



VII
Edició

ACTUALITZACIÓ EN PATOLOGIA DIGESTIVA

Dimecres, 12 de juny de 2019

Enteropatia per fàrmacs

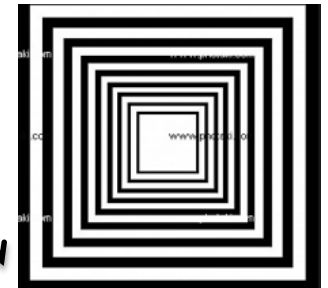
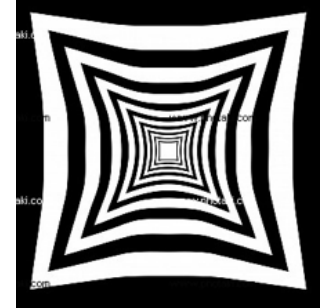
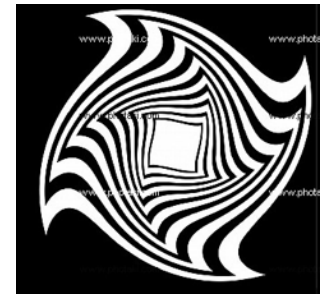
Que passa amb els AINEs al tracte digestiu inferior?

Maria Esteve

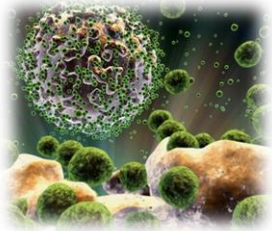


Hospital Universitari
Mútua Terrassa

La resposta de l'organisme a diferents noxes és molt estereotipada, incloent la resposta a fàrmacs.



Els patrons de resposta reproduïxen malalties ben caracteritzades



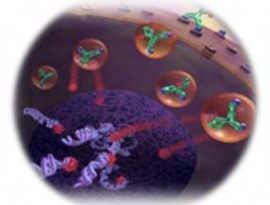
Infeccions



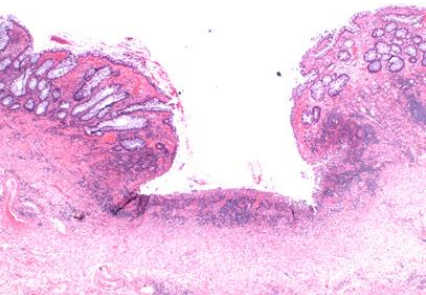
Fàrmacs



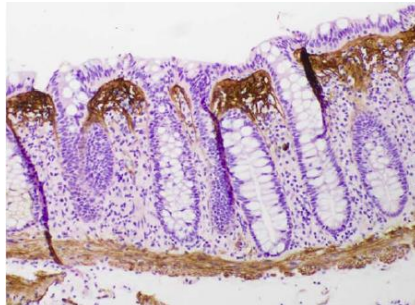
Aliments



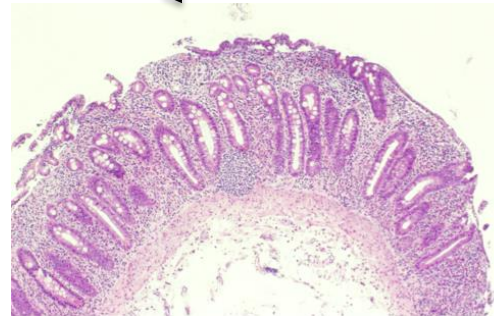
Sistema immunològic



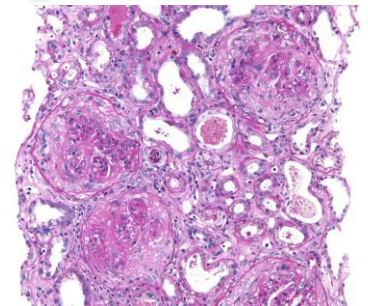
Patró de MII
AINEs



Patró de colitis
microscòpica
Lansoprazol



Patró de celiàquia
Olmesartán



Patró d'isquèmia
Sumitriptán

Característiques clíniques de la enteropatia per fàrmacs

SÍMPTOMES

- Diarrea
- Restrenyiment
- Nàusea i vòmits
- Dolor abdominal
- Sagnat gastrointestinal
- Síndrome malabsortiva



LESIÓ MACROSCÒPICA

- Ulceració
- Formació d'estenosi (“diafragmes”)
- Inflamació
- Isquèmia

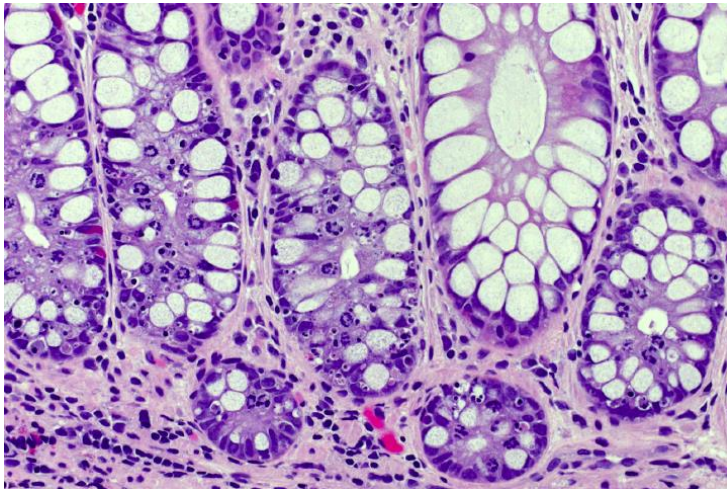
Característiques anatomopatològiques de la enteropatia per fàrmacs

LESIÓ MACROSCÒPICA

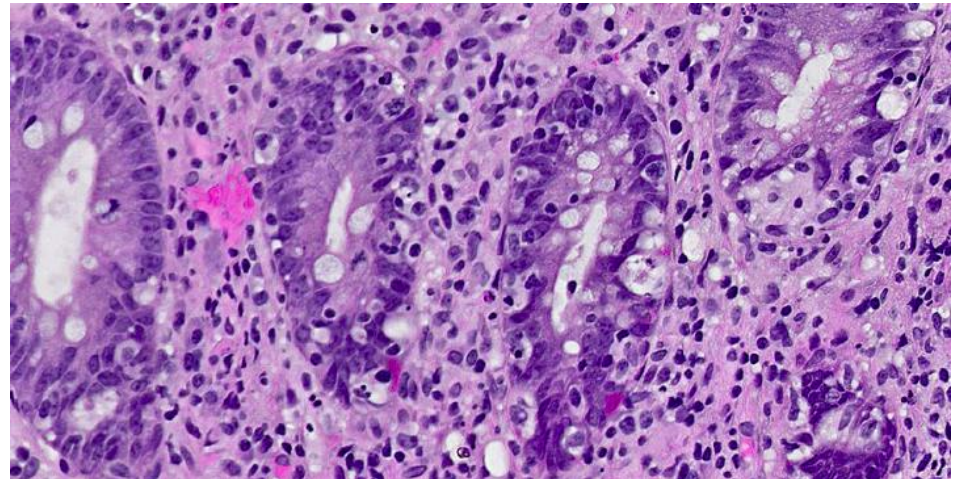
- Ulceració
- Fibrosi (estenosi, "diafragmes")
- Inflamació
- Isquèmia

LESIÓ MICROSCÒPICA

- Apoptosi**
- Mitosis aberrants (en anell)**
- Vacuolització citoplasmàtica
- Increment de limfòcits intraepiteliais
- Melanosi coli
- Eosinòfils
- Atròfia
- ?



Colitis induïda per taxans



Colitis induïda per ipilimumab

False Friends



Errors en el diagnòstic de la enteropatia per fàrmacs

- ✓ Lesió no específica
- ✓ No clara relació temporal entre l'administració del fàrmac i l'aparició de la lesió
- ✓ Demostració de la relació causa-efecte
- ✓ Pacients polimedocats

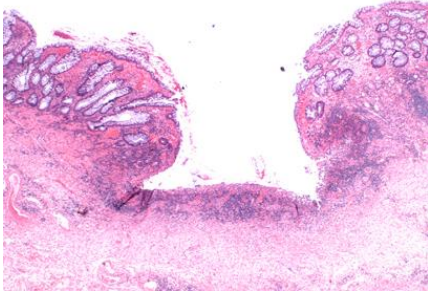


El diagnòstic precisa d'una bona relació entre els clínics i els patòlegs
S'ha de donar suficient informació !!

Fisiopatologia de les lesions produïdes per fàrmacs

- Efecte directe del fàrmac i els seus metabòlits (**sulfat de ferro**)
- Efecte indirecte per reactivació d'infeccions (**Clostridium, citomegalovirus**)
- Vasculitis per hipersensibilitat (**derivats de la penicil.lina**)
- Lesions per isquèmia de vasos mesentèrics (**anovulatoris**)
- Inducció de mort cel·lular (**mecanismes de necrosi, apoptosi o autofàgia**)
- Interferència amb els mecanismes de proliferació (**quimioteràpics**)
- Activació del sistema immune (**check-point inhibitors**)
- Inhibició dels enzims COX1 i COX2 (**AINEs**)
- Mecanisme de resposta immune mediada per cèl·lules (**Olmesartan**)

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



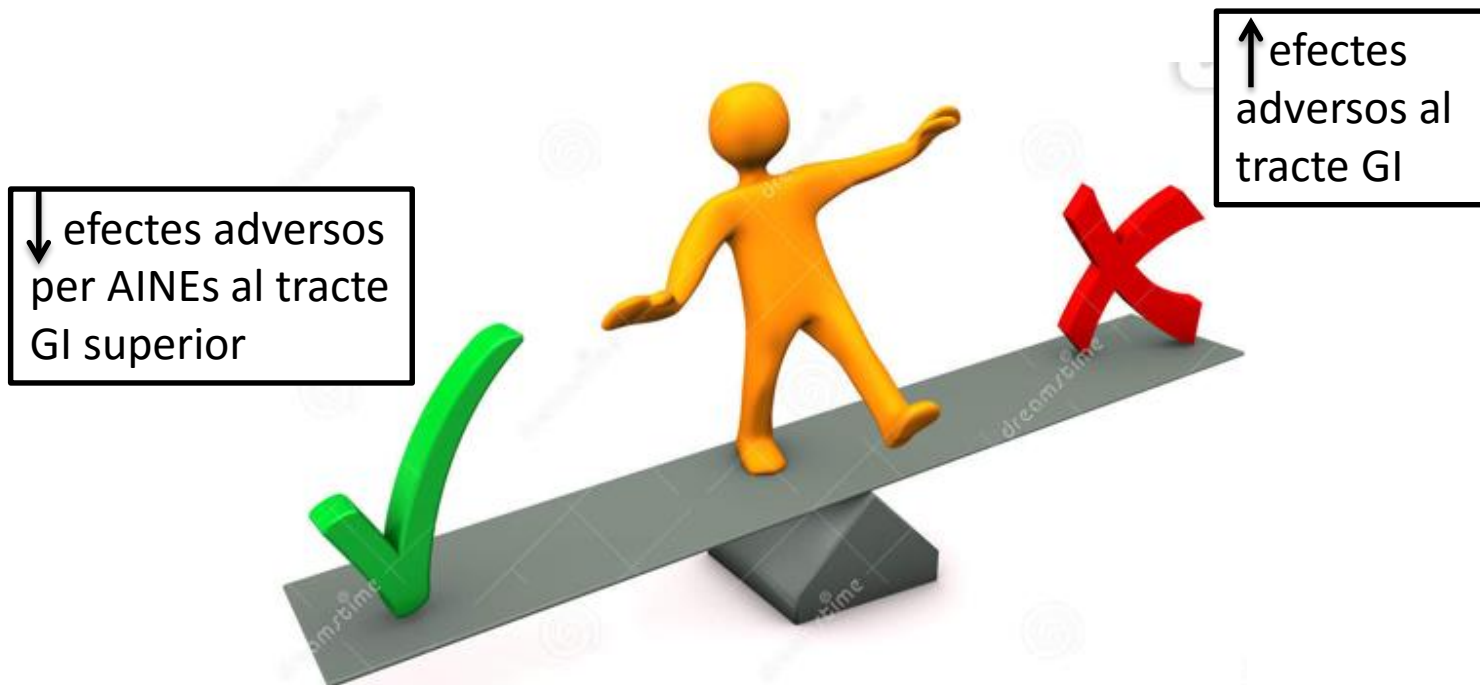
Lesió tipus MII

Tractaments biològics antineoplàstics:

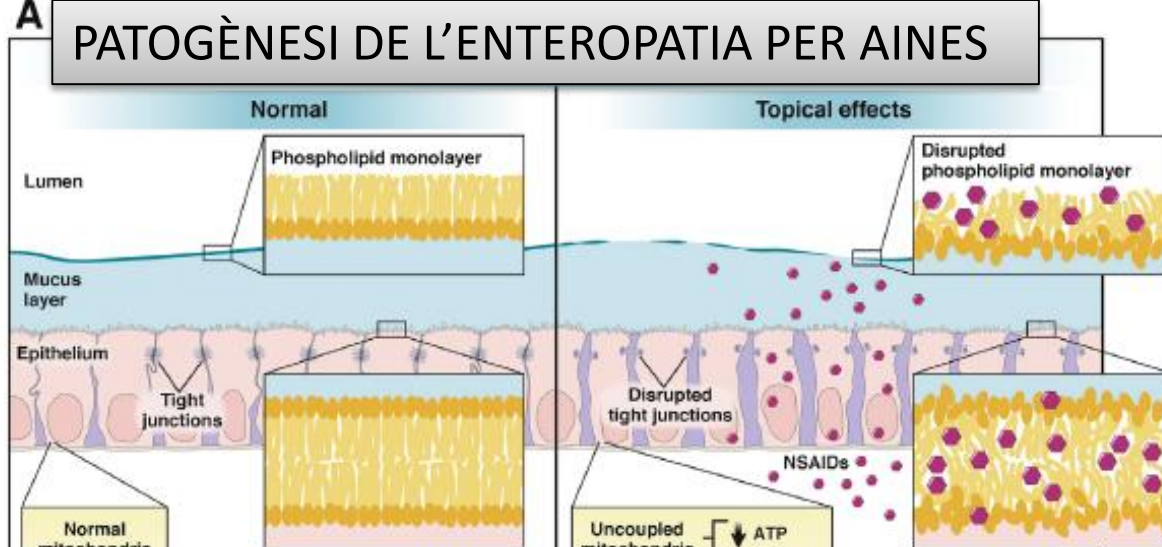
- Anti-limfòcits T citotòxics associats a antígen 4 (CTLA-4)- ipilimumab, tremelimumab-, anti-mort cel.lular programada (PD-1)- nivolumab, pembrolizumab, lambrolizumab-, rituximab, bezacizumab, idelalisib.

Budell prim	Tipus MII Erosions, úlceres Perforació Estenosis Diafragmes (estenosis en anell)	AINEs, AAS, CLK, sulfat de Fe, Antimetabòlits, alquilants, taxans, colxicina, Kayexalat, micofenolat AINEs
	Tipus “esprue” Atròfia parcial o total	Sartans (olmesartan)
Colon	Tipus MII Erosions, úlceres Perforació Estenosis	AINEs, AAS CLK, enzims pancreàtics, Fàrmacs biològics*
	Colitis microscòpica **	AAS, AINEs, Clozapina, Lansoprazol, Omeprazol /Esomeprazol Sertralina, Ticlopidina
	Altres: Colitis neutropènica	Cisplatí, Adriamicina, Vincristina, antimetabòlits (5-fluorouracil)
	Perforació diverticular Colitis isquèmica	AINEs, corticoides AINEs, digital, diürètics, ergotamina, cocaïna, kayexalat, sumatriptan, dopamina, alfa-interferon, metisergida
	Colitis activa focal	AINEs, NaPO4

Els IBPs incrementen la lesió intestinal induïda per AINEs i AAS?



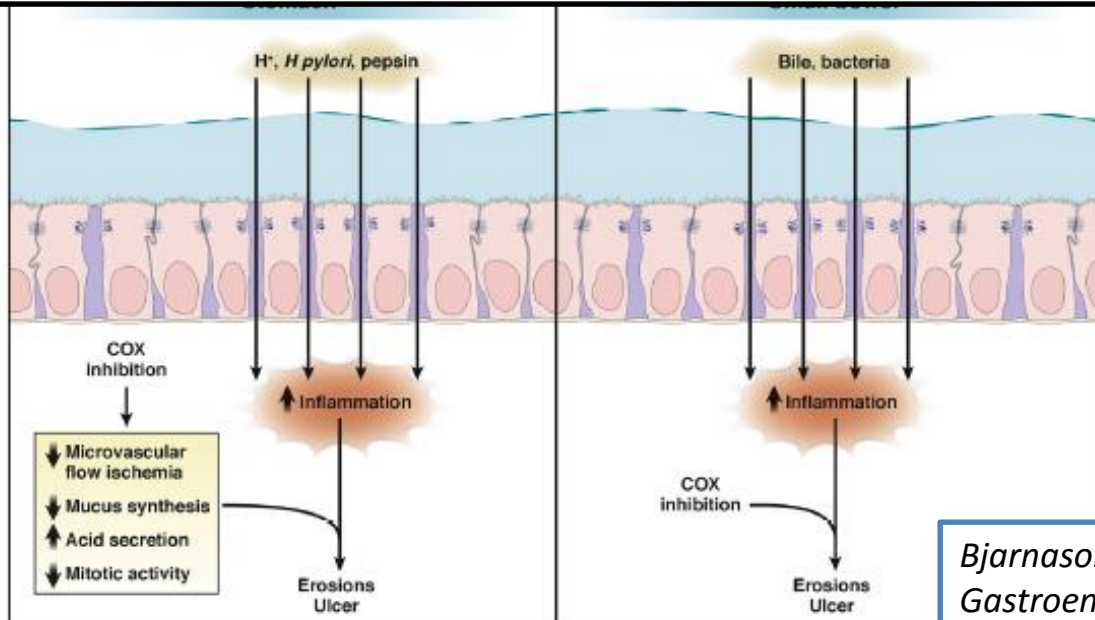
- ✓ Les lesions al budell prim són independents de l'àcid
- ✓ Parcialment degudes a alteracions de la microbiota i activació de la immunitat innata
- ✓ Estudis en animals d'experimentació i en humans han mostrat que les lesions intestinals per AINEs s'incrementen per l'administració de IBPs.



Lesions al budell prim consumidors crònics d'AINEs:

- 70% Lesions inflammatòries
- 30% erosions i úlceres

Maiden L et al. Gastroenterology 2005.



Bjarnason I. Gastroenterology 2018;154:500–514

Quant s'ha fer gastroprotecció amb IBPs?

Pacients que prenen AINEs i /o antiagregants plaquetars i/o anticoagulants si

- Antecedent de patologia pèptica o malaltia per RGE.
- > de 65 anys

No cal donar-los

- A pacients que prenen corticosteroides, a no se que els prenguin combinats amb AINEs.

Els anticoagulants (vitK dependents o nous anticoagulants) no causen lesió GI per se. Els IBPs poden augmentar l'absorció dels anticoagulants vitaminoK dependents però no semblen tenir interaccions amb els nous anticoagulants.

CAS CLINIC

Pacient de 78 anys que ingressa al desembre de 2018 per vòmits i dolor abdominal

Antecedents i fàrmacs:

- HTA en tractament amb **Amlodipino/Valsartán** 5/160 mg/dia.
- Hipotiroidisme primari per tiroiditis autoimmune (**Eutirox[®]** 100 mcg /dia)
- Artritis reumatoide tractada amb **Metotrexate** 25 mg + **àcid folínic** 15 mg/setmana
- Incontinència urinària tractada amb **Vesicare[®]** (**Solifenacina**) 5 mg/dia.
- Osteoporosi amb fractura L2 al 2014. Tractament amb **Prolia[®]** (**Denosumab** Ac anti-RANKL) + **calç 1200+vitD 400 UI**
- Espondiloartrosi C5-C6. Tractament amb **Indometacina** 25 mg/dia (gastroprotecció 20mg **omeprazol** /dia), **Tramadol** 100 mg/ 12h i **paracetamol** 1 g /8 h.

Antecedents

- ✓ Estudiada per diarrea crònica al 2013. Colonoscòpia amb ileoscòpia: Diverticulosi sigmoïdal. Es va detectar *Blastocystis hominis*. Tractada amb metronidazol amb bona resposta.
- ✓ Anèmia al 2014. Gastroscòpia: Esofagitis grau B
- ✓ Ingressada al 2014 per una ileïtis. Coprocultiu positiu per *Campilobacter* tractada amb ciprofloxací amb bona resposta.
- ✓ Calprotectines seqüencials (mg/kg): 126 (2014) - 136 (2014) - 51.57 (2017) - 222 (2018)

Desembre 2018: Acudeix a control a CCEE referint clínica de vòmits, i dolor abdominal post-prandial de tipus suboclosiu de 3 mesos d'evolució. Hàbit deposicional normal. No febre. Analítica anèmia amb trombocitosi, ↑ VSG i ferropènia. Calprotectina 1246 mg/kg, sang oculta femta + (3/3).

Exploració física:

TA 126/78 mmHg, FC 100 bpm, T^a 36 °C.

AR: Normal

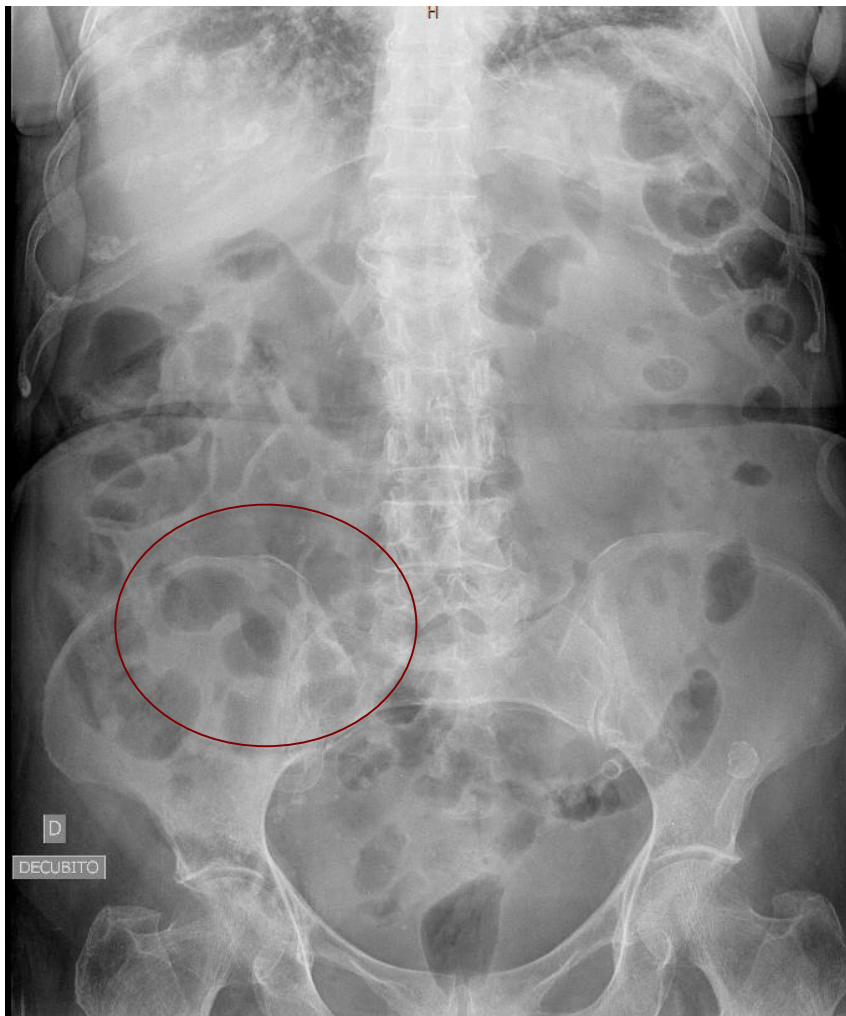
ACV: TCR normals, edemes EEII.

Abdomen: tou, depresibles. Timpanisme, distensió i adoloriment difús.

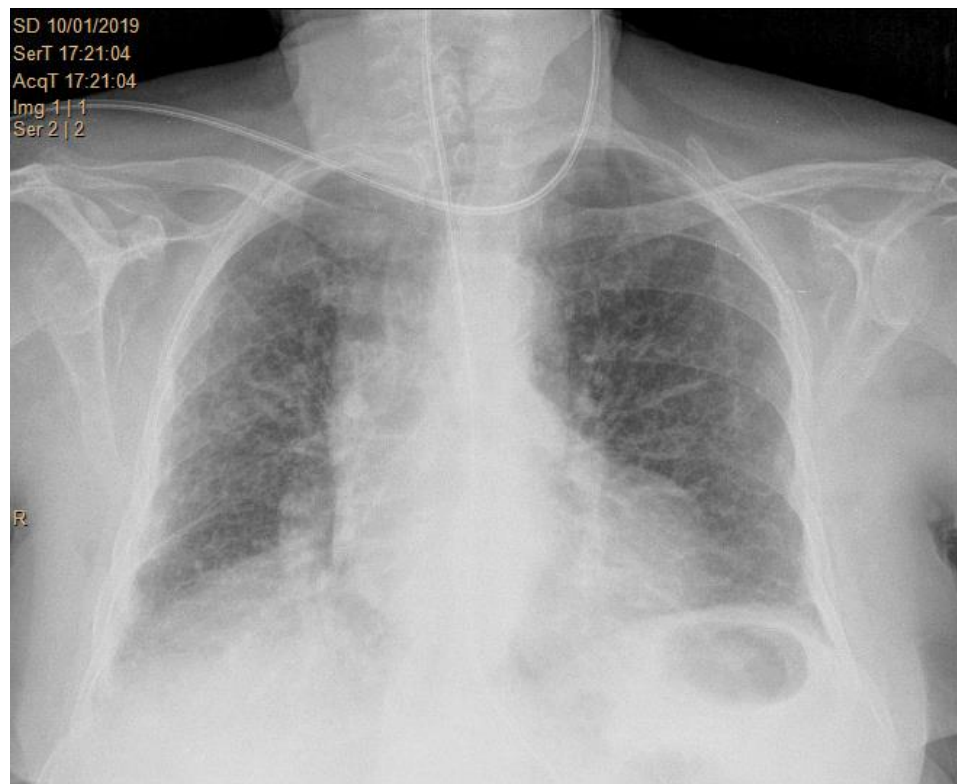
NRL: Normal. Glasgow 15.

Analítica: Ht **23.5 %**, Hb **7 g/dL**, VCM **86.1 fL**, Plaquetes **641 x10⁹/L**, Leucòcits **9.8 x10⁹/L**. Reticulòcits **99.6 x10⁹/L**, **VSG 107 mm**, Proteïnes **5.3 g/dL**, Albúmina **3.1 g/dL**, PCR **61 mg/L**, Ferritina **26 ng/mL**, Ferro **11.2 µg/dL**, Transferrina **160.0 mg/dL**, Saturació Transferrina **5 %**. Àcid fòlic i vit B12 normals.

RX abdomen ingrés



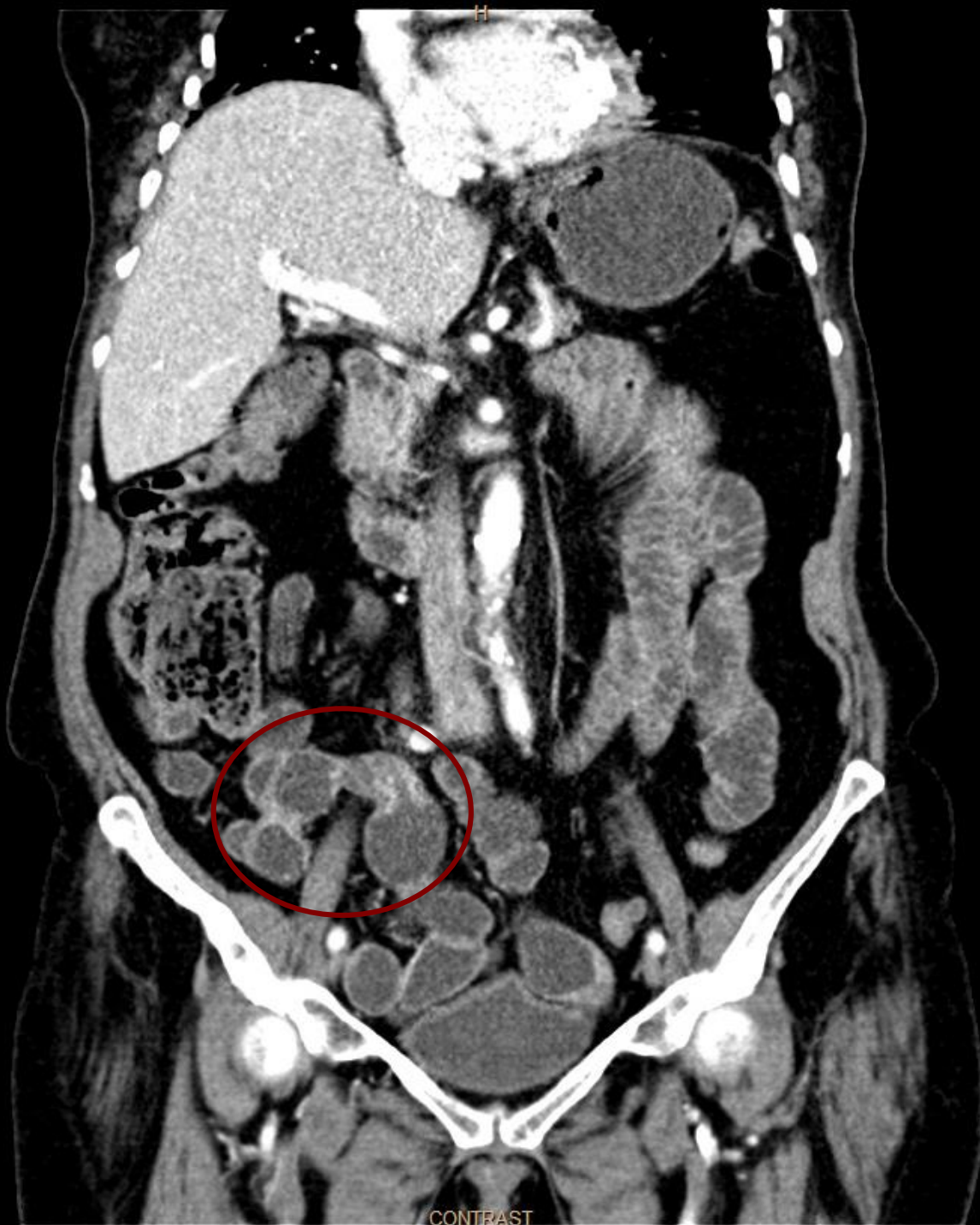
RX tòrax: Canvis pleuroparenquimatosos a camps mitjos-inferiors de predomini dret. Elongació i ateromatosi calcificada aòrtica. Fractura-aixafament D12.



PPD + 15 mm

Quines exploracions faríeu?

- ✓ Gastroscòpia → Hèrnia hiatal no complicada
Biòpsia duodenal i gàstrica AP: Normal
- ✓ Ileo-Colonoscòpia → Colon sigmoïdal fixat per
diverticles. Íleum normal (15 cms)
- ✓ EnteroTC: → Engruiximents murals ileals curts (6-7) 15 mm longitud a
ileon distal i mig. Discret increment de la captació de
contrast suggestiu de canvis inflamatoris





Hospital Universitari
MútuaTerrassa



Quina és la vostra orientació diagnòstica?

Diagnòstic diferencial de la ileitis

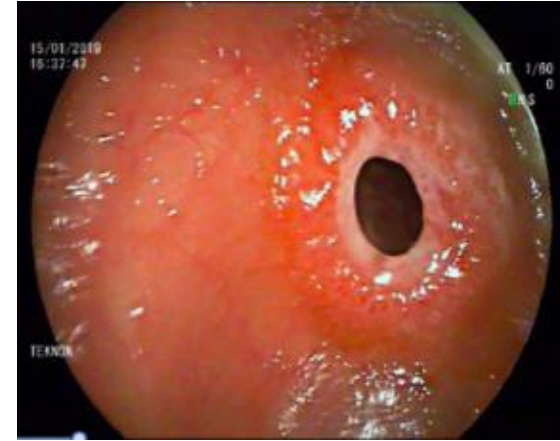
- • Malaltia de Crohn
- • Ileitis per fàrmacs (AINEs)
- Limfoma
- Vasculitis
- Adenocarcinoma
- Tumor carcinoide
- Sarcoidosi
- Amiloidosi

Que faríeu per diagnosticar-la?

Enteroscòpia doble baló baixa (fins a 110 cms ileum):

Mucosa normal entre la vàlvula i 40 cms. De 40 a 110 mucosa edematosa, eritematosa i amb múltiples erosions i ulceracions de petita mida.

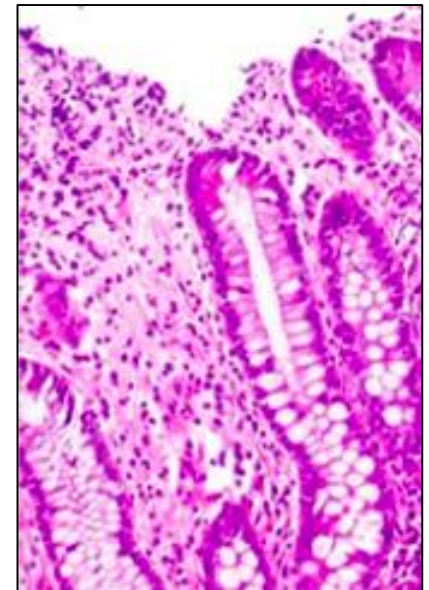
Es detecten 3 estenosis circumferencials amb mucosa erosionada en forma d"anell". La tercera és infranquejable. Es practiquen biòpsies



AP: Mucosa ileal amb arquitectura vellositària conservada i inflamació.

Erosió en alguns dels fragments amb presència d'exsudat fibrinoleucocitari superficial i focal.

No signes de malignitat, ni granulomes.



DIAGNOSTIC:

ENTEROPATIA PER AINES

Quin tractament faríeu?

- Tractament de suport:
 - Transfusió de 2 concentrats hematies
 - 1 g Fe EV
 - Nutrició enteral hiperproteica
- Valoració amb cirurgia per a resecció que es desestima per la gran longitud afecta
- Enteroscòpia de doble baló (dilatació amb baló)

Tractament:

Enteroscòpia de doble baló amb dilatació

Enteroscòpia baixa: Dilatació de l'estenosi infranquejable amb baló de 10 mm Hg

Enteroscòpia alta:

- Dos anells fibrosos a jejú no estenosants que es sobrepassen.
- Tres anells inflamatoris i ulcerats a ileum proximal → 1 no estenosant, dilatació de 2 distals (15 mm Hg).
- Dos estenosis a ileum mig → Dilatació (baló 10 mm Hg)

15/01/2019
16:37:47

AT 1/60
0
INS

TEKNON

15/01/2019
16:42:19

AT 1/60
0
INS

TEKNON

15/01/2019
16:44:45

AT 1/60
0
INS

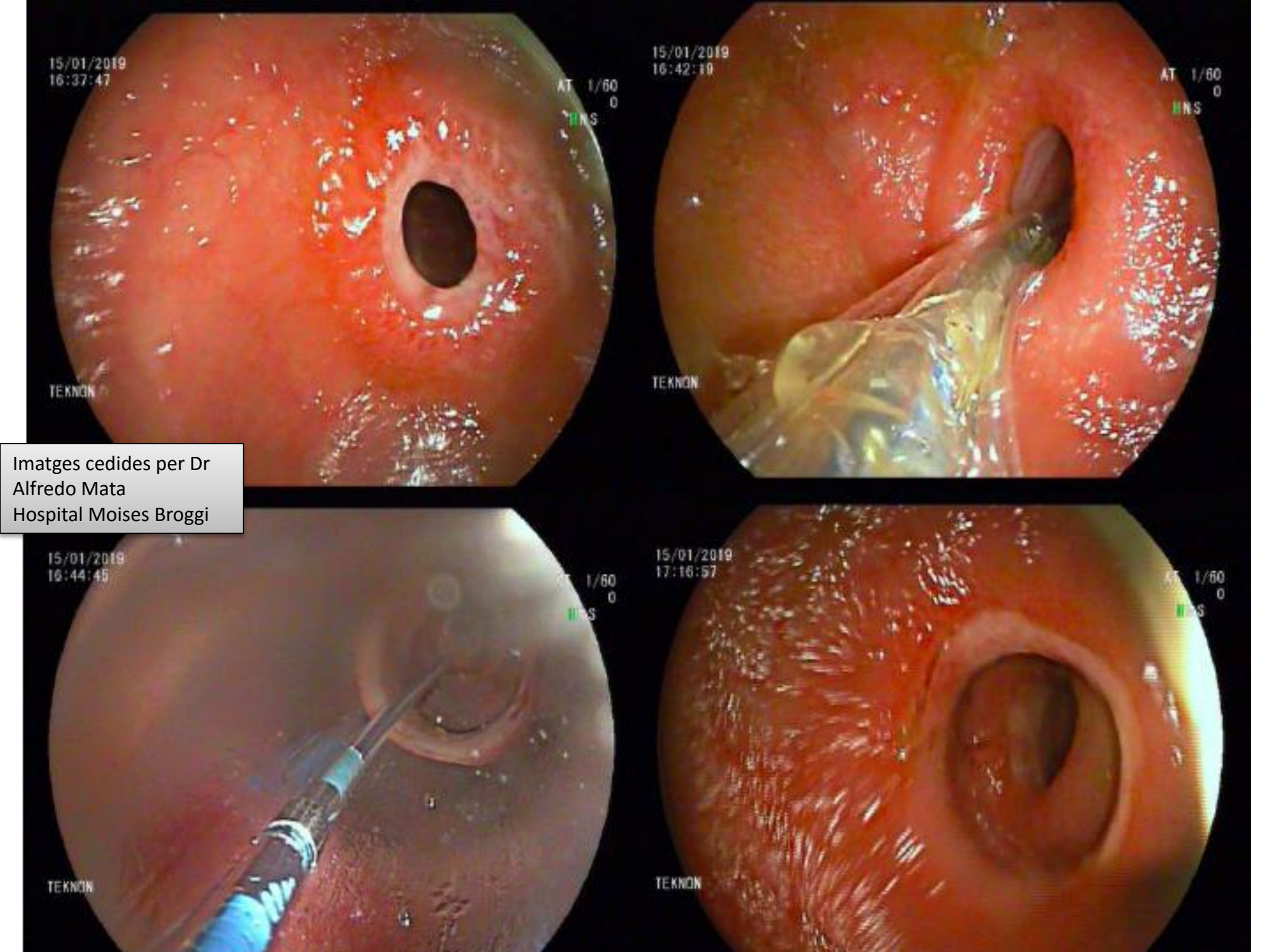
TEKNON

15/01/2019
17:16:57

AT 1/60
0
INS

TEKNON

Imatges cedides per Dr
Alfredo Mata
Hospital Moises Broggi



EVOLUCIÓ

- NET exclusiva per sonda NE (dieta enteral hiperproteica) progressiva fins a 2500 Kcal.
- Reintroducció post-dilatació de dieta baixa en residus
- Colitis per *Clostridium Difficile* durant l'ingrés → Vancomicina 7 dies → bona resposta

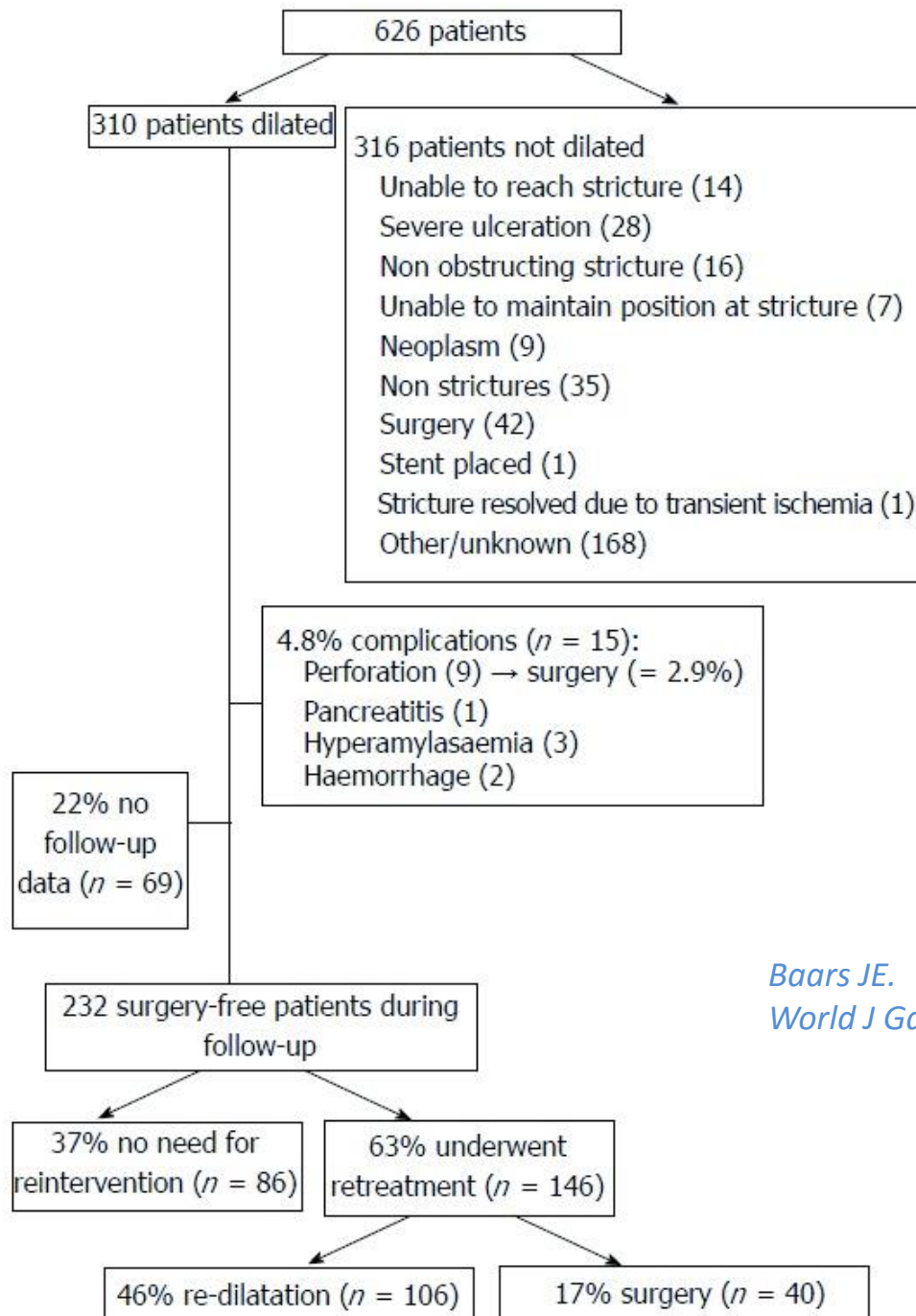
Últim control 2 mesos post-alta:

- Bona tolerància a la dieta oral
- ↓ de PCR i trombocitosis
- Normalització de Hb, proteïnes i albúmina

Paper de l'enteroscòpia de doble baló i de la dilatació amb baló a les estenosis benignes de budell prim

Revisió sistemàtica dels estudis de dilatació d'estenosi de budell prim amb EDB (Exclusió d'estenosis ileocòliques)

- ✓ 13 estudis (dilatacions en 310 patients)
 - 1 estenosi per AINEs (*Hayashi Y. J Gastroenterol 2009*)
 - 9 estenosis etiologia diversa (AINEs, Crohn, isquèmia, etc)
- ✓ Temps mig de seguiment 31.8 mesos



*Baars JE.
World J Gastroenterol 2017;23:8073*

RECOMANACIONS

Prevenció de les lesions per AINEs a l'intestí prim tema no resolt.

- Paper de l'omeprazol ?
 - Antibioteràpia cíclica pel tractament del sobrecreixement bacterià?
 - Control de la microbiota?
 - Quelants de les sals biliars?
-
- Evitar-los si és possible
 - Consulta a la clínica del dolor
 - Celecoxib


gràcies!!