the Gastrointestinal Tract. *Surg Pathol Clin*; 10: 887-908. **(2)**.

Scheiman JM. (2016). NSAID-induced Gastrointestinal Injury: A Focused Update for Clinicians. *J Clin Gastroenterol*; 50: 5-10. **(4)**. Revisió actualitzada sobre els aspectes més rellevants i més controvertits de l'efecte dels AINE sobre el tracte digestiu.

Vieth M, Montgomery E. (2017). Medication-associated gastrointestinal tract injury. *Virchows Arch*; 470: 245-266. **(3)**. Revisions de l'enteropatia per fàrmacs des d'un punt de vista anatomopatològic. Hi ha una gran quantitat d'imatges representatives de les claus del diagnòstic per la imatge histològica. Inclou també una descripció detallada de l'enteropatia pels nous fàrmacs biològics antineoplàstics (CTLA-4 i PD-1). En la segona revisió, la descripció dels fàrmacs és més sistemàtica.

Wei W, Luo Z. (2017). Risk of gastrointestinal toxicities with PD-1 inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(48):e8931. **(7)**. Revisions recents i meta-anàlisi sobre l'ús de fàrmacs antiCTLA-A i anti PD-1. Proporcionen informació molt útil sobre el maneig d'aquesta enteropatia. Les cites 5 i 7 són d'accés lliure.