
Enteropatía por fármacos

PID_00262560

Dra. Maria Esteve

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 2 horas



Dra. Maria Esteve

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universitat de Barcelona en 1982. Doctora en Medicina y Cirugía por la Universitat de Barcelona en 1991. Jefa de Servicio Aparato Digestivo en del Hospital Universitario Mutua de Terrassa des del año 2012. Profesora asociada de la Universitat de Barcelona desde el año 2012. Investigadora principal del Grupo de Investigación en enfermedades inflamatorias del Aparato Digestivo «Inmunología intestinal y celiaquía» y del CIBERehd desde el año 2017.

Índice

Introducción	5
Objetivos	7
1. Fisiopatología de las lesiones producidas por fármacos	9
2. Presentación clínica, localización de las lesiones intestinales inducidas por fármacos y claves para el diagnóstico	11
3. Enteropatía por AINE	13
4. Enteropatía por olmesartán	14
4.1. Caso clínico	14
4.2. Diagnósticos finales	16
5. Enteropatía por inhibidores del control de la inmunidad (<i>immune checkpoint inhibitors</i>)	17
5.1. Caso clínico	17
5.2. Diagnóstico final	18
Abreviaturas	19
Bibliografía	20

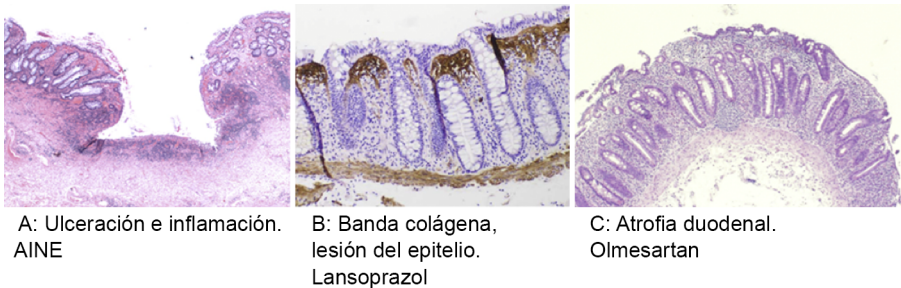
Introducción

La respuesta del organismo a diferentes noxas es muy estereotipada. En este sentido, la lesión que muchos fármacos pueden ocasionar al intestino reproduce patrones de respuesta como los que se observan en enfermedades muy caracterizadas, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la enfermedad celíaca, la colitis microscópica o la isquemia intestinal.

En la figura 1 se detallan tres de los cuatro grandes patrones clínico-morfológicos de lesión producida en el intestino por fármacos:

- 1) A. Patrón de tipo EII, como el que se produce por antiinflamatorios no esteroideos (AINE);
- 2) B. Patrón de colitis microscópica, como el que se produce por lansoprazol; y
- 3) C. Patrón de tipo esprúe, como el inducido por olmesartán. Otra lesión prototípica es la inducida por un mecanismo de isquemia, como la que pueden causar el sumatriptán o los anovulatorios.

Figura 1. Patrones clínico-morfológicos



Imágenes cedidas por el Dr. A. Salas. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Mutua de Terrassa.

Por consiguiente, el espectro de manifestaciones clínicas puede ser muy amplio y variable: diarrea, estreñimiento, náuseas y vómitos, dolor abdominal, rectorragia o síndrome de malabsorción. Las características del diagnóstico anatomopatológico se detallan en la tabla 1.

Los errores en el diagnóstico no son infrecuentes, y las razones principales son:

- la inespecificidad de las lesiones;
- en algunas ocasiones, la inexistencia de relación temporal clara con la administración del fármaco;
- la aparición de lesiones en pacientes polimedicados, que hace difícil aislar un efecto concreto; y

- la imposibilidad de establecer una relación causa-efecto entre la administración del fármaco y la aparición de la lesión.

Esta última condición no se cumple casi nunca, dado que cuando un fármaco se relaciona con alta probabilidad con una condición patológica, se hace difícil reintroducirlo para confirmar la causalidad, sobre todo cuando la lesión producida es grave.

Tabla 1. Lesiones anatomopatológicas inducidas por fármacos

Lesión macroscópica	Lesión microscópica
Ulceración Fibrosis (estenosis, «diafragmas») Inflamación Isquemia	Apoptosis Vacuolización citoplasmática Incremento de linfocitos intraepiteliales Melanosis <i>coli</i> Eosinófilos Atrofia Mitosis aberrantes (en anillo)

Objetivos

Establecer las principales **claves del diagnóstico** de la enteropatía por fármacos.

Su identificación es esencial, ya que generalmente se trata de una lesión reversible tras la retirada del fármaco.

1. Fisiopatología de las lesiones producidas por fármacos

El mecanismo subyacente de la lesión intestinal es desconocido o solo parcialmente conocido en una gran proporción de fármacos. Los mecanismos más importantes son los siguientes:

- **Efecto directo del fármaco** y sus metabolitos (p. ej., sulfato de hierro por vía oral).
- **Efecto indirecto por reactivación de infecciones**, como por ejemplo la reactivación de infecciones víricas por inmunosupresores (citomegalovirus) o la sustitución de la flora normal por patógenos como *Clostridium difficile* debido a antibióticos.
- **Reacciones por hipersensibilidad** (p. ej., colitis hemorrágica producida por derivados de la penicilina). Dan lugar a la formación de complejos inmunes que se depositan en los vasos sanguíneos ocasionando vasculitis por hipersensibilidad.
- **Lesiones por isquemia de vasos mesentéricos** por trombosis (p. ej., contraceptivos orales).
- **Inducción de muerte celular** por mecanismos de necrosis, apoptosis o autofagia. Muchos agentes quimioterápicos ejercen el efecto terapéutico por inducción de muerte celular de los tejidos tumorales. Este mismo efecto se produce también sobre las células epiteliales normales del tracto digestivo, que tienen un recambio celular muy rápido y provocan este efecto colateral. En segundo término, la pérdida de la integridad de la barrera intestinal da lugar a una invasión de la mucosa por parte de las bacterias intestinales, hecho que empeora la lesión. Algunos ejemplos de este tipo de toxicidad incluyen las lesiones producidas por el cisplatino y derivados, por intercaladores de ADN como la doxorubicina, por antimetabólitos como el 5-fluorouracil o la capecitabina, y por agentes alquilantes como el melfalán, el clorambucil o la ciclofosfamida.
- **Interferencia con los mecanismos de proliferación.** El efecto sobre la mucosa intestinal acaba siendo similar al anterior, puesto que se produce una pérdida de la integridad de la barrera intestinal por disminución de la proliferación. Algunos agentes quimioterápicos como los taxanos —paclitaxel o docetaxel— o la colchicina frenan o paran la mitosis, dando lugar a la aparición de mitosis en anillo. La presencia de estas mitosis aberrantes con el antecedente de la toma del fármaco son la clave del diagnóstico. Las células que las contienen no deben confundirse con células displásicas.
- **Activación del sistema inmune.** Recientemente se ha descrito la toxicidad intestinal por fármacos como el ipilimumab (anti-CD20), que se usa para el tratamiento del melanoma y que basa su efecto terapéutico en una activación del sistema inmune contra el tumor. En un 20 % de pacientes induce una colitis inespecífica o similar a la colitis ulcerosa.

- **Inhibición de las enzimas COX1 y COX2.** La inhibición no selectiva de COX1 y COX2 se considera como uno de los mecanismos más importantes del daño intestinal por aspirina y AINE. Los AINE también interactúan con los fosfolípidos y desacoplan la fosforilación oxidativa mitocondrial, que inicia cambios bioquímicos que disminuyen la función de la barrera gastrointestinal. Al final de la unidad se proporciona una revisión reciente y exhaustiva sobre los mecanismos de lesión por AINE.
- **Mecanismo de respuesta inmune mediada por células.** El ejemplo más característico es la atrofia duodenal producida por olmesartán. Tiene algunos mecanismos fisiopatológicos compartidos con la enfermedad celíaca (mayor proporción de genes de predisposición y de marcadores duodenales de celiaquía potencial —linfocitos gammadelta— y transglutaminasa 2 en una proporción superior a la esperable en la población general), incremento de IL-15 e inhibición de TGF β .

2. Presentación clínica, localización de las lesiones intestinales inducidas por fármacos y claves para el diagnóstico

La anamnesis detallada de los fármacos y la situación clínica que ha provocado la administración son básicos para establecer el diagnóstico de enteropatía por fármacos. La localización de las lesiones y los hallazgos anatomopatológicos también ayudarán a fijar el diagnóstico. En este sentido, la presencia de cuerpos apoptóticos o mitosis aberrantes, o la presencia de depósitos del fármaco lesivo (por ejemplo, cristales de kayexalato —resina de intercambio iónico—) serán de un gran valor diagnóstico.

En parte por este motivo, las mejores revisiones de enteropatía por fármacos han sido escritas por patólogos. Al final de la unidad se proporcionan algunas de estas revisiones que contienen imágenes anatomopatológicas muy representativas. De todos modos, el patólogo difícilmente nos podrá ayudar en el diagnóstico si la información clínica no es completa.

Algunos fármacos pueden producir lesión a lo largo de todo el tracto digestivo. El ejemplo más característico de esto lo encontramos en los AINE. Las lesiones inflamatorias inducidas por fármacos en el esófago y en el estómago ya se han tratado en el segundo curso de especialización (asignatura I): esofagitis inducida por fármacos (Dr. Miguel Martínez Guillen) y prevención y tratamiento de las lesiones por AINE (Dra. Pilar García Iglesias).

Igual que el diagnóstico diferencial de la EII, el diagnóstico diferencial de la enteropatía por fármacos debe excluir la presencia de enteropatógenos como causa de la inflamación. En algunos casos —como por ejemplo el de la colitis por *Clostridium difficile*, que aparece tras la administración de antibióticos—, el responsable de la lesión es el propio patógeno.

En la tabla 2 se detallan la localización y el tipo de lesión inducida por diferentes fármacos.

Tabla 2: Tipo de lesión inducida por fármacos y su localización en el intestino

Intestino delgado	Tipo EII: <ul style="list-style-type: none"> • erosiones, úlceras • perforación • estenosis • diafragmas (estenosis en anillo) 	<ul style="list-style-type: none"> • AINE, AAS, CLK, sulfato de Fe • antimetabolitos, alquilantes, taxanos, colchicina • kayexalato, micofenolato • AINE
	Tipo esprúe: <ul style="list-style-type: none"> • atrofia parcial o total 	<ul style="list-style-type: none"> • sartanos (olmesartán)

Colon	Tipo EII:	<ul style="list-style-type: none"> • erosiones, úlceras • perforación • estenosis 	<ul style="list-style-type: none"> • AINE, AAS, • CLK, enzimas pancreáticas • fármacos biológicos*
	Colitis microscópica**		<ul style="list-style-type: none"> • AAS, AINE, clozapina, lansoprazol • omeprazol /esomeprazol • sertralina, ticlopidina
	Otros: colitis neutropénica Perforación diverticular Colitis isquémica Colitis activa focal		<ul style="list-style-type: none"> • cisplatino, adriamicina, vincristina, antimetabolitos (5-fluorouracil) • AINE, corticoides • AINE, digital, diuréticos, ergotamina, cocaína, kayexalato, sumatriptán, dopamina, alfa-interferón, metisergida • AINE, NaPO4

* Tratamientos biológicos antineoplásicos: anti-linfocitos T citotóxicos asociados a antígeno 4 (CTLA-4) —ipilimumab, tremelimumab—, antimuerte celular programada (PD-1) —nivolumab, pembrolizumab, lambrolizumab—, rituximab, bezacizumab, idelalisib.

** El papel de los fármacos en la colitis microscópica se abordará en otra unidad de este curso de especialización (Dr. Eduard Cabré).

3. Enteropatía por AINE

Tal y como se puede ver en la tabla 2, los AINE y también el AAS pueden ocasionar lesiones en la totalidad del intestino, y como ya se ha mencionado, se trata de lesiones de tipo EII, lo que en ocasiones dificulta el diagnóstico diferencial.

En un estudio en el que se evaluaron casi veinte mil ingresos hospitalarios se detectó que las reacciones adversas a los fármacos representaban un 5 % del total de ingresos, y de estos, un 23 % fueron debidos a AINE. El AAS fue responsable del 18 % de los ingresos por sangrado gastrointestinal. Una edad avanzada (>60 años) y los hábitos tóxicos (alcohol y tabaco) incrementan el riesgo de enteropatía por AINE.

Por otro lado, un 25 % de los consumidores crónicos de AINE presentarán erosiones o úlceras a lo largo del tracto digestivo. La generalización del uso de la cápsula endoscópica y la enteroscopia asistida por balones ha permitido ver que las lesiones intestinales por AINE son muy frecuentes en los consumidores crónicos. La prevención de las lesiones por AINE en el intestino delgado es un tema no resuelto. De hecho, estudios experimentales en animales y estudios de cohortes retrospectivos sugieren que la administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP), que protegen al tracto gastrointestinal superior de las lesiones por AINE, pueden empeorar la enteropatía por AINE en el intestino delgado. Se ha postulado que el sobrecrecimiento bacteriano facilitado por los IBP, debido a la reducción del ácido, sería responsable de la lesión directa sobre el enterocito, puesto que produce erosión y ulceración.

Los inhibidores selectivos de la COX2 también producen lesiones intestinales, pero lo hacen en menor medida. Una revisión sistemática reciente sobre el uso de celecoxib en la artritis reumatoide que compara 200 o 400 mg con placebo o con los AINE demuestra que los AINE y los inhibidores selectivos de la COX2 son igualmente efectivos en el control del dolor, y que los inhibidores selectivos de la COX2 ocasionan menos lesiones que los AINE, tanto en el estómago como en los intestinos. Los efectos adversos cardiovasculares dependen de las características de cada fármaco. En este sentido, estos son menores con celecoxib que con la mayoría de los AINE convencionales. Por lo tanto, en pacientes con riesgo de lesiones gastrointestinales o en pacientes con EII que precisan AINE, siempre se deberían administrar inhibidores selectivos de la COX2.

4. Enteropatía por olmesartán

Al contrario que en el caso de los AINE, la enteropatía por olmesartán es muy poco frecuente; sin embargo, si no se detecta precozmente y no se retira el fármaco, puede ser muy grave. Por eso es muy importante que la conozcamos y que sospechemos de su existencia. La clínica se caracteriza por diarrea grave que obliga al ingreso en unidades de cuidados intensivos, en una gran proporción de casos por insuficiencia renal y trastornos hidroelectrolíticos.

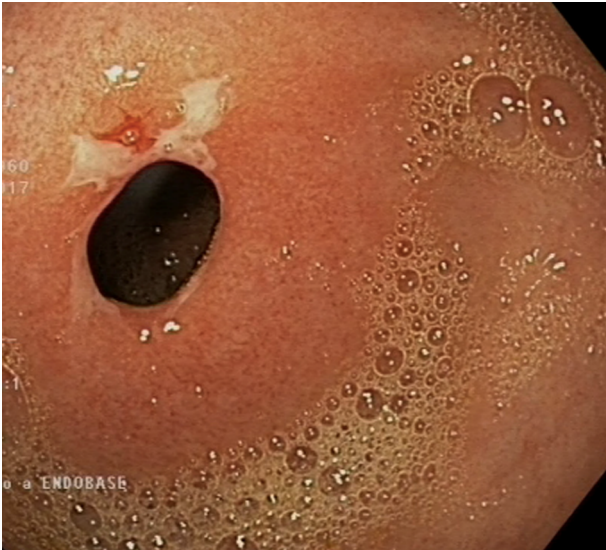
La afectación del estado general es devastadora (pérdida de peso, malestar general y diarrea profusa). La lesión histopatológica más característica es la atrofia duodenal completa, pero todo el tracto digestivo puede estar afectado por el efecto tóxico del olmesartán (colitis y gastritis linfocítica, esprúe colágeno y colitis colágena). Un estudio epidemiológico hecho en el área de Terrassa (250.000 habitantes) entre los años 2011 y 2014 demostró que la incidencia oscilaba entre los 0 y los 22×10^4 habitantes (de 900 a 1400 tratamientos/año). Por lo tanto, se trata de un efecto adverso poco frecuente que no justifica retirar el fármaco del mercado, tal como se ha hecho en algunos países. Es un buen fármaco antihipertensivo, pero es necesario conocer su perfil de seguridad y retirarlo precozmente si se detecta toxicidad. Algunos de estos pacientes tienen marcadores de predisposición por enfermedad celíaca o celiaquía potencial, y esto hace más difícil el diagnóstico diferencial. No es infrecuente que tengan antecedentes de enfermedades autoinmunitarias o activación de enfermedades autoinmunitarias durante el tratamiento, hecho que empeora todavía más el cuadro clínico. **La respuesta a la dieta sin gluten es nula — independientemente de los marcadores de celiaquía potencial— y la mucosa intestinal se normaliza con la retirada del fármaco.**

4.1. Caso clínico

Paciente de cincuenta y siete años diagnosticado de espondiloartritis anquilopoyética B27+ con afectación axial y periférica en 2003. Entre el 2003 y el 2018 recibió tratamiento de manera secuencial con infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept y secukinumab, generalmente combinado con metotrexato 15 mg, sin conseguir un buen control. **Desde hace años toma AINE** diariamente: ibuprofeno, diclofenaco y, más recientemente, naproxeno 500 mg dos veces al día. Es hipertenso desde hace quince años, y debido a un mal control de la TA se cambió amlodipino 10 mg/día por Balzak® (**olmesartán 40 mg/5 mg amlodipino**) en enero del 2015. En el año 2013 tuvo un AVC isquémico y se inició **AAS 300 mg con gastroprotección con omeprazol 20 mg/día**. En 2017 visita al digestivo por diarrea acuosa abundante (diez deposicio-

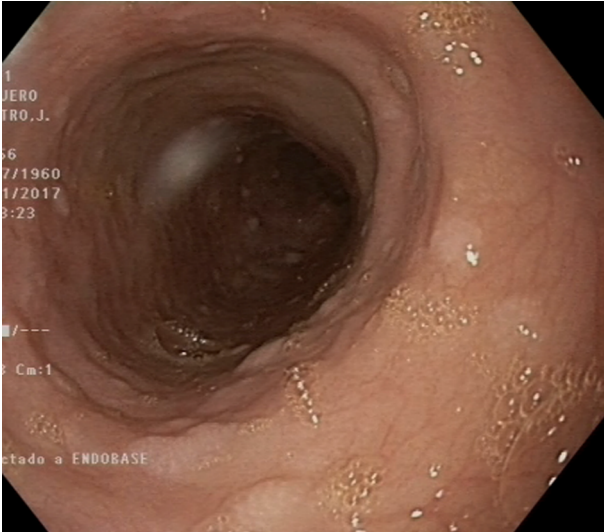
nes sin productos patológicos), dolor abdominal y pérdida de 20 kg en ocho meses. Analítica: Hb 9,5g/dl, VCM 89,1, albúmina 27,2 g/L, función renal, ionograma, calcio, fosfatos, ácido fólico y vitamina B₁₂ normales, PCR 19,6 mg/L, calprotectina fecal 310 mcg/g. Serología de enfermedad celíaca negativa. La gastroscopia mostró antritis, duodenitis y pérdida de las vellosidades del duodeno con mucosa festoneada. Biopsia duodenal: atrofia subtotal Marsh 3B (Ensari 2) con incremento aislado de linfocitos TCR gammadelta (15,3 %). La colonoscopia fue normal y las biopsias escalonadas mostraron colitis linfocítica. Se retiró Balzak® (cambio por enalapril 40 mg) y naproxeno (cambio por celecoxib 200 mg/día). Se produjo una mejora clínica con recuperación del peso pero persistencia de dos deposiciones blandas y dolor abdominal cólico. Una gastroscopia de control mostró mucosa gástrica y duodenal normal. Biopsia duodenal: Enteritis linfocítica (Marsh 1, Ensari 1). Se practicó una cápsula endoscópica que mostró varias ulceraciones circunferenciales en el duodeno distal y en el yeyuno proximal, compatibles con ulceraciones por AINE.

Figura 2. Erosión circunferencial pilórica



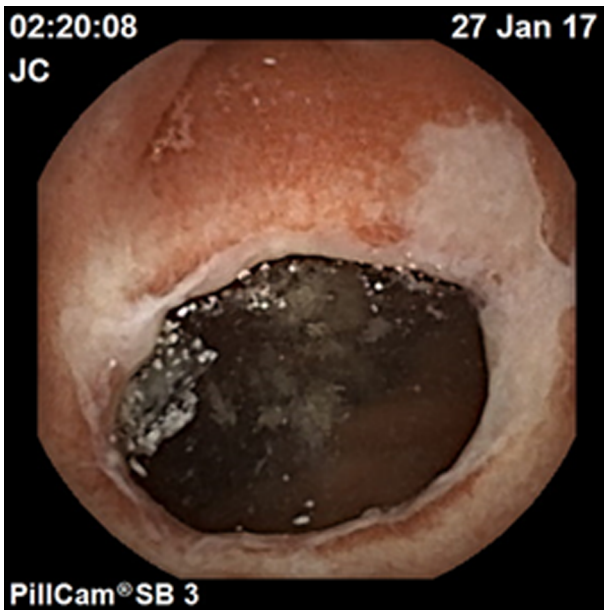
Imágenes cedidas por la Dra. Diana Horta. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Mutua de Terrassa.

Figura 3. Mucosa duodenal atrófica festoneada



Imágenes cedidas por la Dra. Diana Horta. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Mutua de Terrassa.

Figura 4. Ulceración en el yeyuno proximal



Imágenes cedidas por la Dra. Montserrat Aceituno. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Mutua de Terrassa.

4.2. Diagnósticos finales

Atrofia duodenal por olmesartán. Colitis linfocítica por olmesartán y AINE.
Enteropatía por AINE y AAS con afectación de estómago, duodeno y yeyuno.

Este caso es un buen ejemplo de efectos adversos múltiples sobre el tracto digestivo en pacientes polimedicados.

5. Enteropatía por inhibidores del control de la inmunidad (*immune checkpoint inhibitors*)

Los fármacos que bloquean las proteínas CTLA-4 —ipilimumab, tremelimumab— y PD-1 —nivolumab, pembrolizumab, lambrolizumab— tienen un papel importante en la regulación, la proliferación y la tolerancia de los linfocitos T citotóxicos. Se utilizan para el tratamiento del melanoma metastático y, más recientemente, para el tratamiento del carcinoma renal y de determinados tumores de próstata. Se utilizan solos o en combinación (anti CTLA-4 + anti PD-1), hecho que mejora su eficacia pero también aumenta su toxicidad. Los órganos más afectados por su toxicidad son la piel, las glándulas endocrinas, el hígado y el tracto digestivo.

Se prevé que las indicaciones de los *immune checkpoint inhibitors* se expandirán en los próximos años a otros tipos de tumores; por tanto, es necesario conocer las complicaciones que requieren un manejo específico, no solo la retirada del fármaco.

El diagnóstico se establece por la relación con la administración del fármaco, pero tal y como pasa con la EII, hay que descartar la coexistencia de enteropatógenos y sobreinfecciones virales (citomegalovirus, por ejemplo). El nivel de gravedad de la toxicidad sobre el intestino se detalla en la tabla 3 y determina la actuación terapéutica. En casos muy graves puede producir megacolon tóxico y perforación. El tratamiento inmunosupresor de primera elección son los corticoides sistémicos, mientras que se administra infliximab como fármaco de rescate (de una o tres dosis, según la respuesta). Se han descrito casos aislados de tratamiento con vedolizumab. Los algoritmos de manejo que se han publicado (ved las referencias recomendadas) proponen tratamiento con esteroides en los grados de gravedad 3 y 4. En el grado 2, el manejo es más dudoso (oscila entre el grado 1 y el 3) y dependerá del criterio de los oncólogos. Se desconoce el efecto que puede tener el infliximab sobre la pérdida de eficacia de los fármacos anti-CTLA-4 y PD-1 y/o la diseminación del tumor.

5.1. Caso clínico

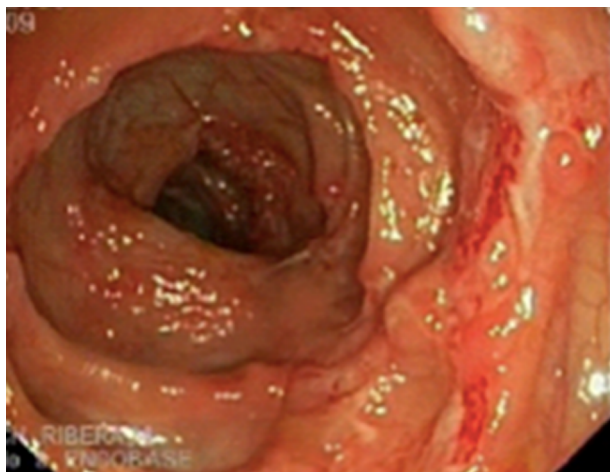
Hombre de treinta y cinco años diagnosticado de melanoma en la pierna derecha en 2012 y que presentó adenopatía laterocervical derecha metastásica en 2016. Se administró ipilimumab en dosis de 3 mg/kg cada tres semanas (con un total de cuatro dosis). Dos meses después de la primera dosis inicia diarrea progresiva, y tras diez días después del inicio presenta de diez a doce deposiciones al día, dolor abdominal y fiebre de 38° C. Con la sospecha de colitis inducida por ipilimumab, se practica colonoscopia que muestra inflamación

difusa de todo el colon, de mayor gravedad en el colon izquierdo, con úlceras profundas (gravedad según tabla 3: grado 3). Se iniciaron medidas de soporte, nutrición enteral total por sonda y 6 metilprednisolona EV en dosis de 1 mg/kg/día con buena respuesta (tres deposiciones, desaparición de la fiebre). Al tercer día del inicio de esteroides se nos informa de la presencia en la biopsia del colon de inclusiones citomegálicas diagnósticas de colitis por citomegalovirus, y de abundantes cuerpos apoptóticos y fenómenos de criptitis sugestivos de colitis inducida por ipilimumab. Se añadió ganciclovir 10 mg/kg/día durante tres semanas. La respuesta clínica fue buena y se inició la retirada de los esteroides a razón de 10 mg por semana hasta la retirada total al cabo de dos meses y medio.

5.2. Diagnóstico final

Colitis inducida por ipilimumab. Sobreinfección por citomegalovirus.

Figura 5. Imagen cedida por la Dra. Carme Loras.



Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitari Mutua de Terrassa.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas y tratamiento de la colitis inducida por fármacos anti-CTLA-4 y PD-1

Efecto adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Clínica	< 4 dep., BEG	4-6 dep. con sangre y moco. Dolor abdominal. BEG	>7 dep. Dolor abdominal. Fiebre. Signos peritoneales	Clínica digestiva = 3 Peritonismo, shock	Muerte
Técnica imagen	Endoscopia leve	Endoscopia moderada	Endoscopia grave	Radiología megacolon o perforación	Muerte
Tratamiento	Sintomático, fluidos orales, agentes anti-diarreicos	Valorar retirada fármaco Valorar 6-metil-prednisolona 1-2 mg/día*, infliximab 5 mg/Kg (1 a 3 dosis)	Retirada fármaco: • 6-metil-prednisolona 1-2 mg/día* • Infliximab 5 mg/kg (1 a 3 dosis)	Retirada fármaco Cirugía de resección	

Tabla modificada de la definición sobre efecto adverso del National Cancer Institute (versión 3) sobre diarrea y colitis.

*Oral o EV según gravedad, con pauta similar a la colitis ulcerosa moderada o grave.

Abreviaturas

AAS ácido acetilsalicílico

AINE antiinflamatorios no esteroideos

CTLA-4 linfocitos T citotóxicos asociados a antígeno 4

EII enfermedad inflamatoria intestinal

IBP inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Inhibidores de PD-1 inhibidores de muerte celular programada-1

Bibliografía

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 revisión reciente sobre los mecanismos de lesión inducidos por 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)**. Revisión actualizada sobre los aspectos más relevantes y más controvertidos del efecto de los AINE sobre el tracto digestivo.

Vieth M, Montgomery E. (2017). Medication-associated gastrointestinal tract injury. *Virchows Arch*; 470: 245-266. **(3)**. Revisiones de la enteropatía por fármacos desde un punto de vista anatomopatológico. Incluye una gran cantidad de imágenes representativas de las claves del diagnóstico por la imagen histológica, así como una descripción detallada de la enteropatía por los nuevos fármacos biológicos antineoplásticos (CTLA-4 y PD-1). En la segunda revisión, la descripción de los fármacos es más sistemática.

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)**. Revisiones recientes y metaanálisis sobre el uso de fármacos anti-CTLA-4 y anti-PD-1. Proporcionan información muy útil sobre el manejo de esta enteropatía. Las citas 5 y 7 son de acceso libre.