

# Avances en el uso de agentes no biológicos para tratar la enfermedad inflamatoria del intestino

Dr. Francisco Bosques Padilla\*

\* Subdirección de Investigación. Facultad de Medicina y Hospital Universitario. Monterrey, Nuevo León, México.

## INTRODUCCIÓN

Los avances terapéuticos en la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) acapararon un gran interés en la semana de enfermedades digestivas (DDW) este año. Las terapias biológicas y no biológicas fueron discutidas en presentaciones orales. Este informe se concentra en los avances terapéuticos tanto no biológicos como biológicos para el tratamiento de la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn.

Lo destacado durante la reunión de este año con respecto a la terapia con ácido 5 - aminosalicílico (5-ASA) que ha estado disponible por muchas décadas, es una nueva formulación, la cual tiene la ventaja que se prescribe una vez al día, dosificación que representa un avance prometedor. Además, la terapia con 5-ASA ha demostrado ser segura durante embarazo, y con base en los datos presentados durante la DDW 2006, los enemas de espuma de 5-ASA pueden ofrecer una cierta superioridad *versus* los enemas tradicionales de 5-ASA. La dependencia a esteroides, una complicación temida de la IBD que conduce generalmente a la cirugía y/o a los efectos nocivos graves, se puede predecir por algunos factores clínicos. Los nuevos datos también sugieren que el uso temprano de drogas inmunomoduladoras podría afectar de manera favorable la historia natural de la enfermedad de Crohn en niños. En otros estudios, fue demostrado que los inmunomoduladores probablemente se asocian con ciertas infecciones inofensivas. Además, con base en los datos presentados durante esta reunión, fue demostrado que el uso del alopurinol, cuando se utiliza de forma juiciosa, puede afectar de manera favorable el metabolismo de los fármacos inmunomoduladores en pacientes con alta actividad de la enzima metil-transferasa de tiopurina.

En la colitis ulcerativa, la discusión ahora consiste en comparar a la ciclosporina con el infliximab en pacientes con episodios de colitis grave. Infliximab ofrece una respuesta más rápida, pero los dos agentes tienen una respuesta a largo plazo similar. En las opciones terapéuticas alternativas se mostraron resultados que

incluyen el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, probióticos, el uso de curcumina y las estatinas. El uso combinado de las terapias biológicas con o sin algunas de estas estrategias no biológicas es seguro que mejorara los resultados en los pacientes con IBD.

## PREPARACIONES DE 5-ASA

El apego (compliance) a la terapia médica de la colitis ulcerativa está en relación inversa con la frecuencia de la dosificación de la preparación de 5-ASA. Típicamente, los productos 5-ASA se dosifican en el margen de 2-4.8 g de 5-ASA diariamente dividido en tres dosis. El producto SPD476\* es una formulación de alta concentración que se toma una vez o dos veces al día y la preparación 5-ASA se libera en el íleo terminal, empleando una tecnología de *sistema de Multi-Matriz* que proporciona la liberación constante a través de todo el colon. Se presentó el resultado de dos ensayos clínicos aleatorios en forma combinada que compararon al SPD476 2.4 g por día (dos píldoras), SPD476 1.2 g dos veces al día, el SPD476 4.8 g al día, o placebo en 517 pacientes con colitis ulcerativa con una actividad leve a moderada.<sup>1</sup> Comparado con placebo, la remisión fue alcanzada considerablemente más a menudo en el grupo de SPD476 2.4 g (37% contra 17% en placebo) y en el grupo de SPD476 4.8 g (35% contra 17% en placebo). Dos pacientes en SPD476 desarrollaron pancreatitis, la que se resolvió cuando la droga fue suspendida. Cuando esté disponible, el SPD476 es probable que mejore el apego del paciente con la terapia 5-ASA, ofreciendo en pocas píldoras y menos a menudo que los fármacos actualmente disponibles. Otros datos relacionados con el SPD476 presentados en la DDW 2006 demostraron además que:

1. Los pacientes con colitis ulcerativa activa pueden alcanzar la remisión con el SPD476 a pesar de haber cambiado de otro agente 5-ASA o siendo pacientes sin uso previo (naive) de 5-ASA.<sup>2</sup>
2. SPD476 es también eficaz en pacientes con colitis ulcerativa de lado izquierdo y extensa.<sup>3</sup>

3. El SPD476 fue eficaz para tratar la colitis ulcerativa con actividad leve y moderada.<sup>4</sup>

Los productos 5-ASA se clasifican como categoría B en el embarazo, y, por tanto, se consideran seguros. En un estudio de una cohorte de 461 mujeres embarazadas con IBD y controles apareados en frecuencia, expusieron a 158 mujeres a el uso de 5-ASA durante embarazo.<sup>5</sup> Los resultados adversos eran más bajos en las mujeres con colitis ulcerativa que utilizó 5-ASA en los últimos dos trimestres que en las que no lo hicieron (67% contra 82%;  $p < 0.01$ ). Quizás el uso de 5-ASA al controlar la actividad de la enfermedad durante embarazo puede proteger a las mujeres con colitis ulcerativa contra resultados adversos del embarazo. La frecuencia de malformaciones congénitas no se encontró aumentada con el uso 5-ASA.

Para demostrar la eficacia comparativa de la espuma de 5-ASA contra el enema tradicional de 5-ASA, se realizó un ensayo clínico con selección al azar de 375 pacientes con enfermedad localizada en el lado izquierdo.<sup>6</sup> Después de cuatro semanas de la terapia tópica diaria, la remisión clínica fue observada en 67 y 70% de los pacientes en la espuma y en el grupo del enema estándar, respectivamente. La aceptabilidad y el apego eran similares en ambos grupos, pero el grado de retención del enema era mejor en el grupo de la espuma. Al parecer la espuma de 5-ASA es una alternativa razonable a los enemas estándares de 5-ASA para tratar a los pacientes con colitis ulcerativa del lado izquierdo.

### **ESTEROIDES E IMMUNOMODULADORES - PREDNISONA, 6-MERCAPTOPURINA, AZATIOPRINA Y CICLOSPORINA**

Cuando se tratan a los pacientes con enfermedad de Crohn con esteroides, aproximadamente un tercio llegará a ser esteroide-resistente y otro tercio llegará a ser esteroide-dependiente. Para determinar los factores que pueden predecir resistencia o dependencia a los esteroides, se reclutaron a 188 pacientes con enfermedad de Crohn en un estudio de tipo casos-contróles.<sup>7</sup> La dependencia a esteroides fue asociada con el tabaquismo (razón de momios [OR] e intervalo de confianza de 95% de 3.2, (1.4-7.4), la presencia de manifestaciones extraintestinales de la enfermedad tales como artritis, eritema nodoso e hipoderma gangrenoso [OR] de 3.7 (1.7-7.6), y con una tendencia a la historia de antecedentes familiares de la enfermedad de Crohn [OR] de 2.3 (0.9-5.6). La resistencia a esteroides fue asociada al antecedente de apen-

dicetomía [OR] de 3.7 (1.5-9.1). Es interesante que las mutaciones en los genes *CARD-15*, *TLR-4*, y *CD-14* no fueron asociadas a la resistencia o la dependencia de esteroides. Por lo tanto, los esteroides se deben utilizar con precaución en aquellos pacientes con la enfermedad de Crohn que son fumadores o que tienen artritis porque es probable que lleguen a ser esteroide-dependientes.

Para evaluar el efecto del uso temprano de inmunomoduladores en niños diagnosticados de novo con enfermedad de Crohn, se estudiaron los informes de 482 pacientes, de las bases de datos de 20 centros.<sup>8</sup> Ciento ochenta y cinco de estos pacientes tenían por lo menos dos años de evolución y fueron incluidos en el análisis. Cuando compararon a los niños que recibieron inmunomoduladores en el plazo de los primeros tres meses del diagnóstico con los pacientes que los iniciaron más adelante en el curso de enfermedad, los usuarios tempranos fueron menos probables que dependieran de esteroides (12 vs. 33%) o de ser hospitalizados (26 vs. 48%) en el seguimiento de 18 meses. Al parecer el uso temprano de inmunomoduladores puede cambiar de manera favorable la historia natural de la enfermedad en niños.

Cuando a los pacientes con IBD se les da medicamentos inmunosupresores, pueden ocurrir infecciones serias o relativamente inofensivas. Para determinar la incidencia de infecciones inofensivas en tales pacientes, fue conducido un estudio de cohorte de 230 pacientes no internados con IBD.<sup>9</sup> Cuando se comparó a los pacientes no tratados con azatioprina (AZA), los pacientes tratados con AZA fueron más proclives a tener episodios de herpes y verrugas virales, y las infecciones eran más probables en los pacientes con una cuenta baja de linfocitos. No hubo diferencias en la frecuencia de infecciones respiratorias superiores entre los grupos.

Se sabe que los nucleótidos de la 6 thioguanina (6-TGN) son los metabolitos activos de ambos, la AZA\* y la 6 mercaptopurina (6-MP).\* Los metabolitos principales de la 6-TGN son el 6-trifosfato de thioguanosina (6-TGTP) y el precursor inactivo 6-difosfato de thioguanosina (6-TGDP). En un estudio de 79 pacientes con IBD tratados a largo plazo con AZA, la respuesta a la terapia correlacionó con los niveles de 6-TGN y 6-TGTP.<sup>10</sup> Los pacientes con niveles de 6-TGDP alto y 6-TGTP bajo tuvieron más recaídas y el curso de la enfermedad fue más refractario a la terapia médica. Entender los factores que convierten al 6-TGDP en 6-TGTP, y poder favorecerlos de alguna manera, debe darnos una respuesta más eficiente al tratamiento con el uso de inmunomoduladores.

Se sabe que hasta 40% de los pacientes con IBD no responden a la terapia con inmunomoduladores, lo que

se puede relacionar en algunos casos con el metabolismo preferencial de 6-MP a su metabolito inactivo y potencialmente tóxico, el 6-metilmercaptapurina (6-MMP), más bien que al 6-TGN activo. En un ensayo con enfermos con IBD, que no habían respondido a los inmunomoduladores y que además, tenían un nivel excesivo de 6-MMP, se les dio a veintinueve pacientes alopurinol\* 100 mg diariamente aunado con una reducción de 50 a 75% del inmunomodulador.<sup>11</sup> Después de la administración del alopurinol, los niveles 6-TGN se elevaron en promedio de 187 a 387 pmol/8 x 10<sup>8</sup> (RBC), y los niveles de 6-MMP cayeron en promedio de 10,517 a 1919/pmol en los eritrocitos (8 x 10<sup>8</sup>). La cuenta de leucocitos bajó de un medio de 8.6 a 6.1/mm<sup>3</sup>. Los niveles de la actividad de la enfermedad también mejoraron, al igual que la dosis del prednisona (17.6 mg a 1.8 mg) y el nivel de la aspartato aminotransferasa (42.5 a 23.5 IU). La leucopenia grave no fue observada en ningún paciente. La seguridad a largo plazo con respecto a la aparición de hiperplasia nodular focal del hígado y de leucopenia grave se está supervisando. Debido a que la mayoría del 6-MP se metaboliza y se hace inactivo por la vía de la enzima xantina oxidasa, el empleo del alopurinol en los pacientes tratados con 6-MP o AZA se debe acompañar por la supervisión de estos metabolitos para reducir al mínimo el riesgo de complicaciones graves.

La colitis ulcerativa aguda grave es una complicación seria, peligrosa para la vida. En el tratamiento de un episodio de colitis ulcerativa aguda grave que no responde inmediatamente a los esteroides intravenosos se incluyen ciclosporina,\* infliximab, o la extirpación del intestino grueso. En un estudio de la cohorte, 63 de tales pacientes fueron seguidos, la extirpación del intestino grueso al momento del alta fue necesaria en 28% de los tratados con el infliximab o ciclosporina y en 43% de los pacientes tratados solamente con esteroides intravenosos.<sup>12</sup> Los índices de extirpación del intestino grueso al momento del alta fueron mejores con la terapia de infliximab (14%) comparada con la ciclosporina (48%). Sin embargo, 12 meses después del tratamiento con ciclosporina o infliximab, 46% de los pacientes tenían extirpado el intestino grueso comparada con 47% de los pacientes que no tenían ninguna terapia. No se realizó ningún ajuste para los factores que pudieron haber conducido a la decisión terapéutica. Sin embargo, con base en estos datos, el infliximab parece ser superior a la ciclosporina para una respuesta temprana en episodios de colitis ulcerativa aguda grave, pero el éxito a largo plazo es similar y no diferente del uso de esteroides intravenosos solamente.

En un estudio diferente, en 135 pacientes con colitis ulcerativa grave esteroide-refractaria que fueron tratados con ciclosporina, 45% tenían extirpado el intestino grueso a los seis meses.<sup>13</sup> Los factores de riesgo para la extirpación del intestino grueso incluían: la temperatura > 37.5 °C, pulso > 90 latidos/minuto, y el nivel de la proteína C-reactiva de > 45 mg/L, los resultados de la colonoscopia con presencia de ulceraciones extensas y profundas, mucosa desnuda, así como ulceraciones, o abrasiones de la mucosa grandes también fueron asociadas a la extirpación del intestino grueso (OR 1.8 [3.1 de 2.4]). La predicción exacta de la posible respuesta de un episodio de colitis ulcerativa sería a la ciclosporina puede ayudar a evitar la extirpación del intestino grueso o a los efectos nocivos de las drogas.

En un análisis conjunto de cinco ensayos clínicos con selección al azar de un año de terapia de mantenimiento que comparó el uso diario de budesonida 6 mg con placebo con 417 pacientes, encontró pocas diferencias en la frecuencia de efectos nocivos entre los grupos.<sup>14</sup> Comparado con placebo, las diferencias más grandes con budesonida eran el acné (15 vs. 9%), la facies de luna llena (11 vs. 6%), y el hirsutismo (6 vs. 2%), pero ninguna de las diferencias eran significativas estadísticamente. La suspensión de la droga debido a los efectos nocivos ocurrió en 8% de los pacientes tratados con budesonida y 10% de los pacientes en placebo. Con base en estos datos, el uso a largo plazo de la budesonida parece ser seguro.

## TERAPIAS MISCELÁNEAS

### Trasplante autólogo hematopoyético de células madre

Se está estudiando el trasplante autólogo hematopoyético de células madre\* (HSCT) en pacientes con enfermedad de Crohn en centros selectos de referencia. En teoría, tal tratamiento “reprograma (reset)” al sistema inmune a una época previa al desarrollo de la enfermedad de Crohn. Craig y cols.<sup>15</sup> presentaron su experiencia con 19 pacientes con enfermedad de Crohn que se sometieron a un HSCT autólogo. No hubo mortalidad durante la hospitalización, y la fiebre con cultivo-negativo fue la complicación más importante en el hospital. La diarrea y el dolor abdominal se resolvieron antes de ser dados de alta del hospital, y las fístulas se resolvieron gradualmente en los siguientes meses o años. Dos pacientes requirieron cirugía por estenosis del intestino delgado, pero tuvieron cursos postoperatorios sin eventualidades y están sin medicaciones antiinflamatorias.

Tres pacientes tuvieron recaídas de la enfermedad de Crohn en el plazo de dos años de su HSCT y han requerido terapia inmunosupresora. Los pacientes restantes están en remisión sin terapia antiinflamatoria. Este seguimiento a largo plazo de los pacientes que recibieron esta terapia única y aparentemente exitosa ha animado a otros investigadores a iniciar un ensayo clínico con selección al azar.

### ESTATINAS

Se conoce que las estatinas tienen efectos antiinflamatorios sistémicos. Higgins y cols.<sup>16</sup> condujeron un ensayo clínico con selección al azar con 36 pacientes con colitis ulcerativa tratados durante 24 semanas para estudiar el efecto del empleo de atorvastatina\* 40 mg diarios. La remisión clínica fue alcanzada en 45% de los pacientes tratados con atorvastatina contra 25% en el grupo con placebo. Todos los índices de la actividad de la enfermedad mejoraron a un mayor grado con atorvastatina que con placebo. No hubo diferencias en acontecimientos adversos relacionados con la enfermedad o con la droga y ninguno mostró aumento en las pruebas de la función hepática o los niveles de la CPK. Se planea realizar un ensayo clínico más grande con selección al azar para esta clase prometedora de drogas.

### CURCUMINA

La curcumina,\* un producto químico derivado de las plantas, se encuentra presente en la *Curcuma longa*, se ha demostrado que posee propiedades antiinflamatorias, antimicrobiana, y actividades antitumorales inhibiendo la transcripción del factor nuclear NF-kappa beta. En un estudio presentado durante la reunión de este año de la DDW, 89 pacientes con colitis ulcerativa en remisión y en terapia con 5-ASA fueron seleccionadas al azar para recibir curcumina o el placebo por seis meses.<sup>17</sup> La recaída fue observada en 5% de los pacientes tratados con curcumina y en 21% de los pacientes del grupo placebo (p = 0.04). No se observó ningún efecto nocivo serio.

### CONCLUSIÓN

El tratamiento de la IBD está avanzando a gran velocidad. Debido al éxito del infliximab, la mayor parte de la atención reciente se ha centrado en los agentes biológicos. Sin embargo, estos agentes biológicos se utiliza en una minoría de pacientes con IBD, mientras que los agentes no-biológicos dados como monoterapia o

conjuntamente con los productos biológicos se utilizan virtualmente en todos los pacientes con IBD. Mejorar nuestro conocimiento con respecto al uso de estos agentes tiene como objetivo mejorar sustancialmente la eficacia y la calidad del cuidado del paciente.

### REFERENCIAS

1. Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, et al. Combined data from two pivotal, randomized, placebo-controlled phase III studies show that SPD476, a novel mesalamine formulation given once or twice daily is effective for the induction of remission of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: A-119 [#813].
2. Sandborn WJ, Kamm MA, Lichtenstein GR, et al. SPD476, a novel, high-strength 5-ASA formulation induces remission of active, mild-to-moderate ulcerative colitis in subjects that are switched from low-dose oral 5-ASA therapy or are 5-ASA naïve: an analysis of pooled data from two phase III studies. *Gastroenterology* 2006; 130: A-482 [T1139].
3. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. SPD476, a novel formulation of 5-ASA given once or twice daily is effective for the induction of remission of left-sided and extensive ulcerative colitis: an analysis of combined data from two pivotal, randomized, placebo-controlled phase III studies. *Gastroenterology* 2006; 130: A-484 [T1148].
4. Lichtenstein GR, Kamm MA, Sandborn WJ, et al. Once-and twice-daily SPD476, a novel, high-strength formulation of 5-ASA, induces remission of both mild and moderate ulcerative colitis: a prespecified analysis of combined data from two pivotal, randomized, placebo-controlled, phase III studies. *Gastroenterology* 2006; 130: A-484 [T1147].
5. Mahadevan U, Corley D. Aminosalicilate use during pregnancy is not associated with increased adverse events or congenital malformations in women with IBD. *Gastroenterology* 2006; 130: A-40 [#223].
6. Cortot A, Maetz D, Dogoutte E, et al. Similar clinical remission rates with mesalazine foam and enema in patients with active left-sided ulcerative colitis: results of a multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded comparative study. *Gastroenterology* 2006; 130: A119-20 [#814].
7. Barreiro-Acosta M, Lorenzo A, Dominguez-Munoz. Steroid dependence and steroid resistance in Crohn's disease: is there any predictable risk factor? *Gastroenterology* 2006; 130: A-40 [#222].
8. Punati JB, Markowitz J, Lerer T, et al. Early immunomodulator use improves 18-month outcomes in pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: A-11 [#55].
9. Seksik P, Cosnes J, Nion-Larmurier I, et al. Incidence of infections in IBD patients treated with azathioprine. *Gastroenterology* 2006; 130: A-72 [#493].
10. Neurath MF, Kiesslich R, Teichgraeber U, et al. Prediction of azathioprine responsiveness in Crohn's disease by 6-thioguanosine di- and tri-phosphate levels in red blood cells: a prospective study. *Gastroenterology* 2006; 130: A-84 [#573].
11. Sparrow M, Hande SA, Friedman S, et al. Optimization of 6-thioguanine production by allopurinol in IBD patients not responding to azathioprine/6-mercaptopurine leads to improved disease activity, reduced corticosteroid requirements, and normalization of liver enzymes. *Gastroenterology* 2006; 130: A-142 [#922].
12. Walsh A, Cooley R, Templeton D, et al. Acute severe ulcerative colitis: a study of predictors of outcome and efficacy for cyclosporine and infliximab. *Gastroenterology* 2006; 130: A-84 [#575].
13. Wulfran C, Marc L, Philippe M, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006; 130: A-143 [#927].
14. Lichtenstein G, Hapten-White L, Sandborn WJ. Long-term safety analysis of budesonide in Crohn's disease: a pooled analysis of five 1-year studies. *Gastroenterology* 2006; 130: A-484 [T1148].

15. Craig RM, Oyama Y, Verda L, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for refractory Crohn's disease: 4-year follow-up. *Gastroenterology* 2006; 130: A-120 [#816].
16. Higgins PD, Khan T, Mapili J, et al. Atorvastatin decreases Seo Index in patients with short duration of disease in ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Gastroenterology* 2006; 130: A-120 [#817].
17. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Curcumin, a promising drug for long-term maintenance therapy in patients with ulcerative colitis: results from a multicenter, randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Gastroenterology* 2006; 130: A-84 [#572].

\* *La administración del alimento y de la droga de los EUA no ha aprobado esta medicación para este uso.*