

## Estado actual del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Francisco Rodríguez-Moranta, Antonio Soriano-Izquierdo y Jordi Guardiola  
Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

### Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal engloba un grupo de enfermedades del tracto digestivo de etiología todavía no bien conocida, que se caracterizan por su curso crónico y por la alternancia de períodos de actividad, de gravedad variable, con períodos de remisión clínica.

Durante los últimos años, la enfermedad inflamatoria intestinal ha sido objeto de una intensa investigación, circunstancia que ha promovido un mejor conocimiento de sus mecanismos fisiopatogénicos. Este hecho ha permitido el desarrollo de una nueva generación de fármacos biotecnológicos capaces de controlar a pacientes considerados previamente refractarios al tratamiento médico, reducir la dosis acumulada de corticoides, y disminuir las indicaciones de cirugía y los ingresos hospitalarios, con un incremento de la calidad de vida. Por otro lado, se ha demostrado la eficacia de determinados fármacos clásicos en la prevención de la recurrencia tras la cirugía de la enfermedad de Crohn, así como su utilidad en la prevención de la displasia y el cáncer colorrectal en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

**Palabras clave:** *Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn. Tratamiento. Seguimiento. Cribado. Cáncer colorrectal.*

### CURRENT STATUS OF TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Inflammatory bowel disease encompasses a group of diseases with poorly defined etiology that affect the digestive tract. These diseases are characterized by their chronic course and by periods of disease activity, of variable severity, that alternate with periods of clinical remission.

In the last few years, inflammatory bowel disease has been the object of intense research, which has increased knowledge of the physiopathogenic mechanisms involved. This has enabled the development of a new generation of biotechnological drugs effective in patients previously considered to be refractory to medical treatment and has allowed the accumulated corticosteroid dose to be reduced and the indications for surgery and hospital admissions to be decreased, thus improving quality of life. In addition, some classical drugs have been demonstrated to be effective in recurrence prevention after surgery for Crohn's disease and in the prevention of dysplasia and colorectal cancer in inflammatory bowel disease.

**Key words:** *Inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis. Crohn's disease. Treatment. Follow-up. Screening. Colorectal cancer.*

### Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son enfermedades inflamatorias del tracto digestivo conocidas globalmente como enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Ambas son entidades de etiología todavía

no bien conocida que se caracterizan por su curso crónico y por la alternancia de períodos de actividad, de gravedad variable, con períodos de remisión clínica.

Clásicamente, el manejo de la EII se había basado en el uso de 5-aminosalicilatos, glucocorticoides, antimetabolitos y antibióticos. Estos fármacos presentan varias limitaciones, entre las que destacan un lento inicio de su acción, una elevada tasa de respuesta incompleta y un riesgo significativo de efectos adversos. En cuanto al manejo quirúrgico, sabemos que alrededor de un 30-40%<sup>1</sup> de los pacientes con EC requerirá una colectomía y que los pacientes con CU tienen una elevada probabilidad de requerir un tratamiento quirúrgico durante su evolución, que variará en función de la localización de la en-

Correspondencia: Dr. F. Rodríguez Moranta.  
Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario de Bellvitge.  
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat.  
Barcelona. España.  
Correo electrónico: frmoranta@csub.scs.es

Manuscrito recibido el 20-2-2007 y aceptado el 21-2-2007.

fermedad (en la EC ileocolónica este riesgo es del 92%; en la EC de intestino delgado, del 62%, y en la afectación cólica y anorrectal, del 58%<sup>2</sup>). Además, en los siguientes 4 años tras la resección del segmento afectado, la recidiva clínica se producirá en un 40% y la recidiva endoscópica en un 90%. En la CU refractaria al tratamiento médico, la proctocolectomía total con anastomosis ileoanal y reservorio en "J" es la intervención quirúrgica de elección. Esta técnica, considerada curativa, presenta una morbilidad de hasta el 30% y tiene un riesgo acumulado de desarrollar una reservoritis crónica (con reaparición de los síntomas) del 15, el 30 y el 46% a 1, 5 y 10 años, respectivamente. Se consideran indicaciones quirúrgicas de la EII el fracaso del tratamiento médico, la obstrucción recurrente, la perforación, los abscesos y las fístulas, la hemorragia incontrolable y la displasia o el cáncer colorrectal.

En los últimos años, hemos asistido a un notable incremento de nuestros conocimientos con respecto a la etiopatogenia de la enfermedad y conseguido un mejor uso de los fármacos habituales y el desarrollo de nuevas moléculas que han revolucionado el manejo de la EII. Todo ello ha permitido controlar a pacientes considerados previamente refractarios al tratamiento médico, reducir la dosis acumulada de corticoides y disminuir las indicaciones de cirugía y los ingresos hospitalarios, con un incremento de la calidad de vida.

En los siguientes apartados se revisarán los aspectos que han implicado un cambio en el manejo médico-quirúrgico de los pacientes con EII. Se analizarán los datos novedosos en cuanto a los fármacos "clásicos", así como los nuevos biológicos, el manejo de la EC posquirúrgica y de la EC perianal y, por último, los nuevos conocimientos en cuanto al control de la displasia y el cáncer colorrectal en la EII.

### Tratamiento biológico en la enfermedad de Crohn

El mejor conocimiento de los mecanismos de la inflamación y de las moléculas implicadas en ella ha permitido desarrollar un nuevo grupo de fármacos conocido como agentes biológicos. Se trata de anticuerpos monoclonales que bloquean selectivamente las moléculas implicadas en el proceso inflamatorio. Su aparición podría significar un punto de inflexión en el tratamiento de la EC. Su uso se ha generalizado durante los últimos años y ha ofrecido una solución clínica a un importante volumen de pacientes antes considerados como intratables. Se cree que estos fármacos podrían conseguir modificar la historia natural de la enfermedad. A pesar de que actualmente existen varias moléculas en diferentes fases de investigación, infliximab es el único agente biológico aprobado en nuestro país. Se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), de manera que impide la unión con su receptor. La fracción constante de este anticuerpo es de tipo inmunoglobulina (Ig) G1 humana y la fracción variable es de origen murino. Varios ensayos clínicos han demostrado su eficacia en la EC con actividad moderada o grave<sup>3</sup>, y en la enfermedad fistulizante<sup>4</sup> de pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento convencional. La dosis de infliximab aprobada es

de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa a las 0, 2 y 6 semanas. Las ventajas de este fármaco incluyen su rápido inicio de acción y la posibilidad de conseguir la normalización endoscópica e histológica de la mucosa<sup>5</sup>. Los ensayos ACCENT I y ACCENT II han demostrado que los pacientes que responden a infliximab pueden recibir tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas<sup>6-8</sup>. El tratamiento de mantenimiento permite una respuesta y una remisión clínica más prolongadas en el tiempo, en comparación con el placebo. Asimismo, ha demostrado una reducción en el número de hospitalizaciones y tratamientos quirúrgicos, y podría condicionar una mejora en la calidad de vida del paciente<sup>9-11</sup>. El tratamiento con infliximab ha demostrado, además, su eficacia en la espondilitis anquilopoyética y en el *pyoderma gangrenosum*<sup>12</sup>. Uno de los problemas más importantes de infliximab es la aparición de reacciones a la infusión y la pérdida de respuesta, relacionadas con el desarrollo de anticuerpos antiinfliximab (ATI). El título de ATI parece ser predictivo de una menor respuesta al tratamiento, así como un aumento de las reacciones a la infusión<sup>13</sup>. Las estrategias que podrían reducir el desarrollo de ATI incluyen la administración de infliximab en pautas de mantenimiento (infusión cada 8 semanas)<sup>14</sup>, el uso concomitante de inmunomoduladores, como la azatioprina o el metotrexato<sup>13</sup>, y la premedicación con glucocorticoides antes de la infusión<sup>15</sup>.

Recientemente, se han desarrollado nuevas moléculas con la finalidad de mejorar la afinidad y especificidad por el TNF $\alpha$ , así como para disminuir la inmunogenicidad. Adalimumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG1 dirigido contra el TNF $\alpha$  totalmente humano, cuyo uso ya fue aprobado por la Food and Drug Administration para la artritis reumatoide en 2002. Los resultados en la EC en ensayos clínicos en fase III mostraron un beneficio significativo en la inducción a la remisión<sup>16</sup>, así como en su mantenimiento en el subgrupo de pacientes respondedores<sup>17</sup>. CDP-870 (certolizumab) es otro anticuerpo monoclonal anti-TNF $\alpha$  pegilado completamente humanizado que ha demostrado su eficacia en la EC con proteína C reactiva elevada<sup>18</sup>. Los ensayos clínicos en fase III, Precise I y II, todavía no publicados, han demostrado el beneficio del CDP-870, administrado por vía subcutánea cada 4 semanas, tanto en la inducción de la remisión como en el mantenimiento, cuando se comparaba con placebo.

### Tratamiento biológico en la colitis ulcerosa

En la CU el desarrollo de nuevos tratamientos ha sido menos importante que en la EC, probablemente por el hecho de que el tratamiento quirúrgico (la proctocolectomía total) ha sido un tratamiento aceptable en los pacientes con resistencia a los corticoides.

Durante las últimas 2 décadas, la ciclosporina por vía intravenosa había sido la única alternativa a la cirugía en la CU grave corticorrefractaria. Se ha demostrado que la ciclosporina a dosis de 4 mg/kg puede disminuir la necesidad de cirugía urgente en un elevado número de casos (alrededor de un 80%)<sup>19,20</sup>, aunque su administración se asocia a una elevada toxicidad. Recientemente, también se ha comprobado que la dosis de 2 mg/kg es igual de eficaz y presenta menos efectos adversos<sup>21</sup>. No obstante,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4253737>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4253737>

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