

INSUFICIÈNCIA INTESTINAL I ABSORCIÓ DE MEDICAMENTS

Eugeni Domènech, Míriam Mañosa, Eduard Cabré
Unitat de Gastroenterologia – Malalties Inflamatòries
Intestinals. Servei d'Àparell Digestiu. Hospital Univer-
sitari Germans Trias i Pujol. CIBEREHD

Resum

La insuficiència intestinal, entesa com la reducció o pèrdua de capacitat absorbiva del budell, és una situació cada dia més freqüent. Clàssicament s'ha anomenat síndrome del budell curt, però aquesta situació inclou situacions, pronòstics i possibilitats ben diferents, fonamentalment en relació tant amb la longitud del budell romanent com amb els segments intestinals involucrats. Més enllà de la síndrome del budell curt, existeixen algunes situacions, comunes en la pràctica clínica, en les quals l'absorció intestinal pot estar compromesa. En qualsevol d'aquests escenaris, la prescripció de fàrmacs pot constituir un repte. En aquest article es revisen les etiologies més freqüents d'insuficiència intestinal, els factors que cal tenir en compte a l'hora de la prescripció farmacològica per via oral o enteral i les escasses mesures de què disposem per optimitzar-la.

Paraules clau: insuficiència intestinal, intestí curt, absorció, fàrmacs.

Introducció

Els avenços en les tècniques diagnòstiques d'imatge, les millores en la prevenció de morbiditat hospitalària i l'increment en les condicions de salut de la població general faciliten que cada dia sigui més elevat el nombre de persones que pateixen processos en els quals l'absorció intestinal està compromesa. Sens dubte, aquest escenari limita l'efectivitat dels fàrmacs quan s'administren per via oral. En pacients amb síndrome d'intestí curt, tant el tractament de problemes mèdics concomitants com la necessitat de preservar els accessos venosos, sovint requereixen avaluar la possibilitat d'administració de fàrmacs per via oral o

enteral. En d'altres ocasions, el compromís de l'absorció de fàrmacs pot passar desapercebuda i pot conduir a una percepció errònia de fracàs del tractament prescrit. La intenció d'aquest article és revisar els conceptes de fracàs i insuficiència intestinals, els factors que hi participen, així com d'altres situacions molt més freqüents que també poden comprometre l'absorció de fàrmacs, per tal que es tinguin presents a l'hora de prescriure fàrmacs per via oral i avaluar la seva eficàcia.

Síndrome de l'intestí curt, fracàs intestinal i insuficiència intestinal

Clàssicament, només s'ha considerat la incapacitat per absorbir fàrmacs en cas de síndrome d'intestí curt. Aquesta síndrome es defineix per un estat de malabsorció causat per la pèrdua física (anatòmica) o funcional d'un segment extens d'intestí prim. Des d'un punt de vista pràctic, podem diferenciar dues situacions clíniques: el *fracàs intestinal*, que comporta la incapacitat per compensar aquesta malabsorció des del punt de vista hidroelectrolític i/o nutricional, de forma que aquests pacients depenen de l'aportació de fluids/electròlits per via endovenosa i/o de nutrició parenteral de forma continuada. Per altra banda, els pacients amb *insuficiència intestinal* poden compensar aquesta malabsorció ja sigui mitjançant fàrmacs (per exemple, amb inhibidors de la motilitat intestinal) o amb un increment de la ingestió d'aliments convencionals (hiperfàgia)¹. D'altres autors prefereixen classificar el fracàs intestinal en lleu si només és necessària la suplementació oral de fluids o nutrients, moderada si l'administració ha de ser enteral, i greu si és intravenosa².

Sovint s'ha intentat definir-lo en base a l'extensió del segment intestinal ressecat quirúrgicament; això, però, és molt inexacte ja que existeix una important variabilitat interindividual en la longitud intestinal fisiològica que s'ha estimat entre 3 i 8 metres, aproximadament. La majoria d'autors consideren en l'actualitat que la longitud i localització del segment romanent

són les que realment estableixen el pronòstic de la funció intestinal^{3,4}; així, un intestí prim romanent inferior a 200 cm sol associar-se a símptomes de síndrome d'intestí curt, mentre que < 100 cm d'intestí prim si no hi ha còlon o < 60 cm si hi ha còlon, s'associaran irreversiblement a dependència de nutrició parenteral.

Tant el fracàs com la insuficiència intestinals secundaris a una alteració merament funcional del budell són infreqüents en l'actualitat, i la majoria de casos són secundaris a la pèrdua anatòmica de l'intestí per reseccions quirúrgiques massives (75%) o repetides (25%)⁵. És difícil establir la prevalença real d'aquestes condicions en el nostre medi. Si només es tenen en compte els casos de fracàs intestinal, un estudi portat a terme a l'Estat espanyol l'any 2008 estimava una prevalença de 5,6 pacients amb nutrició parenteral domiciliària per milió d'habitants a Catalunya⁶. Aquesta xifra probablement sobreestima la prevalença de síndrome d'intestí curt, ja que un percentatge no menyspreable de nutricions parenterals domiciliàries s'efectuen en malalts neoplàstics. Tal com s'ha comentat en la introducció, aquestes situacions clíniques s'han incrementat en els darrers anys; de fet, un estudi danès estimava que en els darrers 40 anys hem assistit a la duplicació de casos per dècada⁷. Si bé poden existir petites variacions geogràfiques, les causes principals de fracàs intestinal són la isquèmia mesentèrica i l'enteritis actínica, seguides a distància de la malaltia de Crohn, vòlvuls, traumatismes, complicacions de cirurgies prèvies (adherències) o tumors de parts toves.

Es considera que hi ha tres tipus de reseccions que poden conduir al fracàs o insuficiència intestinal: 1) resecció massiva ileal amb anastomosi jejuno-còlica; 2) jejunostomia terminal, amb resecció de l'ili i la totalitat o major part del còlon; i 3) anastomosi jejunoileal, amb predomini de resecció jejunal i amb romanent de > 10 cm d'ili terminal i la totalitat del còlon^{1,2}. La preservació del còlon (o part d'ell) sempre comporta un millor pronòstic tant perquè permet l'absorció de fluids i electròlits com perquè s'alenteix el trànsit intestinal. Per altra banda, la pèrdua de l'ili es considera de pitjor pronòstic que la pèrdua de jejú. En primer lloc, la motilitat intestinal s'alenteix de forma progressiva a mesura que es progressa distalment, i és menor en l'ili que en el jejú; a més, l'arribada de carbohidrats no digerits a l'ili origina el fenomen anomenat ileal break, que consisteix en l'alentiment del buidament gàstric i trànsit intestinal en segments proximals⁸. I, en segon lloc, el jejú presenta una menor capacitat adaptativa com es comenta a continuació.

El temps transcorregut des de la resecció quirúrgica sembla ser determinant en considerar la reversibilitat del fracàs intestinal. Així, s'ha descrit un període de dos anys durant el qual l'intestí pot adaptar-se a la nova situació i el pacient pot, fins i tot, superar la dependència de l'aportació intravenosa de nutrients i/o

fluids. Això és especialment important en els casos de resecció jejunal, ja que l'ili té una major capacitat d'adaptació tant anatòmica (amb elongació de les vellositats i hiperplàsia de criptes, augmentant la superfície d'absorció) com funcional (alentint el buidament gàstric i el trànsit intestinal) comparat amb el jejú^{9,10}. A la taula 1 es resumeixen els factors més importants que determinen el grau d'insuficiència intestinal en els pacients amb síndrome d'intestí curt.

Factors que poden influir en l'absorció de fàrmacs

Tret de les formes galèniques d'alliberació controlada, la majoria de fàrmacs s'absorbeixen en segments proximals del budell prim, fonamentalment al jejú. A la taula 2 es resumeixen els factors més importants que poden influir en l'absorció de fàrmacs administrats per via oral, independentment de l'existència o no de síndrome d'intestí curt.

Preservació de còlon o recte. Els pacients portadors d'enterostomia solen tenir un trànsit intestinal augmentat, de forma que això pot reduir el temps de contacte amb la superfície absorptiva intestinal. Això encara és més evident en pacients portadors de jejunostomia. Els pacients portadors de reservoris ileoanals (fonamentalment com a conseqüència de proctocolectomia per colitis ulcerosa o poliposi adenomatosa familiar), poden comportar-se de forma similar. En aquests pacients, l'administració de fàrmacs antidiarreïcs com la loperamida o la codeïna poden ser d'utilitat. Per contra, els pacients amb reseccions ileocecal, hemicolectomia dreta o portadors de colostomia per resecció del recte amb resecció o sense del còlon esquerre, no solen patir problemes absorptius. En pacients amb anastomosi ileorectal tampoc solen donar-se problemes d'absorció, tot i que poden tenir un trànsit intestinal més accelerat.

Alteracions del buidament gàstric. El temps que un fàrmac administrat per via oral es troba a la cavitat gàstrica determina la probabilitat de dissolució i també d'exposició a pH àcid. Per tant, situacions de gastroparèsia (com la diabetis) o d'acceleració del buidament gàstric (com la derivada d'administrar metoclopramida) poden tenir un cert impacte en l'absorció de fàrmacs. Per altra banda, els fàrmacs procinètics o alentidors del buidament gàstric es poden utilitzar per modular aquest fenomen. S'ha dit que el buidament gàstric també pot estar influït per l'existència d'enterostomies o de la vàlvula ileocecal.

Bypass entèric. La majoria de fàrmacs s'absorbeixen en els segments intestinals més proximals (duodè i jejú). Hi ha algunes situacions en les quals pot existir un curtcircuit intestinal i, per tant, reduir-se l'absorció de fàrmacs. Una situació cada dia més freqüent és la derivada de les diferents tècniques de cirurgia barià-

trica, en què un segment intestinal proximal de major o menor longitud queda "exclòs" del trànsit.

Alteracions del pH. Els fàrmacs antisecretors (antiH2, inhibidors de la bomba de protons) són emprats a bastament tant en la població general com en pacients amb intestí curt. Això pot tenir conseqüències importants davant l'administració de fàrmacs l'absorció dels quals depèn del pH luminal. Per exemple, en algunes presentacions galèniques d'aminosalicilats (mesalazina) l'alliberament es dona a pH alcalins de 6-7 sempre que això es doni fonamentalment a ili terminal i còlon. Aquests fàrmacs només actuen en el lloc d'absorció ja que, un cop absorbits, són acetilats en l'enteròcit i els metabòlits ja no són actius. Per tant, el seu alliberament en segments proximals no tindrien l'efecte desitjat en la colitis ulcerosa.

Recomanacions generals per a la prescripció de fàrmacs en pacients amb insuficiència intestinal

Lamentablement, no existeixen recomanacions ni evidència respecte a això¹¹. Més enllà d'avaluar bé el pacient i tenir en compte tots els factors que s'han esmentat, poques són les mesures per combatre les dificultats d'absorció de fàrmacs en pacients amb major o menor grau d'insuficiència intestinal.

Com ja s'ha comentat, l'administració d'antidiarreics com la loperamida o la codeïna pot ser d'utilitat quan vulguem augmentar el temps de contacte amb la superfície intestinal en cas de motilitat augmentada o budell curt. En alguns casos, un mateix fàrmac pot utilitzar-se aprofitant diversos dels seus efectes i ser particularment adequats en un pacient determinat. Per exemple, en pacients que requereixen antidiar-

reics i tenen requeriments importants d'analgèsia, es poden beneficiar de l'administració de derivats opiàcids.

En cas d'aparició de comprimits per l'estoma o en les deposicions, cal consultar la possibilitat d'utilitzar formulacions transdèrmiques, sublinguals, *flash* o en forma de solució, dissoldre el contingut de les càpsules en líquid, o la fragmentació dels comprimits¹², sempre que es disposi d'informació que ho avaluï.

Per últim, davant l'absència de l'efecte terapèutic desitjat en un pacient amb absorció intestinal potencialment compromesa, sempre cal considerar la possibilitat de mesurar metabòlits del fàrmac a la sang o l'orina per tal de confirmar el dèficit absorbiu.

Bibliografia

1. Jeppesen PB. Spectrum of short bowel syndrome in adults: intestinal insufficiency to intestinal failure. JPEN 2014. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24486858.
2. Nightingale J, Woodward JM; Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. Gut 2006;55 (Suppl 4):iv1-12.
3. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 1. Am J Gastroenterol 2004;99:1386-1395.
4. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 2. Am J Gastroenterol 2004;99:1823-1832.
5. Thompson JS. Comparison of massive vs. repeated resection leading to the short bowel syndrome. J Gastrointest Surg 2000; 4: 101-104.
6. Juana-Roa J, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. La realidad de la nutrición parenteral domiciliaria en España. Nutr Hosp 2011; 26: 364-368.
7. Brandt CF, Bangsgaard L, Jess T, et al. The evolution of treatment of patients with intestinal failure with home parenteral nutrition. Gastroenterology 2012; 142: S613-S614.
8. Van Citters GW, Lin HC. The ileal break: A fifteen-year progress report. Curr Gastroenterol Rep 1999; 1: 404-409.
9. Sundaram A, Koutkia P, Apovian CM. Nutritional management of short bowel syndrome in adults. J Clin Gastroenterol 2002; 34: 207-220.
10. Donohoe CL, Reynolds JV. Short bowel syndrome. Surgeon 2010;8:270-279.
11. Sood S, Tanner F, Testro A. Prescribing for a patient with reduced intestinal length. Aust Prescr 2013; 136-138.
12. Parrish CR. The clinician's guide to short bowel syndrome. Practical Gastroenterology 2005; 31: 67-106.

Taula 1. Factors que intervenen en la disfunció intestinal en pacients amb síndrome d'intestí curt

Longitud d'intestí romanent (budell prim i còlon)
Preservació de vàlvula ileocecal i ili terminal
Existència d'ostomia o anastomosi enterocòlica
Segment intestinal ressecat (jejú o ili)
Integritat de la mucosa intestinal romanent
Temps des de la resecció (més o menys de 2 anys)

Taula 2. Altres factors que poden interferir en l'absorció de fàrmacs via oral

Buidament gàstric
Hipomotilitat o hiperomotilitat intestinal
pH intestinal
Existència de bypass entèric
Galènica dels fàrmacs
Fàrmacs concomitants (antisecretors, antidiarreics, procinètics)

En un clic...

Harmonització farmacoterapèutica

- a) **Apixaban.** Prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular i amb almenys un factor de risc. Descarregar PDF

Recomanacions, avaluacions i guies

- a) **Vitamina D en persones grans en la comunitat.** No es recomana la vitamina D en persones grans en la comunitat per reduir el risc de caigudes, excepte en persones amb dèficit de vitamina D (Recomanacions Essencial). Enllaç
- b) **Nota informativa: Brot de febre hemorràgica pel virus d'Ebola a diversos districtes de Guinea (Conakry)** (Agència de Salut Pública de Catalunya). Descarregar PDF
- c) **Vacunació de les dones embarassades contra la tos ferina a Catalunya** (Programa de vacunacions. Agència de Salut Pública de Catalunya). Descarregar PDF

Seguretat en l'ús de medicaments

- a) Ús combinat de medicaments que actuen sobre el sistema renina-angiotensina (IECA/ARA-II): restriccions d'ús (Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris). Descarregar PDF

Data de redacció: **Març 2014**

En el proper número: **Descans en el tractament amb bisfosfonats: qui, quan i per quant temps.**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Núria Escoda, Cristina Espinosa, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, M^a José Gaspar, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrideojos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Rosa Rebordosa Masip

Support tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

El Butlletí d'Informació
Terapèutica és
membre de la
INTERNATIONAL
SOCIETY OF DRUG
BULLETINS

