

Cristina Rodríguez Gutiérrez

Médico adjunto. Jefatura de Sección Asistencial. Sección de Gastroenterología. Complejo Hospitalario de Navarra.

"Avances en el tratamiento de la EII en 2017".

Las 3 enfermedades englobadas clásicamente bajo el concepto de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) son la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis inflamatoria (CI). Las 3 son procesos inflamatorios crónicos, de etiología desconocida y curso clínico crónico y recidivante, con afectación prioritaria aunque no exclusiva del tracto digestivo.

Desde que en 1932 se publicaran los primeros casos de lo que hoy conocemos como EC, es mucho lo que hemos avanzado en el conocimiento de estas enfermedades.

Son típicas de gente joven, pueden asociar manifestaciones a otros niveles extradigestivos y tienen un gran impacto en la calidad de vida de quienes las sufren, lo cual obliga casi siempre a un abordaje multidisciplinar. Y ese es el primer mensaje que nos debe quedar claro. En torno a cada paciente con EII orbitan diversos profesionales que, en función del momento evolutivo, pueden ser más o menos importantes. Aunque, en general, el especialista en aparato digestivo, y su enfermera, serán los encargados de coordinar la atención en todo momento.

La EC puede afectar a cualquier tramo del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano, siendo la localización habitualmente estable a lo largo de la evolución. Sin embargo el tipo de lesión a nivel de la mucosa sí suele progresar: lo que empieza siendo una úlcera, en ausencia de tratamiento, puede evolucionar hacia una estenosis y posteriormente una fístula.

La colitis ulcerosa sólo afecta al colon. La inflamación, invariablemente, se localiza en el recto extendiéndose posteriormente en sentido distal proximal de forma circunferencial en un segmento más o menos amplio. En ausencia de tratamiento, la inflamación cuando es severa puede evolucionar hacia el megacolon y la perforación. En formas más leves la inflamación mantenida puede relacionarse con cambios displásicos y cáncer colorrectal.

El objetivo del tratamiento, a corto plazo, es el control de los síntomas de la enfermedad. A medio-largo plazo lo que se busca es evitar las complicaciones.

Nuestro arsenal terapéutico, prácticamente limitado a los esteroides, los derivados del 5ASA y los tiopurínicos, ha cambiado por completo con la irrupción de los nuevos tratamientos a base fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales). Desde 1999 usamos en la práctica clínica diaria fármacos biológicos antiTNF, y en los últimos años han sido aprobados otros con distintos mecanismos de acción.

Derivados 5-ASA	Mesalazina Salazopirina
Corticoides - clásicos - segunda generación	Prednisona Budesónida / beclometasona
Inmunomoduladores	Azatioprina / Mercaptopurina Metotrexate Ciclosporina A / Tacrólimus
Biológicos - antiTNF - antiintegrina - antiinteleukina	Infliximab / adalimumab / golimumab Vedolizumab Ustekinumab

No todos los fármacos son iguales: algunos sólo sirven como tratamiento de inducción, es decir, como tratamiento del brote de actividad; otros, en cambio sólo son capaces de mantener la remisión y, por suerte, la mayoría son útiles en ambos escenarios, habitualmente con cambios en la dosis o las pautas de administración.

A la hora de elegir un tratamiento -o una estrategia terapéutica- deberemos tener presentes distintos factores:

- Relacionados con la enfermedad: como son el tipo de enfermedad, la extensión, la severidad del brote y, sobre todo, la propia historia de la enfermedad en términos de evolución previa, respuesta a distintos tratamientos o intolerancia a los mismos.
- Relacionados con el paciente: la edad y la posible comorbilidad asociada serán básicas a la hora de decidir nuestra estrategia. De igual forma el hábito tabáquico mantenido nos puede hacer cambiar de actitud.
- Manifestaciones extraintestinales: más de 50% de los pacientes presentarán, a lo largo de su evolución, al menos 1 manifestación extraintestinal. Algunas van en paralelo a la enfermedad digestiva, pero otras son de curso independiente.

MESALAZINA

Se usa en la CU, tanto en brote como mantenimiento, en brotes leves-moderados. En pacientes con afectación limitada al colon izquierdo será de elección el tratamiento tópico en forma de supositorios, espuma o enemas.

Tienen un excelente perfil de seguridad y controlan a más de 50% de los pacientes con CU.

No tienen papel en la EC.

ESTEROIDES

Son los fármacos más usados en los brotes moderados-severos. Cuando se indican debemos asegurar una dosis adecuada (0.75-1mg/kg de prednisona o equivalente) y asociar siempre suplementos de calcio-vitamina D. El 20% no responden (corticorresistencia) y otro 20-25% serán córticodependientes (reaparición de síntomas al bajar la dosis o brote que requiere nuevo ciclo de esteroides antes de 3 meses).

Los de segunda generación son menos potentes, de elección en brotes moderados: la budesónida se usa en EC y la beclometasona en CU. Si tras 2-3 semanas no se obtiene respuesta se deben cambiar por prednisona.

CICLOSPORINA

Tiene una única indicación: brote grave de CU en paciente ingresado naive a tiopurínicos y sin respuesta a esteroides iv. En ese escenario es una alternativa al infliximab o a la cirugía.

TIOPURÍNICOS

Son fármacos de acción lenta que usaremos sólo como mantenimiento de la respuesta inducida por esteroides o ciclosporina. También en córticodependencia, enfermedad perianal y en prevención de recurrencia postquirúrgica. Los efectos secundarios obligan a retirar el fármaco en más del 25% de los pacientes. Pueden incrementar de forma ligera el riesgo de linfoma y tumores cutáneos no melanocíticos

METOTREXATE

Está indicado en pacientes con EC córticodependiente y en aquellos a los que se retiran los tiopurínicos por toxicidad. En CU sólo se usa asociado a biológicos para disminuir la inmunogenicidad. Es teratogénico y debe retirarse, tanto en hombres como mujeres, al menos 6 meses antes de plantear embarazo. Dada la potencial hepatotoxicidad se deberá usar con precaución en pacientes con sdr metabólico o ingesta activa de alcohol.

BIOLÓGICOS

AntiTNF (infliximab, adalimumab y golimumab). Están indicados en el tratamiento de la EC / CU activa (el golimumab sólo en CU), de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias. Antes de iniciarlos hay que hacer serología VHB-VHC y HIV y siempre despistaje de tuberculosis latente. Están contraindicados en presencia de infección activa no controlada, LES, enfermedades desmielinizantes e insuficiencia cardíaca congestiva. El 30% de los pacientes no responden. El 10-12% pierden respuesta cada año. Han permitido rescatar un concepto antiguo pero olvidado como es el de la cicatrización mucosa, y quizás sean capaces de modificar la historia natural de la enfermedad. Hasta la fecha han demostrado disminuir los ingresos y la cirugía.

Vedolizumab (antiintegrina $\alpha 4\beta 7$). Está indicado para el tratamiento de la EC / CU activa, moderada grave, en adultos que no responden o tratamiento convencional o fármacos antiTNF. Tiene especificidad por el tracto digestivo por lo que quizás sea de elección en pacientes añosas, con comorbilidad o antecedentes de tumores no digestivos. Dada la lentitud de acción se suele asociar a esteroides. Al igual que los antiTNF está contraindicada en pacientes con infección activa no controlada.

Ustekinumab (antiinterleukina12-23). Hasta ahora sólo se ha aprobado en EC y la EMA la posiciona en primera línea, al mismo nivel que los antiTNF. A diferencia de otras indicaciones (psoriasis, artritis psoriásica,) en EC está aprobada inducción iv con mantenimiento posterior sc.

El futuro se presenta prometedor: nuevas moléculas con distintos mecanismos de acción y buen perfil de seguridad están esperando a ser aprobadas en los próximos años. Con ello quizás seamos capaces de identificar distintos perfiles de pacientes con estrategias más adaptadas a cada uno de ellos.