

Estado actual del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

A. López San Román y M. Rivero Fernández

Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal debe tener en cuenta unas consideraciones generales, entre las que destacan la importancia de la nutrición, de la profilaxis antitrombótica en determinadas situaciones, de la prevención de la osteoporosis y de la prevención del cáncer colorrectal mediante cribado endoscópico en la colitis ulcerosa o la colitis de Crohn extensas.

La colitis ulcerosa se sigue tratando eficazmente con salicilatos y esteroides en las formas leves y moderadas. Las formas graves requieren esteroides parenterales, ciclosporina o infliximab, y se emplean con éxito inmunosupresores (azatioprina o mercaptopurina) en la dependencia a esteroides. El mantenimiento con salicilatos, que debe ser cumplido adecuadamente, es un punto importante.

La enfermedad de Crohn se trata con esteroides en sus formas leves y moderadas, y en las corticodependientes de nuevo con inmunosupresores, que cada vez usamos más pronto. Las formas refractarias o las formas fistulosas se benefician del uso de tratamientos biológicos (infliximab), por lo general acompañados de inmunosupresores.

López San Román A, Rivero Fernández M. Estado actual del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Clin Esp.* 2007;207(6):298-300.

Current status of inflammatory bowel disease treatment

Treatment of inflammatory bowel disease should take some general considerations into account, standing out among them the importance of nutrition, antithrombotic prophylaxis in certain situations, prevention of osteoporosis and prevention of colorectal cancer by endoscopic screening in extensive ulcerous colitis or Crohn's colitis.

Ulcerous colitis is still effectively treated with salicylates and steroids in its mild and moderate forms. Severe forms require parenteral steroids, cyclosporine or infliximab, and these are successfully used with immunosuppressants (azathioprine or mercaptopurine) in steroid dependence. Maintenance with salicylates, that should be adequately complied with, is an important point.

Crohn's disease is treated with steroids in its mild and moderate forms, and again in corticoid-dependent ones with immunosuppressants, which we are using increasingly sooner. Refractory forms or fistulous forms benefit from the use of biological treatments (infliximab) generally accompanied by immunosuppressants.

Introducción

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha cambiado en los últimos años, pero quizás no tanto como se pueda suponer¹⁻³. Algunas verdades universales, como el papel de referencia de los corticosteroides (CS) en muchas situaciones, no se han disputado en absoluto⁴⁻⁶; al menos hasta hace poco. Vivimos una situación en la que fármacos nuevos y viejos fármacos se nos presentan a veces como antagonistas⁷⁻¹⁰, cuando la realidad es que todos son instrumentos necesarios en la orquesta.

Repasaremos brevemente las principales situaciones terapéuticas. Y sin entrar en pautas y dosis, intentare-

mos dar una idea de la situación de tratamiento de la EII en nuestro medio y en nuestro tiempo.

Consideraciones comunes a todas las enfermedades inflamatorias intestinales

Toda aproximación terapéutica a la EII debe partir de la identificación de la situación en la que nos encontremos. Si se trata de un paciente en fase aguda, será muy importante reconocer la gravedad del brote y la extensión o localización de la enfermedad, para decidirnos por uno u otro tratamiento. Y si es el caso de un paciente estable, definiremos la necesidad o no de tratamiento de mantenimiento.

Pero además existen en la terapéutica de la EII medidas de gran importancia, que si bien pueden parecer accesorias, definen en gran medida el resultado del tratamiento y la calidad de vida actual y futura del paciente¹⁻³. La principal es, probablemente, un adecuado apoyo nutricional, oral o parenteral, que evite las situa-

Correspondencia: A. López San Román.
Servicio de Gastroenterología.
Hospital Ramón y Cajal.
28034 Madrid.

Aceptado para su publicación el 12 de enero de 2007.

ciones de malnutrición tan frecuentes en estos pacientes, a veces desencadenadas por los propios médicos (ingresos, ayunas para pruebas, etc.)¹¹. Quizás le sigue el reconocimiento de los brotes graves de EII como situaciones de alto riesgo de trombosis venosa (segunda causa de muerte en esta situación), que requieren una profilaxis activa de la misma³. La tercera sería la importante corrección de déficits de vitaminas y oligoelementos, con un papel destacado para el calcio y la vitamina D durante los tratamientos esteroideos³. No podemos dejar de recordar la necesidad de seguimiento periódico por endoscopia y biopsia de las colitis ulcerosas (CU) y también de las colitis de Crohn para detección precoz y tratamiento de la displasia y el cáncer colorrectal.

Está reconocido que todos estos objetivos, así como el cuidado terapéutico óptimo de pacientes con EII, se cumplen mejor si se ofrece la posibilidad de seguimiento en una consulta monográfica¹².

Finalmente, en este terreno como en casi toda la Medicina, la participación del paciente en las decisiones terapéuticas mejorará la adhesión al tratamiento¹³, el cumplimiento del mismo y el éxito de las medidas indicadas¹⁴.

Colitis ulcerosa

La CU se trata hoy, como hace años, fundamentalmente con esteroides y salicilatos. Hay dos situaciones a considerar: el tratamiento del brote agudo y el tratamiento de mantenimiento.

El brote agudo leve responde con frecuencia a una dosis doble del salicilato usado en el mantenimiento, y mejor aún si se emplea salicilato tópico como complemento¹⁵. Si el brote es moderado, el tratamiento se basa aún en el empleo de corticosteroides a dosis suficientes³. Éstas están en torno a los 0,8-1 mg/kg de prednisona por vía oral (VO), o equivalente. El uso de dosis inferiores de CS se asocia a fracaso de tratamiento, a producción de corticorrefractoriedad y a exposición final a dosis incluso mayores de la droga. En colitis graves se preferirá de principio la vía intravenosa (IV) para la administración de esteroides, así como en las colitis moderadas que no respondan al esquema anterior^{3,16}. El fracaso de los esteroides lleva a definir la situación de corticorrefractoriedad, en la que el empleo de ciclosporina o infliximab^{16,17} representan el paso previo a la cirugía. Ésta no debe demorarse en personas con enfermedad grave rápidamente progresiva que no responde a los medios habituales. En situaciones de corticodependencia o en pacientes con necesidades frecuentes de esteroides, emplearemos azatioprina como inductora y mantenedora de la respuesta¹⁸.

El tratamiento de mantenimiento debe hacerse siempre, salvo muy escasas excepciones¹⁹. Además de ser un factor clave para evitar las recidivas¹⁴, disminuye la posibilidad de progresión proximal de la colitis y tiene papel protector frente a la displasia²⁰. Los fármacos principales son los salicilatos. El gran protagonista en nuestro ámbito es la mesalazina, pero no debe olvidarse nunca la sulfasalazina, con resultados similares o incluso levemente mejores en los pacientes que

la toleran¹⁹. Si se trata de un paciente con dependencia a esteroides, o tras el empleo de ciclosporina o infliximab, utilizaremos en el mantenimiento inmunomoduladores tiopurínicos, especialmente azatioprina⁹.

Enfermedad de Crohn

La relativa simplicidad de la orientación terapéutica en la CU contrasta con la gran variedad de situaciones clínicas con las que nos podemos encontrar en la enfermedad de Crohn (EC)^{1,2,21}.

En el tratamiento del brote luminal (es decir, sin componente fistuloso), la localización define la estrategia tanto como la gravedad¹⁻³. Los brotes leves se tratarán con budesonida VO si son de localización ileal o ileocecal, y con mesalazina VO si son colónicos. En el caso de brotes moderados, salvo por la ocasional indicación de budesonida VO en los de localización ileal o ileocecal, emplearemos, por lo general, de nuevo CS (0,8-1 mg/kg de prednisona o equivalente)¹⁻³. En el brote grave, o en el de menor gravedad que no responda a las medidas descritas, se usa el mismo fármaco, pero vía IV. Ante el fracaso de este tratamiento, se emplea infliximab, en tres dosis de 5 mg/kg, aplicadas a las 0, 2 y 6 semanas²². En la enfermedad que no es refractaria, sino dependiente de esteroides, éstos se retirarán con el auxilio de azatioprina, mercaptopurina o metotrexato^{9,23}. El infliximab puede tener un papel en la reversión de la dependencia a esteroides²⁴. En el caso de la enfermedad fistulosa, hay que recordar la necesidad de tratamiento quirúrgico en las fistulas enterourinarias. Las perianales requieren siempre una delimitación correcta de su extensión y anatomía, para lo cual se ha de emplear la exploración quirúrgica bajo anestesia²⁵ asociada a una técnica de imagen, que puede ser la resonancia o la eco endoanal²⁵. El cirujano colocará, en caso de ser necesario, sedales en las fistulas. Éstos sirven para mantener abierto el trayecto y evitar que se formen abscesos. El paciente los suele tolerar muy bien, y se pueden mantener por un tiempo indefinido²⁵. El tratamiento quirúrgico bastará en las fistulas superficiales, pero en el resto será necesario asociar tratamiento médico²⁵. El papel de los antibióticos se mantiene en el control de la celulitis asociada a la fistula, pero no podemos esperar de ellos mayor efecto terapéutico²⁵⁻²⁷. La enfermedad perianal fistulosa significativa requerirá siempre inmunosupresores tipo azatioprina o mercaptopurina²⁶. En casos refractarios o graves se añadirá infliximab a las dosis antes mencionadas^{7-9,22,27}. Aún alguna que otra enfermedad perianal requiere la creación de una ileostomía temporal, si bien esto va siendo cada vez más raro.

El tratamiento de mantenimiento de la EC no tiene probablemente ningún papel, hoy por hoy, en los pacientes con respuesta a salicilatos o esteroides³. Una excepción son los pacientes postoperados, en los que, a menos que haya datos de alta probabilidad de recidiva, los salicilatos pueden ofrecer resultados empleados a dosis completa (al menos 3-4 g/d). En aquellos casos en los que la gravedad del curso previo haya hecho

necesario el empleo de azatioprina o mercaptopurina o metotrexato, usaremos este mismo fármaco en el mantenimiento^{9,27}. El mantenimiento de los pacientes que han requerido infliximab para el control de su enfermedad puede hacerse con este mismo fármaco, pero probablemente sólo en casos seleccionados por su gravedad o su alta tendencia a la recidiva²⁷.

Hay que mencionar en general, en el caso de la EC, que la experiencia pediátrica nos ha enseñado que el empleo de los inmunosupresores debe ser cada vez más precoz. Probablemente toda EC de intensidad o extensión significativas requiere inmunosupresores antes o después. Algunos investigadores se plantean el uso precoz y universal de inmunomoduladores en la EC, y de hecho, en muchos centros se establece de manera cada vez más precoz su indicación. En la misma línea se empieza a hablar de la posibilidad de usar infliximab precozmente junto a los inmunosupresores (estrategia *top down*)¹⁰.

Cirugía

Aunque no sea el objetivo de esta pequeña revisión, por lo menos hay que recordar que las indicaciones de cirugía permanecen, y que el empleo de fármacos sofisticados debe ir siempre precedido de una valoración de la oportunidad y posible eficacia de una tratamiento quirúrgico^{3,26}.

Las técnicas mínimamente invasivas, así como las que no llevan aparejada resección intestinal (plastias de estenosis), tienen un papel cada vez mayor. La endoscopia intervencionista puede desempeñar un papel en casos seleccionados. Sin embargo, lo más decisivo es el reconocimiento de la importancia del manejo multidisciplinario de estos pacientes y de la necesidad de especialización por parte de los equipos quirúrgicos que los atienden, como es el caso de los equipos médicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i16-35.
2. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i1-15.
3. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53 Suppl 5:V1-16.
4. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255-60.
5. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:319-30.
6. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35:360-2.
7. Kamm MA. Review article: biological drugs in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 Suppl 3:80-9.
8. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Emerging biological treatments in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis*. 2006;24:131-6.
9. Domènech E. Inflammatory bowel disease: current therapeutic options. *Digestion*. 2006;73 Suppl 1:67-76.
10. Travis S. Infliximab and azathioprine: bridge or parachute? *Gastroenterology*. 2006;130:1354-7.
11. Gassull MA. Review article: the role of nutrition in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 Suppl 4:79-83.
12. Mawdsley JE, Irving PM, Makins RJ, Rampton DS. Optimizing quality of outpatient care for patients with inflammatory bowel disease: the importance of specialist clinics. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:249-53.
13. López-Sanromán A, Bermejo F. Review article: how to control and improve adherence to therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 Suppl 3:45-9.
14. López San Román A. ¿Adhesión al tratamiento, adherencia al tratamiento o cumplimiento del tratamiento? *Rev Clin Esp*. 2006;206(8):414.
15. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005;54:960-5.
16. Travis S. Review article: saving the colon in severe colitis - the case for medical therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 Suppl 3:68-73.
17. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76. Corrección en *N Engl J Med*. 2006;354:2200.
18. Sands BE. Immunosuppressive drugs in ulcerative colitis: twisting facts to suit theories? *Gut*. 2006;55:437-41.
19. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD000544.
20. Eaden J. Review article: the data supporting a role for aminosalicylates in the chemoprevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 Suppl 2:15-21.
21. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749-53.
22. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease—seven years on. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:451-63.
23. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*. 2002;50:485-9.
24. Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Terapia individualizada con azatioprina o 6-mercaptopurina mediante monitorización de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT). *Rev Clin Esp*. 2002;202:555-62.
25. Lemann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2006;130:1054-61.
26. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1508-30.
27. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130:940-87.