

Tratamiento de la enfermedad de Crohn corticodependiente y corticorrefractaria

M. Domínguez-Antonaya

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General de Móstoles. Madrid. España.

Puntos clave

- Se considera que un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal es corticodependiente cuando presenta 2 o más brotes en un período de 6 meses; 3 o más a lo largo de 1 año, o no es posible retirar el tratamiento con corticoides en 2 intentos consecutivos.
- Si un paciente es corticodependiente o corticorrefractario debe instaurarse tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina.
- La azatioprina y la 6-mercaptopurina no tienen un efecto inmediato, como los corticoides, sino que alcanzan su eficacia terapéutica al cabo de 3-6 meses.
- La dosis óptima de la azatioprina es de 2,5 mg/kg/día, y la de la 6-mercaptopurina, de 1,5 mg/kg.
- Los pacientes en tratamiento con azatioprina/6-mercaptopurina deben seguir estrictos controles clínicos y analíticos, fundamentalmente para detectar la probable aparición de mielo o hepatotoxicidad.
- El infliximab es un anticuerpo anti-TNF que está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn inflamatoria grave corticorrefractaria y de la enfermedad de Crohn fistulizante.
- La administración de infliximab es por vía intravenosa y debe realizarse una infusión lenta del fármaco, a lo largo de 2-3 h, para disminuir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad.
- Antes de iniciar tratamiento con infliximab, el facultativo debe solicitar radiografía de tórax, test de Mantoux, ANA, anti-ADN, y serología para VIH, VHB y VHC.
- Si un paciente presenta lesiones radiológicas compatibles con tuberculosis o una prueba de Mantoux positiva debe recibir tratamiento tuberculostático antes de comenzar el tratamiento con infliximab.
- En pacientes que no responden a azatioprina/6-mercaptopurina está indicado el tratamiento con metotrexato por vía intramuscular, a dosis de 25 mg/semana para inducir la remisión y de 15 mg/semana como tratamiento de mantenimiento.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn • Azatioprina • Infliximab • Anti-TNF • Corticodependencia • Corticorrefractariedad.

La mayoría de los pacientes con un brote de enfermedad de Crohn (EC) responde al tratamiento con aminosalicilatos y/o esteroides. Estos fármacos son pautados con frecuencia por el facultativo, por lo que, generalmente, son utilizados por éste con mayor seguridad que otros productos. Sin embargo, aproximadamente el 20-30% de los pacientes no experimenta mejoría clínica tras la administración de esteroides (corticorrefractariedad) o bien no es posible su retirada, porque al intentar suspenderlos se produce una recaída. Se considera que un sujeto es corticodependiente cuando presenta 2 o más brotes en 6 meses, o 3 o más en 1 año, que requieren la administración de esteroides, o se producen 2 intentos consecutivos fallidos de disminuir gradualmente la dosis sin conseguir retirarlos. En estos casos se han desarro-

llado, y se siguen investigando, distintas posibilidades terapéuticas, de las que se intentarán resumir, en este artículo, los aspectos más relevantes, especialmente de aquellas de las que existe una mayor experiencia y de las que pueden tener más interés por su reciente difusión.

Azatioprina (Imurel®) y 6-mercaptopurina

La azatioprina (AZA) es un profármaco que es convertido, por acción no enzimática, por el glutatión de los hematíes y de otros tejidos, en 6-mercaptopurina (6MP) que, posteriormente, es metabolizada en el hígado o el intestino (fig. 1).

Tanto la AZA como la 6MP interfieren con la síntesis de ADN y ARN e inhiben la proliferación de los linfocitos T y B.

Eficacia de AZA/6MP en la enfermedad de Crohn

La AZA y la 6MP se han utilizado con éxito en estos pacientes durante más de 30 años para inducir la remisión en casos de corticorrefractariedad, intentar disminuir o suspender los esteroides, si existe corticodependencia, mantener la remisión y para el tratamiento de la enfermedad fistulizante¹⁻⁴.

En 2 metaanálisis de los distintos estudios controlados con placebo con respecto a la inducción de la remisión, se ha observado que los 2 fármacos consiguen el cierre de las fístulas en un 55% de los casos y permiten la reducción de la dosis de esteroides en el 65% de los pacientes^{5,6}.

Son, asimismo, más eficaces en el mantenimiento de la remisión, y ésta se relaciona con la dosis utilizada⁷.

En pacientes en los que se ha realizado previamente una resección intestinal, la 6MP y la AZA fueron más efectivas que el placebo en la prevención de la recurrencia, aunque tan sólo un 10% más efectivas que la mesalazina⁸. Aunque se requieren más estudios, probablemente estos fármacos deberían considerarse en pacientes que presenten un elevado riesgo de recurrencia, como los sometidos a 2 o más intervenciones quirúrgicas previamente.

Aunque la utilización en fases iniciales de la enfermedad en pacientes en edad pediátrica ha demostrado ser eficaz, de momento son necesarios más estudios que avalen su utilización sistemática en ese supuesto⁹.

Una vez conseguido el efecto terapéutico, probablemente deba mantenerse la medicación de forma indefinida para mantener la remisión, puesto que pueden producirse recaídas al suspenderlo tras muchos años de haber estado en tratamiento. En un estudio se recomienda mantener la medicación 3 o 4 años, puesto que se ha observado que la probabilidad de recaída en pacientes que continúan el tratamiento es menor que en aquellos que lo suspenden en los primeros 5 años (el 11-15% frente al 32-67%), pero pasado ese tiempo el riesgo es similar¹⁰.

Posología

Ambos fármacos poseen la ventaja de que se administran fácilmente por vía oral. Por el contrario, presentan el inconveniente de que su efecto terapéutico no comienza a observarse hasta 3-6 meses después de haberlos introducido, por lo que no están indicados en monoterapia en el tratamiento del brote agudo, en cuyo caso los esteroides siguen siendo el tratamiento de elección.

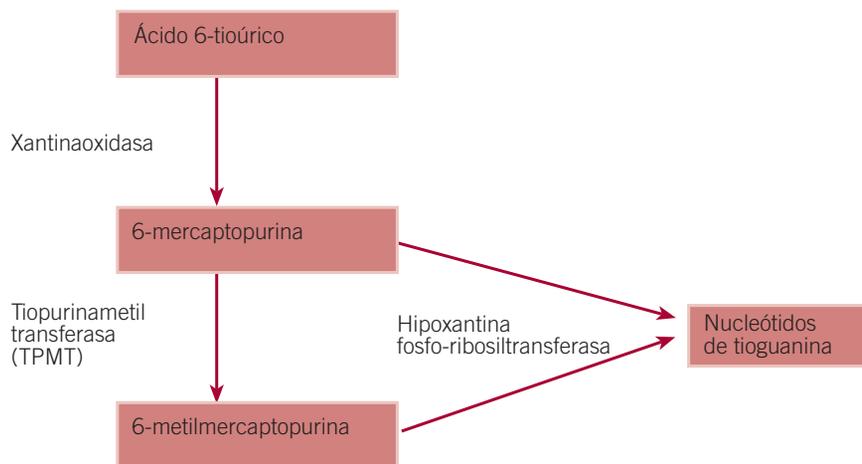


Figura 1. Metabolismo de azatioprina/6-mercaptopurina.

Aunque existen estudios de su administración por vía intravenosa, con el fin de disminuir el tiempo que tarda en comenzar a observarse su efecto, no se han observado beneficios con dicha vía¹¹.

Puesto que, potencialmente, pueden producir graves efectos adversos, existen 2 posibilidades de iniciar el tratamiento. Una de ellas es introducirlos a dosis bajas de 0,5-1,5 mg/kg de AZA o 0,25-0,5 mg/kg de 6MP al día e ir aumentándola progresivamente, en 1-3 meses, hasta 2,5 mg/kg de AZA o 1,5 mg/kg de 6MP. La otra consiste en determinar, antes de comenzar con el tratamiento, los valores de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT), que participa en el metabolismo de AZA/6MP¹². El 11% de la población presenta déficit de esta enzima, lo que origina la producción preferente de nucleótidos de 6-tioguanina (6TG), causantes de la toxicidad de estos medicamentos. Por ello, se ha sugerido que la detección de dicha deficiencia puede ser útil para no administrarlos en estos pacientes y para ajustar la dosis en función de los valores plasmáticos de ésta en el resto, aunque supone un mayor coste, y algunos efectos secundarios, como la pancreatitis, no se correlacionan con sus valores. Puesto que pacientes con valores adecuados de la enzima en sangre pueden presentar efectos secundarios, su determinación no excluye que deban realizarse los mismos controles analíticos.

Si el sujeto se encuentra en tratamiento con alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa responsable del metabolismo de AZA-6MP, debe iniciarse a dosis inferiores a las mencionadas.

Efectos adversos (tabla 1)

Aproximadamente el 10-15% de los pacientes en tratamiento con AZA/6MP presentan efectos secundarios, aunque sólo en el 10% será necesario interrumpir el tratamiento. Este porcentaje es probablemente inferior al sospechado por buena parte de los facultativos.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3471916>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3471916>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)