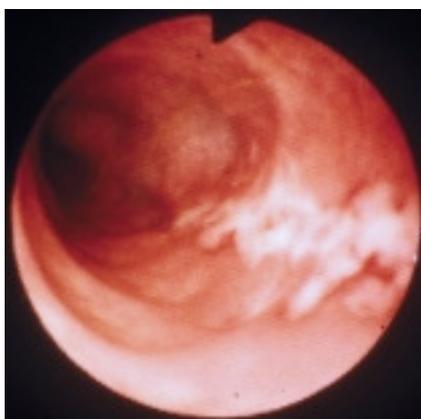


# Nuevos tratamientos en la enfermedad inflamatoria intestinal

GERARDO PRIETO

Servicio de Gastroenterología y Nutrición.

Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.



La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son enfermedades inflamatorias crónicas de evolución impredecible, en las que alternan períodos de remisión con episodios de actividad inflamatoria de frecuencia, duración y gravedad muy variables. Los objetivos del tratamiento son controlar la enfermedad activa, mantener la remisión a largo plazo, normalizar el estado nutricional, prevenir o curar las complicaciones, limitar la necesidad de cirugía y mejorar la calidad de vida. El tratamiento convencional de ambas enfermedades es similar y puede resumirse en antiinflamatorios (aminosalicilatos, antibióticos, terapia nutricional) e inmunodepresores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, ciclosporina). Los corticoides poseen ambas funciones. El medicamento de elección depende del tipo, gravedad y extensión de la enfermedad. La mayor parte de los pacientes con formas moderadas o agudas precisa el uso de corticoides, y muchos de ellos son dependientes del fármaco para el control de los síntomas (corticoides dependientes), en otros la enfermedad es refractaria (corticoides resistentes) o presentan efectos adversos importantes<sup>1</sup>. En la última década se han desarrollado nuevos fármacos que tratan de mejorar la eficacia y disminuir los efectos secundarios. Por otra parte, los avances en el conocimiento de la patogenia de estas enfermedades han permitido el desarrollo de nuevas terapias biológicas.

## Puntos clave

- La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son enfermedades inflamatorias crónicas de evolución impredecible, y su tratamiento convencional se basa en el empleo de antiinflamatorios, corticoides e inmunodepresores.
- El fármaco de elección depende del tipo, gravedad y extensión de la enfermedad, pero la mayor parte de los pacientes con formas moderadas o agudas precisa del uso de corticoides, y muchos de ellos desarrollan corticoides dependientes o corticoides resistentes.
- La budesonida, glucocorticoide de acción tópica, a dosis de 9 mg/día, es útil en el tratamiento de la enfermedad de Crohn ileal o ileocecal leve o moderada. Los efectos secundarios son menos frecuentes y agudos que los de los corticoides convencionales.
- El infliximab, anticuerpo monoclonal anti-TNF $\alpha$ , está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria y fistulizante, consiguiendo tasas altas de remisión y cierre de fístulas. La administración simultánea de inmunodepresores mejora la respuesta.
- El infliximab se administra a dosis de 5 mg/kg i.v., que se repite a las 2 y 6 semanas y, en caso necesario, posteriormente cada 8 semanas. Debe investigarse la existencia de infección y tuberculosis antes de iniciar el tratamiento. Se ignoran las consecuencias del tratamiento a largo plazo.

## Aminosalicilatos

Este grupo de fármacos (sulfasalazina, mesalazina, olsalazina) ha sido utilizado extensamente para tratar brotes leves o moderados y prevenir las recaídas. La balsalazida es un nuevo aminosalicilato, en forma de profármaco, que es metabolizado por las bacterias azorreductasas del colon, liberando el principio terapéutico activo (5-ASA) con una absorción sistémica baja y una buena tolerancia<sup>2</sup>. Ha sido ensayada en pacientes adultos con CU activa leve o moderada a dosis de 6,75 g/día durante 8 semanas, demostrando una mayor rapidez y eficacia en el control de los síntomas que la mesalazina<sup>3</sup>. También ha demostrado ser superior a ésta en el mantenimiento de la remisión<sup>4</sup>.

## Corticoides

La prednisona y la prednisolona son los fármacos más utilizados en las formas moderadas y agudas. La budesonida es un glucocorticoide de acción tópica caracterizado por una gran afinidad por el receptor esteroideo, elevada potencia antiinflamatoria y escasa biodisponibilidad sistémica debido a un importante metabolismo hepático de primer paso, lo que determina que sus efectos secundarios sean menores que los de los corticoides convencionales. Está indicada en la EC ileal o ileocecal leve o moderada a dosis de 9 mg/día, en dosis única por vía oral, durante 8-16 semanas, demostrando ser más efectiva que la mesalazina, pero menos que la prednisona<sup>5,6</sup>. También puede utilizarse en forma de enema en el tratamiento de la CU distal, aunque es menos eficaz que la mesalazina rectal<sup>7</sup>. No se ha demostrado su eficacia en la prevención de las recaídas (tabla 1).

## Inmunodepresores

El micofenolato mofetil es un inmunodepresor con propiedades antipurínicas específicas para las células T y B. Ha demostrado ser eficaz en inducir y mantener la remisión en la EC activa<sup>8,9</sup> y en la CU activa crónica<sup>10</sup> en una proporción similar o ligeramente inferior a la azatioprina. En adultos se emplea a dosis de 15-20 mg/kg/día. La acción terapéutica es más rápida que con azatioprina, es bien tolerado y constituye una alternativa en pacientes que no toleran ésta.

El tacrolimus es un macrólido inmunodepresor de acción similar a la ciclosporina, con las ventajas teóricas de una mayor potencia, mejor absorción oral y efectos secundarios menos frecuentes. Por su rapidez de acción, ha sido usado en una serie de 14 niños con colitis aguda refractaria, a una dosis inicial de 0,1 mg/kg/12 h, con un ajuste posterior de la dosis para obtener unos valores sanguíneos de 10-15 ng/ml. Se obtuvo la remisión en el 69% de los pacientes, pero sólo el 50% de ellos la mantuvo a largo plazo<sup>11</sup>.

## Terapia biológica

El mejor conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal ha contribuido al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, cuya acción va dirigida contra diferentes factores inmunológicos e inflamatorios implicados en la regulación y mantenimiento de la enfermedad. El más ensayado de estos nuevos agentes terapéuticos es el infliximab (tabla 2). El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citocina con propiedades proinflamatorias, típica de la respuesta linfocitaria Th1. Los efectos biológicos del TNF incluyen la estimulación de la respuesta de fase aguda, la inducción de toxicidad, la producción de caquexia y el desencadenamiento de shock. Se ha observado excreción fecal y aumento de los valores de TNF en la mucosa intestinal en pacientes con EC y CU. El TNF desempeña un papel importante en el inicio y la perpetuación del proceso inflamatorio de la EC. El infliximab es un anticuerpo

monoclonal anti-TNF $\alpha$  con alta afinidad, especificidad y avidez por el TNF natural humano. Ha sido utilizado en pacientes adultos con EC refractaria<sup>12,13</sup> y EC fistulizante<sup>14</sup>, con tasas altas de remisión y cierre de fístulas. También se ha ensayado en niños con EC refractaria<sup>15-17</sup>, observando mejoría en el 90-100% de los casos y remisión completa en el 38-67%. Parece ser igualmente eficaz en adultos<sup>18</sup> y niños<sup>19</sup> con CU, aunque son necesarios más estudios controlados. Actualmente, las dos indicaciones más aceptadas son la EC refractaria y la fistulizante externa (enterocutánea o perianal) (figs. 1 y 2) con una pauta de inducción de 5 mg/kg en infusión intravenosa durante 2 h que se repite a las 2 y 6 semanas. Los pacientes que requieren retratamiento reciben una infusión igual cada 8 semanas. La respuesta es mayor y más prolongada en los pacientes que reciben simultáneamente inmunodepresores<sup>20</sup>. Debe in-



**Figuras 1 y 2.** Imagen de fístula antes y después de un ciclo de tratamiento con infliximab (3 dosis).

**Tabla 1. Budesonida**

Glucocorticoide de acción tópica
Cápsulas de liberación ileal pH-dependiente
Indicaciones: enfermedad de Crohn ileal o ileocecal en brote leve-moderado
Dosis: 9 mg/ día en dosis única durante 8-16 semanas
Escasos efectos esteroide-dependientes
Prevención de recaídas no demostrada

**Tabla 2. Infliximab**

Anticuerpo monoclonal anti-TNF $\alpha$
Indicaciones: enfermedad de Crohn refractaria y fistulosa externa (enterocutánea y perianal)
Dosis: 5 mg/ kg i.v. a las 0, 2 y 6 semanas
Retratamiento cada 8 semanas (si es preciso)
Mayor eficacia con inmunodepresores simultáneos
Investigar previamente infección y tuberculosis
Escasos efectos secundarios: reacción infusión, infección, auto anticuerpos, malignización
Seguridad a largo plazo desconocida

vestigarse la existencia de infección y tuberculosis antes de iniciar el tratamiento. Los efectos secundarios son poco frecuentes e incluyen infecciones, reacciones a la infusión, formación de autoanticuerpos y malignizaciones. Se ignoran las consecuencias del tratamiento a largo plazo.

Están siendo investigados, con distinto nivel de desarrollo y diverso grado de éxito, otros muchos agentes biológicos, como CDP-571, etanercept, oligonucleótido antisentido, antiinterleucina 12, anticuerpo anti- $\alpha_4$ -integrina e interleucinas 10 y 11.

## Otras terapias

La talidomida es un hipnótico no barbitúrico utilizado inicialmente como sedante y antiemético, cuyo uso fue abandonado por sus efectos teratogénicos agudos. Se ha reiniciado su uso para el tratamiento de la CU y EC refractarias, por su capacidad para bloquear la producción de TNF y la interleucina 12<sup>21</sup>. Empleada a dosis de 50-300 mg/día por vía oral durante 12 semanas produce mejoría clínica en el 70-100% de los casos y remisión completa en 20-41% de ellos<sup>22,23</sup>. Los efectos secundarios incluyen edema, dermatitis y neuropatía periférica, que puede ser irreversible.

Otros muchos tratamientos están en fase de investigación o han sido ensayados con resultados contradictorios, como la heparina, los probióticos, la granulocitoféresis, los antioxidantes, los ácidos grasos de cadena corta y los ácidos grasos omega-3.

## Bibliografía



- Importante    ●● Muy importante
- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-2.
2. Muijsers RB, Goa KL. Balsalazide: a review of its therapeutic use in mild-to-moderate ulcerative colitis. *Drugs* 2002;62:1689-705.
3. Pruitt R, Hanson J, Safdi M, Wruble L, Hardi R, Johanson J, et al. Balsalazide is superior to mesalamine in the time to improvement of signs and symptoms of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3078-86.
4. Kruis W, Schreiber S, Theuer D, Brandes JW, Schütz E, Howaldt S, et al. Low dose balsalazide (1.5 g twice daily) and mesalazine (0.5 g three times daily) maintained remission of ulcerative colitis but high dose balsalazide (3 g twice daily) was superior in preventing relapses. *Gut* 2001;49:783-9.
5. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, et al. Budesonide and mesalazine in active Crohn's disease: a comparison of the effects on quality of life. *Am J Gastroenterol* 2002;97:649-53.
6. ●● Levine A, Broide E, Stein M, Bujanover Y, Weizman Z, Dinari G, et al. Evaluation of oral budesonide for treatment of mild and moderate exacerbations of Crohn's disease in children. *JPediatr* 2002;140:75-80.
7. Hanauer SB. New steroids for IBD: progress report. *Gut* 2002;51:182-3.
8. Neurath MF, Wanitschke R, Peters M, Krummenauer F, Meyer KH, Schlaak JF. Randomised trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine for treatment of chronic active Crohn's disease. *Gut* 1999;44:625-8.
9. Miehsler W, Reinisch W, Moser G, Gangl A, Vogelsang H. Is mycophenolate mofetil an effective alternative in azathioprine-intolerant patients with chronic active Crohn's disease? *Am J Gastroenterol* 2001;96:782-7.

## Bibliografía recomendada

Lichtenstein GR. Approach to steroid-dependent and steroid-refractory Crohn's disease. *JPediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:S27-35.

*El autor revisa las distintas alternativas terapéuticas actuales en la enfermedad de Crohn corticoddependiente y corticorresistente con especial énfasis en los inmunomoduladores y la terapia biológica y breves referencias a la talidomida y la terapia nutricional.*

Mamula P, Mascarenhas MR, Baldassano RN. Biological and novel therapies for inflammatory bowel disease in children. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:1-25.

*Amplia y actualizada revisión de los nuevos tratamientos de la enfermedad inflamatoria intestinal en el niño, con especial dedicación a la terapia biológica y al análisis de los ensayos clínicos con infliximab y otros agentes biológicos y no biológicos.*

Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2962-72.

*Revisión actualizada del uso clínico de infliximab en la enfermedad de Crohn: indicaciones, beneficios esperables, dosis y pautas de tratamiento, retratamiento, precauciones previas al tratamiento, efectos secundarios y posibles efectos adversos a largo plazo.*

Ginsburg PM, Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Thalidomide treatment for refractory Crohn's disease: a review of the history, pharmacological mechanisms and clinic literature. *An Med* 2001;33:516-25.

*Revisión del uso de la talidomida como alternativa eficaz, en los casos de enfermedad de Crohn refractaria. Descripción de los mecanismos farmacológicos, análisis de los ensayos clínicos realizados y de los efectos secundarios del fármaco. También se discute brevemente el desarrollo reciente de fármacos análogos.*

10. Orth T, Peters M, Schlaak JF, Krummenauer F, Wanitschke R, May WJ, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients with chronic active ulcerative colitis: a 12-month pilot study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1201-7.
11. Bousvaros A, Kirschner BS, Werlin SL, Parker-Hartigan L, Daum F, Freeman KB, et al. Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *J Pediatr* 2000;137:794-9.
12. Targan SR, Hanauer SB, Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
13. ● Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliasukas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-9.
14. ● Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogeand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
15. Baldassano R, Vasiliasukas E, Braegger CP. A multicenter study of infliximab (anti-TNF-alpha antibody) in the treatment of children with active Crohn's disease [abstract]. *Gastroenterology* 1999;116:A665.
16. Kugathasan S, Werlin SL, Martínez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:189-94.
17. ●● Hyams JS, Markowitz J, Wylie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137:192-6.
18. Su C, Salzberg BA, Lewis JD, Deren JJ, Kornbluth A, Katzka DA, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2577-84.
19. Mamula P, Markowitz JE, Brown KA, Hurd LB, Piccoli DA, Baldassano RN. Infliximab as a novel therapy for pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;50:196-200.
20. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner B, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:707-13.
21. Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Thalidomide reduces tumour necrosis factor alpha and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. *Gut* 2002;50:196-200.
22. Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, Cohen RD, Hanauer SB. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology* 1999;117:1271-7.
23. Vasiliasukas EA, Kam LY, Abreu-Martín MT, Hassard PV, Papadakis KA, Yang H, et al. An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:1278-87.